



Data de Submissão: 11/07/2017  
Data de Aprovação: 18/10/2017

ARTIGO ORIGINAL

## Efeitos do corticoide antenatal em prematuros de muito baixo peso

### *Effects of antenatal corticosteroids in very low birthweight preterm infants*

Gabriela de Carvalho Nunes<sup>1</sup>, Mauricio Obal Colvero<sup>2</sup>

#### Palavras-chave:

Doenças do Prematuro,  
Prematuro,  
Glucocorticoides,  
Recém-Nascido de  
muito Baixo Peso.

#### Resumo

**Introdução:** Os benefícios do corticoide antenatal (CA) para o prematuro são bem estabelecidos. Sua ação em múltiplos tecidos promove a maturidade de estruturas fetais, tendo grande impacto na diminuição da morbimortalidade neonatal. **Objetivo:** Avaliar os efeitos do uso do CA nos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (RNPTMBP). **Métodos:** Foram utilizados os dados enviados pela Unidade à Rede Gaúcha de Neonatologia dos RNPTMBP nascidos entre 01/01/2008 e 31/12/2014 no Hospital Fêmima, em Porto Alegre. Analisou-se a exposição ao CA (1 ou 2 doses de 12 mg de betametasona intramuscular) e sua relação com a mortalidade e seguintes comorbidades: doença da membrana hialina (DMH), hemorragia intraventricular (HIC), leucomalácia periventricular (LPV), retinopatia da prematuridade (ROP), enterocolite necrosante (ECN), persistência do canal arterial (PCA) e displasia broncopulmonar (DBP). **Resultados:** Obteve-se um total de 496 pacientes, dos quais 68% receberam pelo menos uma dose de CA e 32% não receberam nenhuma. Observou-se significativa redução na incidência de DMH (OR 0,468,  $p = 0,001$ ), favorável aos pacientes que receberam CA. Notou-se uma redução em 60% de HIC (OR 0,401,  $p < 0,001$ ). Também foi observada redução na incidência de DBP com o uso de CA (OR 0,269-0,903,  $p = 0,018$ ). Não foi observada diferença estatística na incidência de LPV ( $p = 0,3$ ), PCA ( $p = 0,68$ ), ECN ( $p = 0,44$ ) ou ROP ( $p = 0,58$ ). A redução na incidência de óbitos foi de 78% (OR 0,22,  $p < 0,001$ ). **Conclusão:** A exposição ao CA, independente do número de doses, confere menor morbidade e menor mortalidade aos RNPTMBP.

#### Keywords:

Infant, Premature  
Infant, Premature,  
Diseases,  
Glucocorticoids,  
Infant, Very Low  
Birth Weight.

#### Abstract

**Introduction:** The benefits of antenatal corticosteroid (AC) to preterm infants are well established. Its action in multiple tissues promotes maturity of fetal structures, with significant impact in the reduction of neonatal morbimortality. **Objective:** Evaluate the effects of AC in very low birth weight preterm infants (VLBWPI). **Methods:** Data from the Rede Gaúcha de Neonatologia of those VLBWPI born between 01/01/2008 and 12/31/2014 at the Fêmima Hospital in Porto Alegre was used. The exposure to AC (one or two doses of intramuscular 12mg betamethasone) and its relation to mortality and following comorbidities were analyzed: respiratory distress syndrome (RDS), intraventricular hemorrhage (IVH), periventricular leukomalacia (PVL), retinopathy of prematurity (ROP), necrotizing enterocolitis (NEC), patent ductus arteriosus (PDA), and bronchopulmonary dysplasia (BPD). **Results:** A total of 496 patients were obtained, of whom 68% received at least one dose of CA and 32% received none. A significant reduction in the incidence of RDS was obtained in the group that exposed to AC (OR 0.468,  $p = 0.001$ ). A 60% reduction in IVH (OR 0.401,  $p < 0.001$ ) was noted. A reduction in the incidence of BPD was also observed with the use of AC (OR 0.296-0.903,  $p = 0.018$ ). No statistical difference was observed in the incidence of PVL ( $p = 0.3$ ), PDA ( $p = 0.68$ ), NEC ( $p = 0.44$ ) or ROP ( $p = 0.58$ ). Neonatal death was significantly reduced by 78% in those treated with AC (OR 0.22,  $p < 0.001$ ). **Conclusion:** exposure to AC, regardless of the number of doses, confers lower morbidity and lower mortality to VLBWPI.

