

Uso antenatal do corticosteroide e hemorragia peri-intraventricular

Antenatal corticosteroids and intraventricular hemorrhage

Luis Eduardo de F. Vinagre¹, Sérgio Tadeu M. Marba²

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso antenatal do corticosteroide na prevenção da hemorragia peri-intraventricular.

Fontes de dados: Levantamento bibliográfico por meio do Pubmed e SciELO abrangendo os últimos 20 anos. Foram utilizadas as palavras chaves no idioma inglês: “*cerebral hemorrhage*”, “*steroids*” e “*newborn, infant*”.

Síntese dos dados: A hemorragia peri-intraventricular é uma importante patologia nos prematuros, sobretudo nos menores de 34 semanas, devido a suas graves sequelas neurológicas. Uma vez ocorrido o sangramento, não há tratamento específico. Desta forma, a prevenção torna-se o maior objetivo das pesquisas. O resultado da meta-análise de estudos randomizados demonstrou que o corticosteroide antenatal reduz a mortalidade e a incidência da doença de membrana hialina e da hemorragia peri-intraventricular. O efeito protetor na redução do risco da hemorragia peri-intraventricular não está completamente esclarecido. Além de acelerar a maturidade pulmonar, o corticosteroide antenatal estimula a maturação da microvasculatura da matriz germinativa, promove o espessamento da membrana basal, acelera a formação proteica nas junções firmes e estabiliza o fluxo sanguíneo cerebral. Também melhora as condições de nascimento dos fetos pré-termo.

Conclusões: O uso antenatal do corticosteroide associado à implementação de melhores práticas de atendimento ao prematuro tem sido responsável pela evidente redução dos índices dessa doença. Apesar de comprovada eficácia e segurança, não é amplamente utilizado. Medidas devem ser tomadas para estimular seu uso como prática

rotineira no atendimento de gestantes com risco de parto prematuro.

Palavras-chave: hemorragia cerebral; esteroides; recém-nascido.

ABSTRACT

Objective: To conduct a literature review on the use of antenatal corticosteroids for the prevention of peri-intraventricular hemorrhage.

Data sources: Bibliography search in Pubmed and SciELO databases covering the past 20 years using the following key-words: “*cerebral hemorrhage*”, “*steroids*” and “*newborn infant*”.

Data synthesis: The peri-intraventricular hemorrhage is an important disease of preterm infants, especially those with less than 34 weeks, due to its serious neurological sequelae. Once the bleeding occurs, there is no specific treatment. Thus, prevention becomes the main goal of the research. Meta-analysis of randomized studies showed that antenatal corticosteroids reduce mortality and the incidence of hyaline membrane disease and peri-intraventricular hemorrhage. The physiologic basis for this protective effect in reducing the risk of peri-intraventricular hemorrhage is not completely clear. Besides accelerating lung maturity, antenatal steroids stimulate the maturation of the microvasculature of the germinal matrix, promote the thickening of the basement membrane, accelerate the formation of protein in tight junctions and stabilize the cerebral blood flow. They also improve the birth conditions of preterm babies.

Instituição: Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), Campinas, SP, Brasil
¹Mestre do Programa da Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; Médico Assistente da Divisão de Neonatologia do Centro de Atenção Integrada à Saúde da Mulher da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

²Livre-docente; Professor Associado do Departamento de Pediatria Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Brasil

Endereço para correspondência:
Luis Eduardo de Figueiredo Vinagre
Rua Madre Maria Santa Margarida, 1.007 – Parque Nova Campinas
CEP 13100-064 – Campinas/SP
E-mail: bovinagre@uol.com.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 27/2/2009

Aprovado em: 15/7/2009

Conclusions: The use of antenatal corticosteroids associated with implementing best practices to assist preterm infants reduces the frequency of peri-intraventricular hemorrhage. Despite its proven efficacy and safety, it is not widely used. Measures should be taken to encourage its use as a routine practice in the care of pregnant women at risk of premature birth.

