

## Dexametasona Pré-Natal – Influência na Morbimortalidade do Recém-Nascido Pré-Termo

E. PROENÇA \*, A. ALEGRIA \*, M. J. MENDES \*\*, E. ROCHA \*, B. ALVES \*\*

Maternidade Júlio Dinis

\* Serviço de Neonatologia, \*\* Serviço de Obstetrícia

### Resumo

**Objectivo:** Determinar a influência da utilização da dexametasona pré-natal, em recém-nascidos com idade gestacional (IG) inferior a 31 semanas, na incidência de doença de membranas hialinas (DMH), necessidade de ventilação assistida, hipotensão arterial, hemorragia intraventricular (HIV), sépsis precoce e enterocolite necrosante (ECN) e ainda no tempo de hospitalização dos sobreviventes e na mortalidade.

**Material e Métodos:** Estudo retrospectivo referente ao período de Janeiro de 1994 a Dezembro de 1995 na Maternidade Júlio Dinis. Foram analisados os processos de 106 recém-nascidos com IG entre as 24 e 31 semanas com tempo de vida superior a 24 horas, comparando-se 2 grupos: um submetido a dexametasona pré-natal e outro não. Os parâmetros analisados foram: incidência e gravidade de DMH, necessidade e agressividade de ventilação mecânica, hipotensão arterial com necessidade de aminas vasoactivas por um período superior a 12 horas, incidência de HIV, ECN e de sépsis precoce, tempo de hospitalização dos sobreviventes e mortalidade.

**Resultados:** Os recém-nascidos a cujas mães tinha sido administrada dexametasona apresentaram menor incidência de DMH do que no grupo controlo (56% vs 70%) e menos vezes doença grave (23,2% vs 48,6%). A necessidade e agressividade de ventilação assistida foram menores (46,4% vs 70,3% e 34,8% vs 43,3%, respectivamente). A hipotensão traduzida pela utilização de aminas vasoactivas por um período superior a 12 horas foi significativamente reduzida com uso de dexametasona (33,3% vs 54%). A incidência de HIV foi de 20,3% em recém-nascidos sujeitos a dexametasona e de 32,4% no grupo controlo. O tempo de hospitalização foi inferior em 5,6 dias no grupo que fez dexametasona, sendo a mortalidade também inferior (10,1% vs 21,6%). Não se encontram diferenças significativas na incidência de ECN ou de infecção nos 2 grupos.

**Conclusões:** Para além da redução da incidência e gravidade de DMH, o uso de dexametasona pré-natal associou-se no grupo de recém-nascidos estudados (24 a 31 semanas de gestação) a menor incidência de hipotensão arterial e de HIV, bem como a menor mortalidade e menor duração de hospitalização dos sobreviventes. Não se encontram diferenças significativas na incidência de sépsis precoce e de ECN.

**Palavras-Chave:** Prematuridade, dexametasona, doença de membranas hialinas.

### Summary

#### Prenatal Dexamethasone – Its Influence on Morbidity and Mortality of Preterm Newborn Infants

**Objective:** To determine the influence of antenatal dexamethasone in premature newborns less than 31 week's gestation on the incidence of hyaline membrane disease, respiratory support requirements, intraventricular haemorrhage, infection, necrotizing enterocolitis and also on the length of hospitalization and mortality.

**Methods:** Retrospective study of 106 newborns between 24 and 31 week's gestation, who survived at least 24 hours, from January 1994 to December 1995 in Júlio Dinis Maternity (Porto). We compared two groups: those who received dexamethasone antenatally and a control group not submitted to steroid therapy.

**Results:** The newborns whose mothers had received dexamethasone had a lower incidence of hyaline membrane disease than the control group (56% vs 70% and it was less severe (23,2% vs 48,6%). The treated group had lower respiratory support needs (respiratory support: 46,4% vs 70,3%; aggressive ventilatory support: 34,8% vs 43,3%). Blood pressure support required by infants exposed to dexamethasone was lower compared to the group control (33,3% vs 54%). The incidence of intraventricular haemorrhage was 20,3% in the newborns submitted to dexamethasone and 32,4% in the others. The length of hospitalization was 5,6 days less in the treated group and mortality was also lower (10,1% vs 21,6%). No significant differences were found in the incidence of necrotizing enterocolitis or infection.