<sup>1</sup> Pediatra. Médica-Residente em Neonatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS).

<sup>2</sup> Doutor em Pediatria pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Chefe da UTI Neonatal do Hospital Fêmima - GHC.

#### Endereço para correspondência:

Gabriela de Carvalho Nunes.

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre/Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre/Hospital Fêmima. Mostardeiro, nº 17, Independência - Porto Alegre - RS. Brasil. CEP: 90430-001. E-mail: gabrieladecn@gmail.com

## INTRODUÇÃO

O parto prematuro é aquele que ocorre antes de 37 semanas incompletas de gestação. A imaturidade do organismo no momento do parto implica em diversas consequências para o recém-nascido (RN).

De acordo com o relatório “Born Too Soon” da Organização Mundial de Saúde (OMS), 15 milhões de crianças nascem prematuramente a cada ano<sup>1</sup>. A prematuridade tem aumentado de forma consistente<sup>2,4</sup>, com sua prevalência variando de 5 a 25% em países de características sociodemográficas distintas<sup>4</sup>. No Brasil, um estudo realizado na cidade de Ribeirão Preto observou um aumento da prevalência de prematuridade de 6%, em 1992, para 15%, em 2004<sup>3</sup>.

Tal crescimento tem impacto direto nos indicadores de saúde e na atenção integral à criança. Lawn e cols. apontaram a mortalidade neonatal como responsável por 42% das mortes em menores de 5 anos, sendo que as complicações da prematuridade são a causa direta mais importante desta<sup>4</sup>. Dados do Ministério da Saúde apontam que a mortalidade neonatal no Brasil representa entre 60 r 70% da mortalidade infantil em todas as regiões do País<sup>5</sup>, chegando a 77% no ano de 2014<sup>6</sup>.

Além da mortalidade, ressalta-se também as morbidades de longo prazo consequentes ao parto pré-termo, como a paralisia cerebral, déficit cognitivo, doença pulmonar crônica, alterações cardíacas, gastrointestinais, perdas auditiva e visual. Estas complicações tendem a aumentar com a sobrevivência crescente de recém-nascidos com menor idade gestacional<sup>1</sup>.

A melhora na assistência pode reduzir em até três quartos as mortes neonatais causadas por complicações da prematuridade<sup>1</sup>. Tendo em vista a necessidade crescente do aprimoramento do atendimento ao pré-termo, buscam-se intervenções para diminuição da mortalidade e morbidade desse grupo.

Em 1972, o artigo de Liggins e Howie revolucionou o cuidado perinatal ao publicar os efeitos benéficos do uso do corticosteroide antenatal (CA) na maturação fetal<sup>7</sup>. Desde então, inúmeros estudos foram realizados e a administração de CA na gestante de risco para parto prematuro se estabeleceu como uma intervenção eficaz e consagrada pela literatura<sup>8-12</sup>.

Seu efeito benéfico, associado ao baixo custo e alta disponibilidade da medicação fazem com que esta intervenção seja responsável por impedir cerca de 370.000 óbitos neonatais a cada ano em todo o mundo. A OMS considera o uso do CA uma intervenção prioritária na assistência a gestante de risco<sup>1</sup>.

O presente estudo tem por objetivo avaliar uso do corticoide antenatal nos recém-nascidos prematuros de muito baixo peso (RNPTMBP) nascidos no Hospital Fêmeina, em Porto Alegre, sua associação com mortalidade neonatal e com as seguintes morbidades: doença da membrana hialina (DMH), persistência do canal arterial (PCA), enterocolite necrosante (ECN), presença de leucomalácia periventricular (LPV) e/ou hemorragia intracraniana (HIC) em exame de imagem, retinopatia da prematuridade (ROP) e displasia broncopulmonar (DBP).

## METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo. Foram utilizados os dados fornecidos pela Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

do Hospital Fêmeina (UTINeo-HF) à Rede Gaúcha de Neonatologia (RGN). A RGN tem por objetivo realizar a vigilância epidemiológica da morbimortalidade dos recém-nascidos de muito baixo peso no Estado do Rio Grande do Sul<sup>13</sup>. Por meio de uma ficha padronizada de coleta de dados, as Unidades de Terapia Intensiva Neonatal participantes alimentam anualmente o banco de dados da RGN.