Key-words: cerebral hemorrhage; steroids; infant, newborn.

Introdução

A hemorragia peri-intraventricular (HPIV), a despeito de sua incidência ter diminuído nas últimas décadas⁽¹⁻³⁾, ainda é um importante evento neurológico em recém-nascidos pré-termo, sobretudo nos menores de 34 semanas.

O sangramento origina-se nas vênulas e capilares da matriz germinativa, localizada na zona subventricular. A matriz germinativa é uma região gelatinosa ricamente vascularizada por frágeis capilares sinusoidais, com uma deficiente estrutura de suporte perivascular. Esses vasos estão sujeitos à flutuação do fluxo sanguíneo cerebral, que os torna vulneráveis ao sangramento. Este pode permanecer restrito à matriz germinativa ou propagar-se para o sistema ventricular e parênquima cerebral⁽⁴⁾.

Vários fatores de risco estão associados à HPIV por interferirem no fluxo sanguíneo cerebral⁽⁵⁾. Entre eles, incluem-se, além da própria prematuridade, o parto vaginal, o trabalho de parto prolongado, a asfixia, a síndrome do desconforto respiratório, a hipoxemia, a acidose, a ressuscitação prolongada, o pneumotórax, a sepse, ser do sexo masculino, o uso de bicarbonato endovenoso, convulsões e alguns procedimentos de cuidado de rotina⁽⁵⁻⁸⁾.

Uma vez ocorrido o sangramento, não há tratamento específico e eficaz. Desta forma, a prevenção torna-se o maior objetivo das pesquisas. Em relação à prevenção, a implementação das melhores práticas de atendimento ao prematuro tem sido responsável pela evidente redução dos índices da HPIV. Esse processo engloba medidas tomadas no período antenatal, intraparto e no cuidado do recém-nascido pré-termo. Dentre as intervenções dos períodos pré-natal e intraparto, destacam-se a prevenção do parto prematuro, o direcionamento do nascimento para centro terciário e o manejo adequado no trabalho de parto e parto.

A recepção do recém-nascido deve ser realizada por uma equipe treinada, obedecendo às normas já estabelecidas

para a reanimação neonatal. Para otimizar o atendimento ao recém-nascido, recomenda-se a manutenção da estabilidade cardiorrespiratória, a implementação de medidas para minimizar a dor, o estresse e a distermia, o uso de sedação de modo criterioso, a manutenção da cabeça em posição neutra e a limitação do uso de bicarbonato de sódio. A hipotensão deverá ser tratada somente quando evidente. Na assistência respiratória, deve-se evitar a hipercapnia, a hipoxemia, a fisioterapia respiratória e as aspirações traqueais nas primeiras 72 horas de vida⁽⁹⁾.

A prevenção também pode ser medicamentosa e vários fármacos foram pesquisados com objetivo de prevenir a HPIV, como o fenobarbital, a indometacina, o etansilato, a vitamina E, a vitamina K e o corticosteroide⁽⁵⁾. Dentre essas drogas, apenas o uso antenatal do corticosteroide apresentou bons resultados⁽¹⁰⁾.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso antenatal do corticosteroide na prevenção de HPIV. Para tanto, foi feito um levantamento bibliográfico nos bancos de dados Medline, Lilacs e SciELO abrangendo os últimos 20 anos, utilizando como palavras-chave os termos, no idioma inglês, “*cerebral hemorrhage*”, “*antenatal steroids*” e “*infant, newborn*”. Foram selecionados os artigos de revisão, trabalhos descritivos, caso-controle e randomizados. Também foram incluídos textos de livros e teses de conhecimento dos autores.

