

LUIS EDUARDO DE FIGUEIREDO VINAGRE

**AVALIAÇÃO DO USO ANTENATAL DO
CORTICOSTERÓIDE NA PREVENÇÃO DA
HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM
RECÉM-NASCIDOS MENORES OU IGUAIS A 1.500 g**

**CAMPINAS
2009**

LUIS EDUARDO DE FIGUEIREDO VINAGRE

**AVALIAÇÃO DO USO ANTENATAL DO
CORTICOSTERÓIDE NA PREVENÇÃO DA
HEMORRAGIA PERI-INTRAVENTRICULAR EM
RECÉM-NASCIDOS MENORES OU IGUAIS A 1.500 g**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Pediatria.

Orientador: PROF. DR. SERGIO TADEU MARTINS MARBA

**CAMPINAS
2009**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

V73a Vinagre, Luis Eduardo de Figueiredo
Avaliação do uso antenatal do corticosteróide na prevenção da
hemorragia peri-intraventricular em recém-nascidos menores ou iguais a
1.500g / Luis Eduardo de Figueiredo Vinagre. Campinas, SP : [s.n.],
2009.

Orientador : Sérgio Tadeu Martins Marba
Dissertação(Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemorragia cerebral. 2. Corticosteróides. 3. Recém-
nascidos. I. Marba, Sérgio Tadeu Marba. II. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

**Título em inglês : Antenatal corticosteroid therapy on the prevention of
intraventricular hemorrhage in newborn with birtweight less than or equal
to 1.500g**

Keywords: • Cerebral hemorrhage
• Corticosteroids
• Newborn

Titulação: Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente
Área de concentração: Pediatria

Banca examinadora:

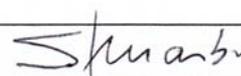
Prof. Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba
Profa. Dra. Izilda Rodrigues Machado Rosa
Profa. Dra. Saskia Fekete

Data da defesa: 27-02-2009

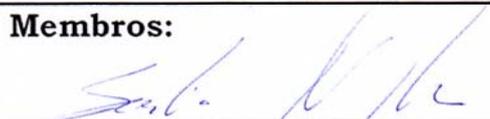
Banca Examinadora da Tese de Mestrado

Orientador:

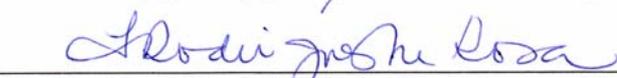
Prof. Dr. Sergio Tadeu Martins Marba



Membros:



1. Prof.(a) Dr.(a) Saskia Maria Wiegerrinck Fekete



2. Prof.(a) Dr.(a) Izilda Rodrigues Machado Rosa

**Curso de Pós-graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

Data: Fevereiro/2009

À Marluce,
pela sempre compreensão da minha ausência.
Meu farol, meu porto seguro...

à Ana Clara, Pedro e Luisa
aos meus pais William e Maria Alice
pelo tudo de importante que representam em mim.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Sérgio Tadeu Martins Marba, meu grande agradecimento pelos ensinamentos recebidos. Pela importante participação na minha formação profissional. Pelo incentivo em realizar este trabalho. Pela orientação cuidadosa nesse estudo.

Ao Dr. Jamil Pedro Siqueira Caldas, pela amizade e disponibilidade em me socorrer.

À Dra. Mônica Aparecida Pessoto, pela ajuda e entendimento compartilhado nesta fase.

À Dra. Elizete Aparecida Pazzotto Prescinotti de Andrade, pela amizade e apoio.

À Dra. Fernanda Millen, pela ajuda na coleta de dados no início do trabalho.

À Dra. Maria Aparecida Marques dos Santos Mezzacappa, pela participação na minha formação profissional e pelo incentivo comedido para realização deste trabalho.

Aos docentes Abimael Aranha Netto, Fernando Perazzini Facchini, Francisco Mezzacappa Filho, Izilda Rodrigues Machado Rosa e Maria Aparecida Brenelli Vitali, pelos ensinamentos recebidos.

Aos colegas assistentes do setor de Neonatologia: Ana Cristina Pinto, Ana Paula Caldas Machado, Gisele Marafon Lopes de Lima, Jussara de Lima e Souza, Lúcia Helena Leite Bueno, Roseli Calil, Silvia Maria Monteiro da Costa, Andréa Eliana Lovato Cassone, Maria Otília Nunes Bianchi, Stefânia Lucizani Pacífico e Priscila Coimbra Roma pela amizade e colaboração de forma direta ou indireta na realização desta pesquisa..

À toda equipe de Enfermagem do CAISM, pela colaboração na realização dos exames ultrassonográficos.