Foram utilizados os dados dos RNPTMBP que nasceram no período entre 01/01/2008 a 31/12/2014 e que obedecerem a todos os seguintes critérios: idade gestacional inferior a 37 semanas ao nascimento, peso ao nascimento igual ou inferior a 1.500 gramas, presença de registro referente ao uso antenatal de corticoide (“sim, completo”, “sim, incompleto” ou “não”). Os critérios de exclusão utilizados foram: idade gestacional maior ou igual a 37 semanas ao nascimento, peso ao nascimento superior a 1.500 gramas, preenchimento incorreto do campo referente ao uso antenatal de corticoide (registro numérico que não corresponde à nenhuma das alternativas preconizadas para o preenchimento da ficha) e ausência de registro referente ao uso antenatal de corticoide.

Analisaram-se as seguintes variáveis: uso materno antenatal de corticoides, idade gestacional ao nascimento, ocorrência de doença da membrana hialina (DMH), persistência do canal arterial (PCA), enterocolite necrosante (ECN), presença de leucomalácia periventricular (LPV) e/ou hemorragia intracraniana (HIC) em exame de imagem, retinopatia da prematuridade (ROP), displasia broncopulmonar (DBP) e óbito ocorrido dentro da UTI neonatal.

Para o diagnóstico de DBP, utilizamos como critério o uso de oxigênio suplementar com 36 semanas de idade gestacional corrigida ou 28 dias de idade cronológica. A definição de HIC se deu por achado em ultrassonografia transfontanelar, independente do grau. Os demais diagnósticos são estabelecidos pelos médicos assistentes, conforme avaliação clínica e laboratorial dos pacientes e preenchidos na folha de coleta de dados, a qual não possui critérios específicos de preenchimento.

A incidência das morbidades incluídas no estudo e da mortalidade foram comparadas entre os grupos que fizeram o uso antenatal de corticoide considerado “completo” (2 doses de 12 mg de betametasona), “incompleto” (1 dose de 12 mg de betametasona) e que não realizaram nenhuma dose de corticoide antenatal.

Foi utilizado como medida de associação o qui quadrado e, quando necessário, o teste exato de Fisher. Adotou-se um nível de significância alfa de 0,05, com um intervalo de confiança de 95%.

## RESULTADOS

No período do levantamento de dados, obtiveram-se 647 pacientes. Destes, foram excluídos 139 por não terem registro referente ao uso do CA e 13 recém-nascidos a termo, perfazendo um total de 495 RNPTMBP.

Trezentos e trinta e sete pacientes foram expostos ao CA e, destes, 259 receberam duas doses antenatais de betametasona.

Para fins de análise, os recém-nascidos foram divididos em três grupos: prematuros extremos (IG menor ou igual a 30 semanas), intermediários (IG entre 31 e 33 semanas) e tardios (IG maior ou igual a 34 semanas), distribuídos conforme a Tabela 1.

Os desfechos do grupo exposto a, pelo menos, uma dose de corticoide antenatal comparado ao grupo que não utilizou nenhuma dose estão apresentados na Tabela 2. A descrição dos

**Tabela 1.** Características da amostra.

Características	CA	Sem CA
	(N = 337)	(N = 158)
Idade materna	27,2 ± 7	25,9 ± 6,9
Idade gestacional		
≤ 30	190	103
31-33	124	39
≥ 34	23	8
Sexo masculino	165	82
Peso ao nascer	1099g ± 257 g	990g ± 308 g
Apgar < 7 (1 min)	140	103
Apgar < 7 (5 min)	37	47

**Tabela 2.** Incidência de morbidades e óbito em RNPTMBP de acordo com a administração de, pelo menos, uma dose de corticoide antenatal versus nenhuma dose de corticoide antenatal.