Histórico

Liggins *et al*⁽¹¹⁾, na década de 1960, forneceram as bases científicas do tratamento antenatal com corticosteroide. Nesse estudo, foram incluídas 282 gestantes com idade gestacional entre 24 a 36 semanas com risco de parto prematuro. Foram separadas ao acaso em dois grupos: um que fez uso da betametasona e o que recebeu placebo. O estudo mostrou redução na incidência da doença de membrana hialina no grupo tratado. Também foi observada uma diminuição da HPIV nos recém-nascidos do grupo tratado, porém sem significância estatística. Tal resultado foi evidenciado por autópsias. A partir desse trabalho pioneiro, seguiram-se outros estudos randomizados e controlados, evidenciando-se que o corticosteroide, além de acelerar a maturação pulmonar fetal, reduz a mortalidade e a incidência da HPIV nos recém-nascidos pré-termo^(5,11-15). A redução da HPIV é observada mesmo em idade gestacional inferior a 28 semanas, período em que o corticosteroide é menos efetivo para a maturação pulmonar⁽¹⁶⁾.

O corticosteroide promove o desenvolvimento estrutural com citodiferenciação e condensação do mesênquima, estimula a produção e a secreção de surfactante e aumenta a complacência e o volume pulmonar máximo. Bioquimicamente, estimula a atividade de uma variedade de enzimas nas células pulmonares tipo II, comprometidas na síntese do surfactante. Além da ação no pulmão, o corticosteroide estimula a citodiferenciação em pelo menos 15 diferentes tecidos, incluindo o encéfalo, sem alterar a sequência de eventos do desenvolvimento fisiológico⁽¹⁷⁾.

Estrutura química e mecanismo de ação

Os corticosteroides são hormônios produzidos no córtex adrenal em resposta à estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), mas podem também ser sintetizados laboratorialmente. Existem dois tipos de corticosteroide: o glicocorticoide, relacionado à regulação do metabolismo do carboidrato, e o mineralocorticoide, representado pela aldosterona⁽¹⁸⁾. No homem, o principal componente dos glicocorticoides é o cortisol. Os corticosteroides são essenciais à vida e participam do metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídios, da adaptação ao estresse e influenciam o metabolismo da maioria dos órgãos, como os sistemas imunológico, endócrino e nervoso⁽¹⁸⁾.

O processo da ação do corticosteroide inicia-se com a entrada na célula por difusão da sua fração livre, que é metabolicamente ativa, seguida de sua ligação ao receptor citoplasmático. Existem dois tipos de receptores: o glicocorticoide (GR) e o mineralocorticoide (MR). Os corticosteroides sintéticos ligam-se predominantemente ao GR⁽¹⁹⁾. O receptor de corticosteroide faz parte de um complexo de multiproteínas citoplasmáticas^(18,20). Ocorre então a dissociação do GR do complexo de proteína, tornando-se “ativado”. Esse GR, ligado ao corticosteroide, penetra no núcleo da célula, onde interage com as sequências específicas do DNA, denominadas elementos responsivos ao glicocorticoide (GREs). A partir daí, pode ocorrer a repressão ou a indução de determinados genes. Na situação em que ocorre a indução de genes específicos, há aumento da transcrição e do conteúdo tanto do RNA mensageiro quanto da proteína⁽¹⁷⁾. A resposta do corticosteroide depende da expressão do GR e do MR e de suas variantes. O contexto celular e sua condição fisiológica podem determinar aumento ou inibição da transcrição do gene pelo complexo receptor-esteróide⁽²⁰⁾.

O início de ação do corticosteroide para a transcrição do gene ocorre em uma hora. O aumento máximo do RNAm

e do conteúdo proteico ocorre em 24 e 48 horas, respectivamente⁽¹⁷⁾. O nível de corticosteroide para promover a indução proteica é de cerca de 30ng/dL de dexametasona, equivalente a 30nM de esteroide livre. O uso da betametasona permite a obtenção de nível sérico materno máximo uma hora após a administração e, entre uma a duas horas, no sangue do cordão, sendo tal nível de 20ng/mL⁽²¹⁾. A betametasona possui uma meia vida de seis horas e não é mais detectada 48 horas após a última administração⁽²²⁾.