**Conclusion:** Antenatal treatment with dexamethasone in a group of premature newborns between 24 and 31 weeks gestation was associated to a lower incidence and severity of hyaline membrane disease, a lower incidence of intraventricular haemorrhage and lower need of blood pressure support, when compared to a control group. The mortality rate and the length of hospitalization were also better. No difference was found in the incidence of infection or necrotizing enterocolitis.

**Key-Words:** prematurity, dexamethasone, hyaline membrane disease.

## Introdução

Em 1969 Liggins ao estudar a gestação de ovelhas, verificou que cordeiros prematuros submetidos a corticosteróides pré-natais sobreviviam durante mais tempo do que cordeiros controlo. Mais tarde, um estudo randomizado, controlado com placebo, de administração de dexametasona em mulheres nas quais se esperava parto pré-termo, mostrou uma redução estatisticamente significativa na frequência de DMH em recém-nascidos (RN) com IG inferior a 32 semanas e uma redução de 5% na mortalidade neonatal dos RN sujeitos a dexametasona antenatal, comparado com o placebo <sup>(1)</sup>. Nos anos após este estudo inicial, a utilização de corticosteróides pré-natais tem sido largamente estudada, comprovando-se a sua eficácia tanto na redução da incidência como gravidade de DMH em prematuros <sup>(2, 3, 4, 5)</sup>.

Actualmente pensa-se que a administração pré-natal de corticosteróides poderá contribuir para a aceleração da maturação de outros órgãos para além do pulmão, havendo múltiplos estudos que revelam uma menor incidência de hemorragia da matriz germinal/HIV e de ECN, nesses prematuros <sup>(1, 4, 6, 7, 8, 9, 10)</sup>. Alguns autores defendem que os corticosteróides antenatais induzem uma maturação precoce do sistema circulatório, sugerindo que uma melhor perfusão dos órgãos poderá reduzir a incidência daquelas complicações <sup>(2, 9)</sup>.

## Objectivo

Pretendeu-se com o presente trabalho avaliar os efeitos da administração pré-natal de dexametasona em recém-nascidos com IG entre as 24 e 31 semanas, na morbilidade a nível de vários sistemas orgânicos e consequentemente na duração do internamento dos sobreviventes e na mortalidade.

## Material e Métodos

Os recém-nascidos estudados foram admitidos na Unidade de Cuidados Intensivos da Maternidade Júlio Dinis no período de Janeiro de 1994 a Dezembro de 1995. Os critérios de inclusão foram:

1. IG inferior a 31 semanas;
2. ausência de malformações incompatíveis com a vida;
3. sobrevivida superior a 24 horas;
4. registos médicos completos no que se refere aos parâmetros analisados.

Foram revistos um total de 123 processos; destes, 17 foram excluídos, 16 por morte nas primeiras 24 horas de vida e 1 por malformação incompatível com a vida. Dos processos excluídos, 7 recém-nascidos foram tratados com dexametasona pré-natal. O grupo analisado foi, portanto, de 106 recém-nascidos. A melhor estimativa da IG foi determinada pelo tempo de amenorreia e por ecografia pré-natal precoce (sempre que disponível), ou por exame físico do RN segundo o New Ballard Score, se desconhecidos os critérios anteriores.

Seleccionaram-se dois grupos, o dos recém-nascidos tratados com dexametasona antenatal, independentemente da ocasião da administração e do número de doses e dos recém-nascidos que não receberam corticosteróides pré-natais.