Idade gestacional (semanas)	CA	Sem CA	OR	IC 95%	p valor
<b>Doença da membrana hialina</b>					
≤ 30	136 (77%)	86 (22,7%)	0,277	0,119-0,646	0,02
31-33	60 (51,7%)	26 (68,4%)	0,495	0,228-1,073	0,07
≥ 34	3 (15%)	1 (8,3%)	1,941	0,178-21,199	1,00
Total	199 (63,8%)	113 (36,2%)	0,468	0,294-0,744	0,01
<b>Hemorragia intracraniana</b>					
≤ 30	47 (30,7%)	29 (52,7%)	0,398	0,212-0,747	0,004
31-33	13 (14,1%)	11 (36,7%)	0,284	0,110-0,732	0,015
≥ 34	2 (14,3%)	0	0,857	0,692-1,062	1,00
Total	62 (23,9%)	40 (44%)	0,401	0,243-0,663	< 0,001
<b>Leucomalácia periventricular</b>					
≤ 30	11 (9,6%)	4 (11,1%)	0,854	0,254-2,868	0,75
31-33	4 (5,6%)	2 (10,5%)	0,507	0,086-3,006	0,60
≥ 34	1 (8,3%)	0	0,917	0,773-1,087	1,00
Total	16 (8,1%)	6 (10,3%)	0,766	0,285-2,057	0,59
<b>Displasia broncopulmonar</b>					
≤ 30	25 (19,2%)	7 (23,3%)	0,782	0,302-2,027	0,61
31-33	15 (14,6%)	12 (35,3%)	0,313	0,128-0,762	0,01
≥ 34	1 (5,6%)	2 (20%)	0,235	0,018-2,993	0,28
Total	41 (16,3%)	21 (28,4%)	0,493	0,269-0,903	0,02
<b>Persistência do canal arterial</b>					
≤ 30	51 (31,3%)	37 (41,6%)	0,634	0,371-1,084	0,09
31-33	23 (20,4%)	10 (27%)	0,690	0,293-1,627	0,49
≥ 34	2 (10%)	0	0,900	0,778-1,042	0,51
Total	76 (25,6%)	47 (34,1%)	0,666	0,430-1,032	0,08
<b>Enterocolite necrosante</b>					
≤ 30	22 (14,5%)	12 (15,4%)	0,931	0,434-1,997	0,85
31-33	9 (8,2%)	0	0,918	0,868-0,971	0,11
≥ 34	3 (15,8%)	0	0,842	0,693-1,023	0,27
Total	34 (12,1%)	12 (9,5%)	1,308	0,653-2,619	0,50
<b>Retinopatia da prematuridade</b>					
≤ 30	56 (56%)	12 (41,4%)	1,803	0,780-4,168	0,20
31-33	20 (32,3%)	11 (42,3%)	0,649	0,253-1,667	0,46

≥ 34	3 (60%)	2 (40%)	0,750	0,038-14,972	1,00
Total	79 (47,3%)	25 (43,1%)	1,185	0,649-2,163	0,64
Óbitos					
≤ 30	35 (21,9%)	60 (65,9%)	0,145	0,082-0,257	< 0,001
31-33	10 (9,4%)	4 (11,4%)	0,807	0,236-2,757	0,74
≥ 34	2 (11,1%)	1 (8,3%)	1,375	0,111-17,093	1,00
Total	47 (16,5%)	65 (47,1%)	0,223	0,141-0,352	< 0,001

**Tabela 3.** Incidência de morbidades e óbito em RNPTMBP de acordo com a administração de duas doses de corticoide antenatal (CA completo) versus uma dose de corticoide antenatal (CA incompleto).