Indicação e esquemas posológicos

Os corticosteroides mais utilizados para acelerar a maturação pulmonar em seres humanos são a dexametasona e a betametasona. São isômeros, idênticos na atividade biológica e atravessam a placenta na sua forma ativa por não sofrerem ação da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD), cuja função é transformar o corticosteroide endógeno materno ativo, cortisol e corticosterona, em metabólitos inativos, cortisona e 11-dehidrocorticosterona^(19,23). A diferença entre eles é que o radical metil está na configuração alfa da molécula da dexametasona e na configuração beta da betametasona⁽¹⁵⁾. Possuem pouca atividade mineralocorticoide, fraca ação imunossupressora e efeito mais prolongado em relação ao cortisol e à metilprednisolona⁽¹⁰⁾. Tanto a dexametasona quanto a betametasona apresentam alta potência, com maior afinidade ao receptor corticosteroide do que o cortisol. No entanto, a dexametasona possui maior afinidade ao receptor corticosteroide quando comparada à betametasona, o que lhe garante uma melhor performance na indução proteica⁽¹⁷⁾.

Todas as gestantes com idade gestacional entre 24 e 34 semanas em risco de trabalho de parto prematuro são candidatas ao tratamento com corticosteroide. As situações clínicas recomendadas para o seu uso incluem trabalho de parto prematuro, rotura prematura de membrana com menos de 34 semanas, pré-eclâmpsia e patologias maternas em que há possibilidade de parto prematuro, como diabetes melito, sangramento no 3º trimestre ou isoimunização materno-fetal. A decisão pelo uso do tratamento antenatal do corticosteroide não deve ser alterada pelo gênero ou etnia fetal, como infundadamente se acreditava inicialmente, ou pela disponibilidade do uso do surfactante pelo recém-nascido nem pelo uso materno de tocolítico⁽¹⁰⁾.

As doses recomendadas pelo *National Institute of Child Health and Human Development* dos Estados Unidos (NIH) em relação à betametasona são de duas doses de 12mg via

intramuscular com intervalo de 24 horas. Para a dexametasona, recomenda-se quatro doses de 6mg a cada 12 horas. A betametasona tem como apresentação farmacêutica a associação de acetato e fosfato de betametasona. Após a sua aplicação, ocorre elevação rápida do nível sérico pela hidrólise da forma fosfato, que é um éster solúvel, enquanto a forma acetato tem absorção mais lenta, proporcionando a manutenção do nível sérico e a atividade do fármaco pela hidrólise dessa forma. Já a dexametasona existe apenas na forma de fosfato de sódio; por apresentar rápida absorção e duração de ação curta, necessita de menor intervalo entre as doses.

Para a betametasona, corticosteroide mais utilizado com a finalidade de maturação pulmonar, considera-se como ciclo completo o uso de duas doses do fármaco na gestante com intervalo de 24 horas. Nesse caso, o parto deve ocorrer entre 12 horas e sete dias após a segunda dose. Situações diferentes das definidas acima são consideradas ciclo incompleto^(22,24-26). Com as doses preconizadas do ciclo completo, há ocupação de cerca de 75% dos receptores corticosteroides, o que resulta em elevada indução da resposta mediada por receptor nos tecidos fetais⁽¹⁷⁾. Doses mais elevadas ou em maior frequência não levam a melhores respostas nos tecidos alvos e podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis.

No estudo de Shankaran *et al*⁽¹³⁾, o ciclo completo mostrou-se mais eficiente no seu efeito protetor contra a HPIV (*Odds Ratio* – OR: 0,39 e IC95%: 0,27-0,57) do que o ciclo incompleto. Este, por sua vez, também apresenta efeito protetor, porém de menor poder e sem significância estatística (OR: 0,78; IC95%: 0,55-1,11). Em ensaio randomizado, Leviton *et al*⁽²⁷⁾ demonstraram que recém-nascidos de mães que evoluíram para parto entre um e sete dias após a última dose de corticosteroide apresentaram menos risco de HPIV (Tabela 1). Whright *et al*⁽²⁴⁾, em um estudo observacional multicêntrico, observaram que o uso de ciclo incompleto também induz respostas protetoras contra a HPIV. Um estudo nacional demonstrou que o uso antenatal do corticosteroide, apesar de não ter diminuído a incidência global da HPIV, esteve associado à redução das suas formas mais graves⁽²⁸⁾.