Os parâmetros analisados foram:

1. incidência e gravidade de DMH (diagnóstico clínico e radiológico): ausente, leve, grave;
2. necessidade e agressividade de ventilação mecânica, sendo considerada ventilação agressiva se  $f_{iO_2}$  maior ou igual a 60% e/ou pressão inspiratória máxima (PIP) maior ou igual a 24 bar;
3. hipotensão arterial, determinada pelas curvas de Vermold et al <sup>(11)</sup> com necessidade de aminas vasopressoras por um período superior a 12 horas;
4. incidência de HIV – diagnosticada por ultrassonografia nas primeiras 72 horas de vida;
5. incidência de ECN (diagnóstico clínico e radiológico);
6. sépsis nas primeiras 72 horas de vida (critérios clínicos e laboratoriais);
7. duração da hospitalização dos sobreviventes;
8. mortalidade.

A análise estatística utilizou os testes  $\chi^2$  para variáveis categóricas e t de Student para variáveis contínuas. O nível de significância foi considerado para  $P < 0,05$ .

## Resultados

No grupo estudado, um total de 65% dos RN receberam dexametasona pré-natal. As características dos RN estão resumidas no Quadro I.

A ocorrência de pré-eclâmpsia, diabetes materna, ameaça de parto pré-termo e tipo de parto (vaginal vs cesariana) foi semelhante nos dois grupos comparados.

Os RN que receberam dexametasona antenatal tinham em média 4 dias mais do que o grupo sem corticosteróides, mas a diferença não teve significado estatístico. Também sem significado foram as diferenças no peso ao nascimento, sexo, ACIU ou necessidade de reanimação.

**QUADRO I**

Características dos recém-nascidos nos dois grupos:  
RN tratados com dexametasona pré-natal e grupo controle (sem corticosteróides)

	Com dexametasona	Grupo controle (sem corticosteróides)	P
<b>106 RN</b>	N = 69	N = 37	
<b>Características do RN</b>			
Idade gestacional	29 semanas	28,6 semanas	> 0,05
Peso nascimento	1285 g	1220 g	> 0,05
Sexo feminino	35 (50,7%)	21 (56,6%)	> 0,05
ACIU (1)	3 (4,3%)	4 (10,8%)	> 0,05
Reanimação	50 (72,5%)	26 (70,3%)	> 0,05

(1) - ACIU - atraso de crescimento intrauterino

Os parâmetros relativos à morbimortalidade dos recém-nascidos constam sucintamente do Quadro II. O grupo tratado com dexametasona pré-natal teve menos vezes DMH (56,5% vs 70% -  $P < 0,05$ ) e menos vezes doença grave (23,2% vs 48,6% -  $P < 0,05$ ) do que o grupo sem corticosteróides. No grupo da dexametasona a ventilação mecânica foi também menos vezes utilizada do que no grupo controle (29,7% vs 53,6% -  $P < 0,05$ ) e quando necessária foi menos vezes agressiva (46,4% vs 70,3% -  $P < 0,05$ ). A incidência de hipotensão arterial foi signifi-

cativamente inferior no grupo com dexametasona, com necessidade de suporte inotrópico em 33,3% dos casos versus 54% dos casos no grupo que não fez corticosteróides. Não se encontrou diferença significativa nos dois grupos quanto à incidência de hemorragia limitada à matriz germinal (HMG) - 14,5% vs 19,8% ( $P > 0,05$ ). No entanto, as hemorragias para a cavidade ventricular (HIV) ocorreram significativamente em menor percentagem no grupo submetido a dexametasona (20,3% vs 32,4% -  $P < 0,05$ ).

**QUADRO II**

Morbimortalidade dos recém-nascidos nos dois grupos:  
RN tratados com dexametasona pré-natal e grupo controle (sem corticosteróides)

	Com dexametasona	Grupo controle (sem corticosteróides)	P
<b>106 RN</b>	N = 69	N = 37	
DMH (1)	39 (56,5%)	26 (70%)	< 0,05
DMH grave (1)	16 (23,2%)	18 (48,6%)	< 0,05
Ventilação mecânica	32 (46,4%)	26 (70,3%)	< 0,05
Vent. mec. agressiva (2)	8 (15,6%)	10 (27%)	< 0,05
Hipotensão arterial	23 (33,3%)	20 (54%)	< 0,05
HMG (3)	10 (14,5%)	4 (10,7%)	> 0,05
HIV (4)	14 (20,3%)	12 (32,4%)	< 0,05
Sépsis	13 (18,8%)	7 (18,9%)	> 0,05
ECN (5)	5 (7,2%)	2 (5,4%)	> 0,05
Mortalidade	7 (10,1%)	8 (21,6%)	< 0,05
Tempo médio de Hospitalização dos sobreviventes	44,2 dias	49,8 dias	> 0,05