Idade gestacional (semanas)	CA completo	CA incompleto	OR	IC 95%	P valor
<b>Doença da membrana hialina</b>					
≤ 30	100 (73%)	36 (92,3%)	0,255	0,065-0,776	0,01
31-33	42 (48,8%)	18 (60%)	0,636	0,274-1,480	0,39
≥ 34	2 (10,5%)	1 (100%)	0,105	0,028-0390	0,15
Total	144 (59,5%)	55 (78,6%)	0,401	0,214-0,749	0,003
<b>Hemorragia intracraniana</b>					
≤ 30	34 (28,6%)	13 (38,2%)	0,646	0,291-1,435	0,29
31-33	10 (14,7%)	3 (12,5%)	1,207	0,303-4,814	1,00
≥ 34	1 (7,7%)	1 (100%)	0,077	0,012-0,506	0,14
Total	45 (22,5%)	17 (28,8%)	0,717	0,373-1,379	0,38
<b>Leucomalácia periventricular</b>					
≤ 30	6 (6,5%)	5 (22,7%)	0,237	0,065-0,855	0,03
31-33	4 (7,5%)	0	0,925	0,856-0,998	0,56
≥ 34	0	1 (100%)	-	-	0,08
Total	10 (6,4%)	6 (14,6%)	0,400	0,136-1,173	0,10
<b>Displasia broncopulmonar</b>					
≤ 30	17 (16,3%)	8 (30,8%)	0,440	0,165-1,173	0,10
31-33	11 (14,7%)	4 (14,3%)	1,031	0,229-3,552	1,00
≥ 34	1 (5,9%)	0	0,941	0,836-1,060	1,00
Total	29 (14,8%)	12 (21,8%)	0,622	0,293-1,319	0,22
<b>Persistência do canal arterial</b>					
≤ 30	38 (29,9%)	13 (35,1%)	0,788	0,363-1,710	0,54
31-33	16 (19%)	7 (24,1%)	0,739	0,269-2,030	0,59
≥ 34	2 (10,5%)	0	0,895	0,767-1,044	1,00
Total	56 (24,3%)	20 (29,9%)	0,756	0,414-1,383	0,42
<b>Enterocolite necrosante</b>					
≤ 30	17 (14,5%)	5 (14,3%)	1,02	0,347-2,996	1,00
31-33	4 (5%)	5 (16,7%)	0,263	0,066-1,057	0,06
≥ 34	2 (11,1%)	1 (100%)	0,111	0,030-0,410	0,15
Total	23 (10,7%)	11 (16,7%)	0,599	0,275-1,305	0,20
<b>Retinopatia da prematuridade</b>					
≤ 30	39 (50,6%)	17 (73,9%)	0,362	0,129-1,017	0,058
31-33	15 (33,3%)	5 (29,4%)	1,200	0,357-4,038	1,00
≥ 34	3 (75%)	0	0,250	0,046-1,365	0,40
Todos	57 (45,2%)	22 (53,7%)	0,713	0,352-1,447	0,37
<b>Óbitos</b>					
≤ 30	25 (20%)	10 (28,6%)	0,625	0,266-1,496	0,35
31-33	10 (12,8%)	0	0,872	0,801-0,849	0,06
≥ 34	2 (11,8%)	0	0,882	0,742-1,050	1,00
Total	37 (16,6%)	10 (15,6%)	1,092	0,510-2,338	1,00

achados quando comparada duas doses de betametasona com uma única dose da medicação encontra-se na Tabela 3.

Com relação à doença da membrana hialina, 312 RNPTMBP apresentaram esta morbidade (68,6%). Aqueles expostos a, pelo menos, uma dose de corticoide apresentaram uma redução de 54% na incidência (OR 0,294-0,744,  $p = 0,001$ ). No grupo dos prematuros extremos, a redução foi de 73% (OR 0,119-0,646,  $p = 0,002$ ). O uso de duas doses de CA demonstrou uma associação negativa com a DMH (OR 0,214-0,749,  $p = 0,003$ ), quando se comparando a somente uma.

Hemorragia intracraniana foi observada em 102 pacientes, sendo o uso de CA fator de proteção. Houve uma redução total em 60% (OR 0,243-0,663,  $p < 0,001$ ), sendo que nos prematuros extremos a diminuição foi em 61% (OR 0,212-0,747,  $p = 0,004$ ) e nos intermediários em 72% (OR 0,110-0,732,  $p = 0,007$ ). Não se constatou discrepância entre aqueles que receberam tratamento com CA completo ou incompleto (OR 0,373-1,379,  $p = 0,31$ ).

Leucomalácia periventricular foi observada em 22 pacientes. A exposição ao CA em qualquer dose não demonstrou redução em sua incidência em nenhum grupo (OR 0,285-2,057,  $p = 0,382$ ).

Sessenta e dois pacientes permaneciam com necessidade de oxigênio suplementar com 36 semanas, recebendo diagnóstico de DBP. Foi observado benefício com o uso de CA (OR 0,269-0,903,  $p = 0,018$ ), em especial no grupo de prematuros intermediários (OR 0,128-0,762,  $p = 0,011$ ), porém sem distinção entre o número de doses de CA (OR 0,293-1,319,  $p = 0,15$ ).