Efeito protetor do corticosteroide na prevenção da HPIV

Os mecanismos que levam o corticosteroide antenatal a reduzir o risco de HPIV não está completamente esclarecido.

Uma das hipóteses baseia-se na aceleração da maturidade pulmonar com conseqüente diminuição dos distúrbios respiratórios, o que promoveria maior estabilidade no fluxo sanguíneo cerebral, porém o efeito protetor não se baseia apenas nessa ação. Garland *et al*⁽²⁹⁾, em um estudo observacional do qual participaram 225 prematuros com idade gestacional menor de 32 semanas, divididos em grupo exposto ou não ao corticosteroide no período antenatal, evidenciaram benefício na redução da HPIV mesmo em recém-nascidos com quadro respiratório grave que necessitaram do uso de surfactante, mostrando um efeito protetor independente da melhora da maturação pulmonar.

Estudos sugerem que o corticosteroide estimula a maturação da microvasculatura da matriz germinativa, tornando-a mais resistente aos fatores de risco para a HPIV^(7,16,27). Essa maturação ocorre pela indução de continuidade da membrana basal da microvasculatura, aumentando assim a sua espessura e acelerando a formação proteica nas junções firmes, tornando-as mais resistentes⁽³⁰⁾.

O corticosteroide promove um aumento da pressão arterial⁽³¹⁾ para níveis mais fisiológicos, com conseqüente estabilização do fluxo sanguíneo cerebral⁽³²⁾. Desta forma, evitam-se dois fatores de risco associados à HPIV: a hipotensão e a subsequente expansão de volume intravascular⁽²⁹⁾. O corticosteroide também reduz a necessidade do uso de drogas vasoativas para manutenção da pressão arterial em recém-nascidos pré-termo extremos⁽³³⁾. O mecanismo que promove a elevação da pressão arterial não está elucidado. Acredita-se que o fármaco atue na estabilização da homeostase do cortisol e que também envolva uma ação direta na contratilidade miocárdica ou no tônus vascular⁽³³⁾.

O corticosteroide ainda facilita uma melhor condição ao nascimento, evidenciada por escore de Apgar mais elevado em comparação a grupo de recém-nascidos não expostos a esse fármaco. Tal achado tem como conseqüência uma redução da

Tabela 1 – Risco de HPIV de acordo com o tipo de ciclo antenatal do corticosteroide

Ciclo de corticosteroide	Risco de HPIV
	% (n)
Completo	10,9 (5/46)
Última dose >24 horas e <7 dias	8,6 (3/35)
Última dose >7 dias	18,2 (2/11)
Parcial	26,7 (8/30)
Nenhum	25,7 (42/163)

HPIV: hemorragia peri-intraventricular. Fonte: adaptada de Leviton *et al*⁽²⁷⁾.

necessidade de intervenções na assistência aos recém-nascidos pré-termo em sala de parto, como intubação traqueal, massagem cardíaca e uso de drogas para reanimação⁽³⁴⁾.

Efeitos adversos

Se, por um lado, há evidente benefício do uso antenatal do corticosteroide na prevenção da HPIV, por outro se questiona se a modificação do sistema que regula o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal durante o desenvolvimento pode trazer alterações de comportamento, memória, cognição, além da saúde em longo prazo.