(1) DMH - doença de membranas hialinas; (2) Ventilação agressiva: se  $f_i O_2$  maior ou igual a 60% e/ou PIP maior ou igual a 24 bar; (3) HMG - hemorragia da matriz germinal; (4) HIV - hemorragia intraventricular; (5) ECN - enterocolite necrosante.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação à ocorrência de sépsis nas primeiras 72 horas de vida nem de ECN.

A mortalidade foi inferior no grupo sujeito a dexametasona: 10,1% vs 21,6% no outro grupo -  $P < 0,05$ . A duração da hospitalização dos sobreviventes foi, em média, 5,6 dias inferior no grupo da dexametasona do que no isento, embora a diferença não tenha demonstrado valor estatístico.

### Discussão

O grupo de RN estudados, com IG inferior a 31 semanas, constitui uma população sujeita a elevada morbidade consequente à maturação incompleta de todos os sistemas orgânicos. São de temer em particular as complicações relacionadas com a imaturidade do aparelho respiratório e do sistema nervoso central, com a instabilidade hemodinâmica e as infecções.

Numerosos estudos documentaram, sobretudo, a aceleração da maturidade pulmonar pelos corticosteróides pré-natais, havendo dados que mostram o seu benefício mesmo quando apenas foi possível uma única administração<sup>(2, 9, 12)</sup>. Apesar disso, a frequência com que são utilizados ainda é baixa em alguns países<sup>(5, 13)</sup>. No nosso estudo, 65% dos RN com IG inferior a 31 semanas foram sujeitos a dexametasona pré-natal, independentemente do número de doses e da ocasião da exposição. A eminência do trabalho de parto justifica, em grande parte, que não tenha sido utilizada em maior percentagem.

Em 1994, a Conferência de Consenso do Desenvolvimento dos *National Institutes of Health* sobre o uso antenatal de corticosteróides concluiu que os benefícios da sua administração a fetos com risco de parto pré-termo entre as 24 e as 34 semanas de IG, superam largamente os potenciais riscos e incluem não só a redução do risco de DMH, como também a diminuição substancial de mortalidade e de HIV<sup>(4, 12)</sup>. A sua utilização deverá ser independente da raça, do sexo ou da disponibilidade de terapêutica com surfactante. Os efeitos são considerados óptimos se a administração for efectuada entre as 24 horas e 7 dias antes do parto, se bem que se obtenham benefícios mesmo antes das 24 horas. Nos casos de ruptura prematura de membranas com menos 30-32 semanas de IG, na ausência de corioamnionite clínica, o uso de corticosteróides também está indicado dado o elevado risco de HIV neste grupo de grande imaturidade. As gestantes eleitas para terapêutica tocolítica deverão receber também corticosteróides profiláticos<sup>(4, 12)</sup>.

Na nossa amostra, o grupo tratado com dexametasona pré-natal apresentou uma menor incidência e menor gra-

vidade de DMH do que no grupo de controlo, confirmando-se nesta população os achados de múltiplos autores<sup>(2, 3, 4, 5, 14)</sup>. A menor necessidade de ventilação naquele grupo foi corolário de uma melhor função respiratória.