O CA não teve associação com redução da incidência de PCA (OR 0,43-1,03,  $p = 0,68$ ), ECN (OR 0,653-2,619,  $p = 0,44$ ) ou ROP (OR 0,784-1,536,  $p = 0,58$ ).

No período estudado, ocorreu um total de 122 óbitos, sendo o uso de CA associado com marcada redução de mortalidade nos RNPTMBP (OR 0,141-0,352,  $p < 0,001$ ), em especial naqueles com IG menor ou igual a 30 semanas (OR 0,082-0,257,  $p < 0,001$ ). Não houve diferença entre os grupos que receberam uma ou duas doses de CA.

## DISCUSSÃO

A DMH é a principal causa de morte neonatal precoce<sup>12</sup> e tem como seu principal fator de risco a prematuridade. De acordo com Ballard e cols.<sup>14</sup>, o corticoide promove aceleração da maturidade estrutural do epitélio e mesênquima pulmonar, e estimula a maturação dos pneumócitos, o que acarreta uma maior produção de surfactante. O RNPT exposto ao CA em até 7 dias do seu nascimento apresenta maior complacência e volume pulmonar, menor permeabilidade da vascularização pulmonar e melhor resposta ao tratamento pós-natal com surfactante<sup>12</sup>. Conforme abundante evidência na literatura<sup>15-17</sup>, nossos resultados demonstraram uma redução significativa nessa morbidade.

A HIC e a LPV estão relacionadas com a imaturidade da microvascularização cerebral e de seus mecanismos de autorregulação<sup>18</sup>. As alterações da pressão arterial sistêmica por eventos comuns no período neonatal, como a sepse, têm repercussão importante na perfusão cerebral. Enquanto a HIC está associada ao sangramento da matriz germinativa, a LPV parece estar relacionada a isquemia da substância branca. Essas morbidades têm impacto significativo no desenvolvimento infantil, uma vez que a LPV é uma causa importante de paralisia cerebral<sup>18,19</sup> e a HIC representa risco importante para hidrocefalia<sup>20</sup>. Acredita-se que o CA interfere na patogênese dessas doenças por meio de seu efeito vasoconstritor<sup>21</sup> e do estímulo à mielinização e maturação funcional das células do tecido nervoso<sup>14</sup>. Seu benefício foi demonstrado por meio dos importantes resultados que obtivemos, tendo o CA impacto muito relevante na redução da HIC, compatível com a literatura atual<sup>12,18,22</sup>. Não observamos, porém, o mesmo resultado com relação à LPV. Considerando que maior incidência de LPV deu-se no grupo com IG inferior à 30 semanas, possivelmente os riscos inerentes à idade gestacional contribuíram para este resultado.

A ROP se dá pela neovascularização anormal da retina em virtude de hiperóxia e, em seu grau mais avançado, pode levar a cegueira por descolamento de retina. Alguns estudos sugerem que o CA pode ser um fator de proteção contra graus mais severos de ROP<sup>23,24</sup>. O mecanismo não é bem estabelecido – a dexametasona, em fetos de coelho, diminui a neovascularização fisiológica e patológica<sup>24</sup>. Sua relação com o CA é controversa, com a maioria dos estudos atuais, demonstrando que não há benefício com a administração de CA<sup>12</sup>, resultado também encontrado na população estudada.

A ECN aumentou conforme a sobrevivência de RNPT mais jovens e conseqüentemente mais graves, e é uma importante causa de mortalidade. Sua etiologia é multifatorial e ainda não está bem esclarecida. Apesar de tratar-se de uma doença inflamatória do intestino, não observamos diminuição de sua incidência. Alguns estudos inclusive sugerem que exposição ao CA aumente o risco de ECN<sup>25</sup>.

A PCA pode ter repercussões hemodinâmicas e complicações graves, como a hemorragia pulmonar<sup>26</sup>. Apesar de existirem algumas evidências que o CA seja benéfico pela aceleração da maturação das células do endotélio do canal arterial e pela redução da sensibilidade do canal aos efeitos vasodilatadores da prostaglandinas<sup>27,28</sup>, nosso estudo, bem como a literatura atual, falham em demonstrar tal associação<sup>29</sup>.