Em estudos com animais, a exposição fetal ao corticosteroide resulta em alterações na socialização, memória e comportamento específico ao sexo⁽¹⁹⁾. Ocorre significativa redução do volume do hipocampo devido à degeneração e ao encolhimento neuronal. O mecanismo por meio do qual isso ocorre não está completamente esclarecido, porém acredita-se que o corticosteroide favoreça mais a diferenciação do que a proliferação celular; interfira no ciclo celular; aumente a concentração do glutamato extracelular, uma substância neurotóxica, impedindo a sua captura; promova a substituição de neurônios por glia; altere a formação de poliaminas, substâncias que regulam a multiplicação e a diferenciação neuronal; desorganize os fatores de transcrição nuclear e os fatores neurotróficos⁽¹⁹⁾. Pelo exposto, observa-se que o corticosteroide pode comprometer o desenvolvimento e a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, assim como a estrutura e desenvolvimento do hipocampo; no entanto, essas modificações são dependentes da dose e do momento da exposição.

Apesar de os estudos com animais suscitarem preocupações, o mesmo não ocorre em pesquisas com humanos. Nos ensaios com humanos seguidos por 12⁽⁵⁵⁾ e 20 anos⁽³⁶⁾, fetos expostos à betametasona não demonstraram evolução insatisfatória no desenvolvimento ou alteração de inteligência, cognição, rendimento escolar, comportamento, aprendizado, concentração, linguagem⁽³⁷⁾ e orientação sexual. Também não foi observada alteração somática como interferência no crescimento, no desenvolvimento das características sexuais, no padrão de sono ou teratogênese em crianças expostas ao corticosteroide antenatal. Entretanto, observou-se diminuição da memória visual e aumento de miopia e estrabismo de forma estatisticamente não-significativa⁽³⁵⁾.

Os dois corticosteroides mais utilizados para acelerar a maturação pulmonar, a betametasona e a dexametasona, apresentam ações biológicas similares, porém os resultados

nem sempre são semelhantes. Em estudo observacional⁽³⁸⁾, o uso antenatal da betametasona esteve associado a menor risco de mortalidade neonatal e tendência a um prognóstico neurológico mais favorável quando comparado à dexametasona. Esse achado pode estar relacionado ao possível efeito tóxico do sulfito utilizado como conservante da dexametasona. O sulfito participa na formação de sulfato-S-cisteína, estruturalmente semelhante ao neurotóxico glutamato. Adicionalmente, nesse mesmo estudo, a dexametasona apresentou uma tendência a elevar a frequência de retinopatia da prematuridade⁽³⁸⁾. Boud *et al*⁽³⁹⁾ observaram aumento do risco de leucomalácia periventricular com o uso antenatal de dexametasona. Apesar dessas diferenças, o *National Institute of Child Health and Human Development* mantém a recomendação do uso das duas medicações.

Um estudo multicêntrico⁽⁴⁰⁾ com 13.338 prematuros sugere que o uso antenatal do corticosteroide, mesmo um ciclo, pode se associar à diminuição do perímetro cefálico e do peso ao nascer, independentemente de outros fatores. O efeito multivariável ajustado do uso antenatal do corticosteroide para o perímetro cefálico foi $-3,1 \pm 0,4$ mm (IC95%: $-3,8$ a $-2,4$, $p < 0,001$). A importância clínica desse achado é desconhecida, segundo os autores.

Derks *et al*⁽⁴¹⁾ observaram diminuição dos movimentos fetais, movimentos respiratórios e variação de frequência cardíaca fetal após a administração do ciclo de betametasona. Tais achados foram notados no 2º dia de tratamento e de forma transitória, retornando aos valores de base no 5º dia, o que sugere cuidado diante da possibilidade de interpretar tais modificações como sofrimento fetal e indicar intervenções. A possível explicação para essas alterações do comportamento fetal seria a ocupação dos receptores glicocorticoides em alguns dos núcleos cerebrais, suprimindo a atividade neural.