Por outro lado, verificou-se também menor necessidade de suporte inotrópico por hipotensão arterial e menor percentagem de HIV. Outros estudos referem também uma diminuição da incidência de HMG em RN submetidos a corticosteróides pré-natais, o que não se verificou no nosso estudo<sup>(8)</sup>. Alguns investigadores sublinharam que um menor risco de hipotensão nos RN tratados com corticosteróides se correlaciona com os melhores resultados neurológicos verificados<sup>(2, 9)</sup>. Os estudos fisiopatológicos suportam que em muitos prematuros o risco de HMG/HIV depende da estabilidade hemodinâmica, devendo ser mantido o controlo da hipotensão arterial o mais precocemente possível para evitar a sucessão de períodos de hipoperfusão prolongada e de reperfusão, principais responsáveis pela ocorrência de hemorragias<sup>(2, 9)</sup>. Ao reduzir a necessidade de suporte inotrópico em grandes prematuros, tal como verificámos na nossa amostra, a utilização pré-natal de corticosteróides evita oscilações da pressão arterial, reduzindo o risco de HIV<sup>(2, 9)</sup>. O mecanismo pelo qual os corticosteróides antenatais aumentam a tensão arterial dos RN prematuros não está ainda bem esclarecida, mas a compensação da insuficiência de glucocorticóides nesta população leva a uma mais adequada homeostasia do cortisol. Por outro lado, os corticosteróides podem ter um efeito directo na contractilidade cardíaca e no tónus vascular<sup>(2)</sup>.

No grupo submetido a dexametasona, apesar de mais vezes ter ocorrido ruptura prematura de membranas e maior número de mães ter tido indicação para antibioticoterapia, não se verificou maior incidência de sépsis precoce em relação ao grupo controlo. O mesmo tinha sido concluído noutros estudos<sup>(1, 2, 4)</sup>.

A incidência de ECN também não foi estatisticamente diferente nos dois grupos, sendo controversos os resultados nos vários estudos publicados<sup>(2, 5, 10, 16)</sup>.

Assim, o uso de dexametasona ante-natal foi eficaz e seguro em RN de IG inferior ou igual a 31 semanas, resultando numa diminuição substancial da morbidade e da mortalidade. Sendo uma terapêutica eficaz, segura e de baixo custo, a corticoterapia está indicada, com muito poucas excepções, em mulheres com risco de parto pré-termo entre as 24 e as 34 semanas de IG.

### BIBLIOGRAFIA

1. Crowley PA, MRCOG, FRCPI. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.
2. Moise, AA et al. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics*. 1995; 95: 845-50.

3. Jobe AH, Brian MR, Gunkel JH. Beneficial effects of combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 168: 508-13.
4. Wright LL et al. Evidence from multicenter networks on current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:9.
5. Linda LL, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low weight infants: The NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 269-74.
6. Shankaran S et al. Prenatal and perinatal risk and protective factors for neonatal intracranial hemorrhage. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1996; 150: 491-97.
7. Current literature and clinical issues. Antenatal Corticosteroid therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995; 123: 317-9.
8. Leviton A, Kuban KC, Pagano M, Allred EN, Marter LV. Antenatal Corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight newborns. *Pediatrics*. 1993; 93: 1083-8.
9. Garland JS, Buck R, Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995; 126: 272-9.
10. Andrews EB, Marcicci G, White A, Long W. Associations between use of antenatal corticosteroids and neonatal outcomes within the Exosurf Neonatal Treatment Investigational New Drug program. *Am J Obstet and Gynecol* 1995; 173: 290-5.
11. Versmold et al. Aortic blood pressure during the first 12 hours of life in the infants with birth weight 610 to 4220 grams. *Pediatrics* 1981; 67: 607-13.
12. The effect of antenatal steroids for fetal maturation on perinatal outcomes – interim draft statement. *NIH Consens Statement Online* 1994 Feb 28-Mar 2; 12(2): 1-24.
13. Levinton LC, Baker S, Hassol A, Goldenberg RL. An exploration of opinion and practice patterns affecting low use of antenatal corticosteroids. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 312-6.
14. Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 15 ed Philadelphia: WB Saunders Company, 1996
15. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald G. Pathophysiology and management of the newborn. 4 ed. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1994.
16. Jeffrey DH. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501-1500 gms in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 275-81.

*Correspondência:* Elisa Proença  
Serviço de Neonatologia  
Maternidade Júlio Dinis  
Largo da Maternidade  
4050 Porto