A DBP é uma complicação frequente e preocupante, uma vez que sua incidência tem permanecido praticamente inalterada ao longo dos anos<sup>17,30</sup>. Através do sinergismo de fatores pré e pós-natais, ocorrem alterações no desenvolvimento e maturação do pulmão fetal, que culminam nessa doença crônica com seu padrão clássico de simplificação alveolar<sup>15</sup>. Contrariando as evidências disponíveis mais recentes<sup>12,15,30-32</sup>,

encontramos uma diminuição significativa nos RNPTMBP expostos ao CA, em especial naqueles com IG entre 30 e 33 semanas. Tal discrepância pode ser explicada pela heterogeneidade de definições da DBP e a dificuldade em estabelecer seu diagnóstico, especialmente em uma análise retrospectiva.

O principal dado deste trabalho é, sem dúvida, o impacto do CA na redução da mortalidade neonatal. A diminuição da mortalidade está relacionada ao conjunto da diminuição das morbidades estudadas e do estímulo à maturação das estruturas fetais. Observamos este efeito benéfico em todos os grupos de idade gestacional e com qualquer dose de CA.

O tempo ótimo da terapia com CA é entre 24 horas até 7 dias anterior ao parto<sup>7,22,33</sup>. A literatura diverge com relação à administração de esteroides fora deste período, tanto com relação à eficácia desta intervenção quanto a possíveis efeitos colaterais<sup>22</sup>. Porém, Dalziel e cols. apontaram que já há redução da mortalidade neonatal mesmo quando o parto ocorre 24 horas após a primeira dose de CA<sup>12</sup>.

Os protocolos mais recentes preconizam somente uma dose de CA antenatal como rotina para gestantes de risco para parto prematuro<sup>34,35</sup>. Em uma meta-análise recente, sugere-se que, tendo em vista a falta de evidência acerca da segurança e possíveis consequências em longo prazo da CA com doses repetidas, utilize-se dose única de CA<sup>12</sup>. Diversos estudos buscaram esclarecer qual a melhor terapêutica para se obter o benefício máximo da corticoterapia antenatal. Lampe e cols., em uma coorte de 447 crianças com IG inferior a 33 semanas, observaram que a exposição a repetidas doses de CA estava associada a menor peso, menor estatura e menor perímetro cefálico ao nascimento<sup>33</sup>. No entanto, Crowther e cols. encontraram que os RNPT com IG inferior a 32 semanas expostos à múltiplas doses de CA apresentaram menos DMH e DBP, ao mesmo tempo que não constataram alterações nas medidas antropométricas dessas crianças<sup>39</sup>. Em nosso estudo, não encontramos benefícios com relação ao uso repetido de CA, concordando com a maior parte da literatura atual<sup>27,36-38</sup>.

Considerando a disponibilidade de mais de 30 anos de farta evidência do benefício da corticoterapia antenatal, é alarmante que um terço das gestantes deste estudo não tenham recebido a medicação. O resultado deste estudo é consistente com o relatório da WHO, que aponta que, na América Latina, o uso de CA em gestantes de risco para parto prematuro varia de 4 a 71%<sup>1</sup>. A oportunidade de administração do CA deve ser percebida pelo profissional de saúde e aproveitada, uma vez que trata-se de uma intervenção barata e extremamente eficaz na redução da mortalidade neonatal.

Dentre as limitações deste estudo, devemos destacar a análise retrospectiva. O preenchimento da ficha de dados não estabelece critérios diagnósticos, ficando a cargo do médico assistente. Assim sendo, possivelmente há heterogeneidade dentre a amostra. Além disso, não é informado o intervalo entre a administração do CA e o parto. Porém, trata-se de uma amostra com um número significativo de RNPTMBP.

## CONCLUSÃO

A evidência do benefício do uso de corticoide antenatal na redução de morbimortalidade neonatal é farta e confiável. No presente estudo, foi observada redução na incidência de mortalidade, doença da membrana hialina, displasia broncopulmonar e hemorragia intracraniana nos recém-nascidos prematuros de extremo baixo peso expostos ao CA. Mais estudos devem ser feitos com relação aos efeitos do CA em longo prazo, tais como alterações no crescimento, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e desenvolvimento neuropsicomotor.