Repetição do ciclo

Outro aspecto que causa preocupação é a repetição do ciclo do corticosteroide, prática comum em gestantes de risco para o parto prematuro que não evoluíram para o parto em um prazo de sete dias após a administração antenatal do corticosteroide. Não se conhecem plenamente os riscos da repetição do tratamento, principalmente no que concerne ao sistema nervoso central⁽¹⁰⁾. Estudos com animais demonstraram que repetidas doses antenatal do corticosteroide se associaram, no conceito, à melhora da complacência pulmonar e da fisiologia respiratória, contudo

se acompanham de efeitos adversos como o retardo de crescimento simétrico^(42,43), a perda fetal, a redução do perímetro cefálico⁽⁴³⁾, a alteração na regulação hormonal de cortisol, T4 e epinefrina no período pós-natal, a diminuição da síntese de DNA⁽⁴²⁾ e o aumento da taxa de mortalidade. Entretanto, outro estudo não encontrou associação entre o número de ciclos do corticosteroide antenatal e a incidência de HPIV ou de outras morbidades da prematuridade, como enterocolite necrosante, persistência do canal arterial ou retinopatia da prematuridade⁽⁴⁴⁾.

Utilização na prática clínica

Apesar de comprovada efetividade para maturação de órgãos fetais com consequente diminuição da morbimortalidade, o uso antenatal do corticosteroide está abaixo do esperado, tanto em países desenvolvidos quanto no Brasil. Em um estudo brasileiro multicêntrico realizado em 2004, no qual participaram hospitais universitários, o seu uso foi irregular, variando entre 12,5 e 87% e, em metade das vezes, foi usado de forma inadequada⁽³⁴⁾. Os autores comentam que a prescrição irregular do medicamento pode se associar ao fato de a população atendida ser proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS) e, portanto, socioeconomicamente desfavorecida, com dificuldade de acesso ou seguimento ambulatorial de pré-natal. Mais importante do que isso, destacam os autores, é que tais resultados desfavoráveis estariam relacionados às rotinas médicas empregadas nas unidades.

Referências bibliográficas

1. Cooke RW. Trends in preterm survival and incidence of cerebral haemorrhage 1980-1989. *Arch Dis Child* 1991;66:403-7.
2. Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol* 1998;13:261-4.
3. Marba ST. Tendência da incidência e gravidade da hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos de muito baixo peso: análise de 15 anos [tese de livre docência]. Campinas (SP): Unicamp; 2007.
4. Hellmann J, Vannucci RC. Intraventricular hemorrhage in premature infants. *Semin Perinatol* 1982;6:42-53.
5. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 403-63.
6. Marba ST. Fatores de risco para hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos de muito baixo peso [tese de doutorado]. Campinas (SP): Unicamp; 1995.
7. Ment LR, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:795-800.
8. Tavares EC, Corrêa FF, Viana MB. Fatores de risco para hemorragias peri-intraventriculares em recém-nascidos com peso menor de 2000 gramas. *J Pediatr (Rio J)* 1998;74:17-24.
9. Carteaux P, Cohen H, Check J, George J, McKinley P, Lewis W *et al*. Evaluation and development of potentially better practices for the prevention of brain hemorrhage and ischemic brain injury in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;111:e489-96.
10. No authors listed. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.
11. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
12. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:322-35.
13. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright L, Zachary J, NICHD Neonatal Research Network. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:305-12.
14. Crowley PA. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review).

Conclusão

Os efeitos benéficos do uso do corticosteroide antenatal estão bem demonstrados desde o início da década de 1970 em termos de redução da síndrome do desconforto respiratório, HPIV e mortalidade neonatal. Esses efeitos não estão restritos a uma subpopulação selecionada para o tratamento. O corticosteroide beneficia prematuros de diferentes idades gestacionais e não está limitado a um gênero ou a raças. A introdução de novos avanços na Neonatologia não parece ter diminuído a eficácia do corticosteroide antenatal. A segurança do seu uso nas doses recomendadas tem sido demonstrada em vários estudos de curto e longo prazo, tanto em relação ao feto, quanto ao recém-nascido e à gestante.

Muitos conhecimentos sobre o uso antenatal do corticosteroide foram acumulados nos últimos anos e essa terapêutica é um exemplo de tecnologia simples, acessível, segura e de baixo custo que, por sua ação, propicia melhoria na qualidade de vida dos recém-nascidos pré-termo e economia de custos hospitalares e familiares. Entretanto, vários aspectos necessitam de maior esclarecimento, incluindo o efeito a longo prazo no sistema nervoso central com o uso de ciclo único ou múltiplo, o tempo de administração do corticosteroide, a eficácia em gestação múltipla e em diabéticas, entre outros. Por reduzir significativamente a morbidade respiratória, neurológica e a mortalidade neonatal, seu uso deve fazer parte da prática clínica rotineira, porém de forma apropriada, obedecendo a critérios clínicos bem definidos.

- In: Cochrane Library, Issue 4, 2008. Oxford: Update Software.
15. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;177:1503-10.
 16. Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, Harding JA, Nageotte MP, Towers CV *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:646-51.
 17. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:254-62.
 18. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 1649-77.
 19. Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 2000;47:291-300.
 20. de Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev* 1998;19:269-301.
 21. Ballard PL, Granberg P, Ballard RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975;56:1548-54.
 22. Ballard PL, Ning Y, Polk D, Ikegami M, Jobe AH. Glucocorticoid regulation of surfactant components in immature lambs. *Am J Physiol* 1997;273:L1048-57.
 23. Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids* 1996;61:263-9.
 24. Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S *et al*. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:269-74.
 25. Horbar JD. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501 to 1500 gm in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:275-81.
 26. Gunkel JH, Mitchell BR. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactante replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:281-5.
 27. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, Van Marter L. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;91:1083-8.
 28. Meneguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, Peres CA, Russo RH, Kopelman BI *et al*. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality. *Sao Paulo Med J* 2003;121:45-52.
 29. Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995;126:272-9.
 30. Liu J, Feng ZC, Yin XJ, Chen H, Lu J, Qiao X. The role of antenatal corticosteroids for improving the maturation of choroid plexus capillaries in fetal mice. *Eur J Pediatr* 2008;167:1209-12.
 31. Ikegami M, Polk D, Jobe A. Minimum interval from fetal betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1408-13.
 32. Maksic H, Hadzagic-Catibusic F, Heljic S, Dizdarevic J. The effects of antenatal corticosteroid treatment on IVH-PVH of premature infants. *Bosn J Basic Med Sci* 2008;8:58-62.
 33. Moïse AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995;95:845-50.
 34. Martinez FE, Pinhata MM, Linhares NJ, Marba S, Neto AA, Procianny R *et al*. Uso antenatal de corticosteroide e condições de nascimento de pré-termos nos hospitais da rede brasileira de pesquisas neonatais. *RBGO* 2004;26:177-84.
 35. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG, Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12- year follow-up. *Pediatrics* 1990;86:65-70.
 36. Dessens AB, Smolders-de Haas H, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics* 2000;105:77-93.
 37. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1990;86:58-64.
 38. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics* 2006;117:1503-10.
 39. 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;341:1190-6.
 40. Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol* 2002;99:101-8.
 41. Derks JB, Mulder EJ, Visser GH. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet and Gynaecol* 1995;102:40-6.
 42. Ikegami M, Jobe AH, Newnam J, Polk DH, Willet KE, Sly P. Repetitive prenatal glucocorticoids improve lung function and decrease growth in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:178-84.
 43. French NP, Hagn R, Evans SF, Godfrey M, Newnam J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:114-21.
 43. Banks BA, Cnaan A, Morgan A, Parer JT, Merril JD, Ballard PL *et al*. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:709-17.
 44. Smrcek JM, Schwartau N, Kohl M, Berg C, Geipel A, Krapp M *et al*. Antenatal corticosteroid therapy in premature infants. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271:26-32.