## REFERÊNCIAS

1. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Eds CP Howson, MV Kinney, JE Lawn World Health Organization. Geneva. 2012; 13(5):1-126.
2. Silveira MF, Matijasevich A, Horta BL, Bettiol H, Barbieri MA, Silva AA, et al. Prevalence of preterm birth according to birth weight group: A systematic review. *Rev Saude Publica*. 2013; 47(5):992-1003.
3. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008; 42(5):957-964.
4. Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM, Rubens CE, Stanton C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010; 10(Suppl 1):S1.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de Vigilância do Óbito Infantil e Fetal e do Comitê de Prevenção do Óbito Infantil e Fetal. Ministério da Saude do Brasil. 2009; 1-98.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Painel de Monitoramento da Mortalidade Infantil e Fetal [Internet]. Datasus. 2014 [cited 2016 May 12]. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dashboard/mortalidade/infantil.show.mtw>.
7. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972 Oct; 50(4):515-525.
8. Wells LR, Papile LA, Gardner MO, Hartenberger CR. Original article impact of antenatal corticosteroid therapy in very low birth. 1999; 19:578-581.
9. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168(2):508-513.
10. Murphy K, Aghajafari F, Hannah M. Antenatal corticosteroids for preterm birth. *Semin Perinatol*. 2001; 25(5):341-347.
11. Jobe AH. Antenatal corticosteroids for very preterm deliveries. *J Pediatr*. Mosby, Inc.; 2011; 159(1):A2-A3.
12. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD004454.
13. Rede Gaúcha de Neonatologia. Regimento Interno. 2002; 1-4.
14. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(1):254-262.
15. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003; 8(1):9-17.
16. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *Lancet*. 2006; 367(9520):1421-1431.
17. de Oliveira Peixoto FA, Costa PSS. Reviewing the use of corticosteroids in bronchopulmonary dysplasia. *Rio de Janeiro. J Pediatr*. 2015; 92(xx):122-128.

18. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol.* 2001; 97(1):135-139.
19. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med.* 1999; 341(16):1190-1196.
20. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2003; 110(suppl. 20):8-16.
21. Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Müller T, Schubert H, Buchwalder LF, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol.* 2000; 528(Pt 3):619-632.
22. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates on behalf of the Canadian Neonatal Network. *Obs Gynecol.* 2015; 125(6):1377-1384.
23. Higgins RD, Mendelsohn a L, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(5):601-605.
24. McColm JR, Fleck BW. Retinopathy of prematurity: causation. *Semin Neonatol.* 2001; 6(6):453-460.
25. Wright LL, Horbar JD, Gunkel H, Verter J, Younes N, Andrews EB, et al. Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173(1):263-269.
26. Miyague NI. Persistência do canal arterial em recém-nascidos prematuros. Rio de Janeiro: *J Pediatr.* 2005; 81(6):429-430.
27. Wang Y-C, Tseng H-I, Yang S-N, Lu C-C, Wu J-R, Dai Z-K, et al. Effects of antenatal corticosteroids on neonatal outcomes in very-low-birth-weight preterm newborns: a 10-year retrospective study in a medical center. *Pediatr Neonatol.* Elsevier Taiwan LLC; 2012; 53(3):178-183.
28. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1981; 98(1):123-126.
29. Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 131(2):154-157.
30. de Oliveira Lima MR, do Amparo Andrade M, de Araújo APG, Figueroa JN, de Andrade LB. Influência de fatores maternos e neonatais no desenvolvimento da displasia broncopulmonar. *Rev Assoc Med Bras.* 2011; 57(4):398-403.
31. Jobe AH. Glucocorticoids, inflammation and the perinatal lung. *Semin Neonatol.* 2001; 6(4):331-342.
32. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics.* 2001; 108(2):E26.
33. Lampe JB, Touch SM, Spitzer AR. Repeated antenatal steroids: size at birth and subsequent development. *Clin Pediatr.* 1999; 38(9):553-554.
34. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation Committee on Obstetric Practice. 2016; 677.
35. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Manual de Perinatologia. 2015; 118.
36. Surbek D, Drack G, Irion O, Nelle M, Huang D, Hoesli I. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: Indications and administration. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286(2):277-281.
37. Elimian A, Verma U, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of multidose antenatal steroids. *Obstet Gynecol.* 2000; 95(1):34-36.
38. Asztalos E, Willan A, Murphy K, Matthews S, Ohlsson A, Saigal S, et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014; 14:272.
39. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9526):1913-1919.