Aos colegas pediatras do Hospital Municipal de Paulínia: Farideh R. R. Nourani, Mafalda Razera, Shinji Ishido, Maria Angélica R. M. Rached, Francisco Lima de

Azeredo, Louandre F. Vallarelli, Maria Cristina Santos Simões, Lenita Nogueiro Martins, Maraju Chagas, Karine Vasconcelos Zanin, pela amizade e apoio.

À Vanda de Fátima Fulgêncio de Oliveira, bibliotecária do CAISM, obrigado pela disponibilidade, acolhimento e valiosa ajuda.

Ao José Vilton Costa, pela análise estatística deste estudo.

À equipe da Fisioterapia pela reabilitação dos recém-nascidos.

À equipe de funcionários do Serviço de Arquivo Médico, especialmente Carlos Barbieri, Maria Rita Santos, Rogéria Malaquias e Alexandre pela colaboração e fornecimento dos prontuários.

Aos recém-nascidos, motivo deste estudo, que a hemorragia cerebral seja um evento do passado.

Ninguém ignora tudo, ninguém sabe tudo.

Por isso, aprendemos sempre.

Paulo Freire

Lista de Abreviatura	x
Lista de Tabelas	xii
RESUMO	xiv
ABSTRACT	xvi
INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	39
2.1 Objetivo geral	40
2.2 Objetivos específicos	40
3. SUJEITOS E MÉTODOS	41
3.1 Seleção de sujeitos	42
3.2 Desenho do estudo	42
3.3 Tamanho amostral	42
3.4 Variáveis	43
3.4.1 Variáveis dependentes	43
3.4.2 Variáveis independentes	43
3.4.3 Variáveis de controle	44
3.5 Instrumento para coleta de dados	48
3.6 Coleta dos dados	48
3.7 Processamento de dados	49
3.8 Análise de dados	49
3.9 Aspectos éticos	49
4. RESULTADOS	51
5. DISCUSSÃO	63
6. CONCLUSÕES	74
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
ANEXOS	89

ABREVIATURAS E SIGLAS

AIG	adequado para a idade gestacional
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CIU	crescimento intrauterino
cm	centímetro
CPAP	pressão positiva expiratória contínua
DMH	doença de membranas hialinas
DNA	ácido dexossirribonucleico
DP	desvio padrão
DPP	descolamento prematuro de placenta
et al.	e outros (as)
FSC	fluxo sanguíneo cerebral
g	grama
GR	receptor glicocorticóide
GREs	elementos responsivos ao glicocorticóide
HPIV	hemorragia peri-intraventricular
IC	intervalo de confiança
IG	idade gestacional
IPPV	ventilação com pressão positiva contínua
MHz	Megahertz
mmHg	milímetro de mercúrio
MR	receptor mineralocorticóide
N	número total de casos
NIH	Instituto de Saúde dos Estados Unidos da América
OR	Odds ratio
p	p valor
PP	placenta prévia
PCA	persistência do canal arterial

PIG	pequeno para idade gestacional
sem	Semana
SNC	sistema nervoso central
SP	sala de parto
SPSS	programa de <i>software</i> para análise estatística
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
US	ultrassom
UTI	unidade de terapia intensiva
11β-HSD	11 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2
%	porcentagem
≥	maior ou igual
>	maior
<	menor

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição da idade materna segundo o uso antenatal de corticosteróide.....	52
Tabela 2 - Características maternas segundo o uso antenatal de corticosteróide.....	53
Tabela 3 - Características obstétricas segundo o uso antenatal de corticosteróide.....	54
Tabela 4 - Distribuição do peso e da IG segundo o uso antenatal de corticosteróide.....	55
Tabela 5 - Características neonatais segundo o uso antenatal de corticosteróide.....	56
Tabela 6 - Características neonatais relacionadas a distúrbios respiratórios e morbidades neonatais segundo o uso antenatal de corticosteróide.....	57
Tabela 7 - Distribuição dos procedimentos neonatais segundo o uso antenatal de corticosteróide	58
Tabela 8 - Distribuição dos diferentes tipos de administração antenatal do corticosteróide.....	59
Tabela 9 - Distribuição do número de doses antenatal de corticosteróide.....	59
Tabela 10 - Incidência de HPIV segundo o uso antenatal do corticosteróide.....	60
Tabela 11 - Incidência de HPIV segundo o tipo de ciclo antenatal de corticosteróide.....	60
Tabela 12 - Incidência e graus de HPIV de acordo com o tipo de ciclo antenatal do corticosteróide	61
Tabela 13 - Incidência e graus de HPIV de acordo com o tipo de ciclo antenatal do corticosteróide	61
Tabela 14 - Incidência e graus de HPIV de acordo com o tipo de ciclo antenatal do corticosteróide	61

Tabela 15 - Tempo entre uso antenatal de corticosteróide e o parto com relação à HPIV	62
Tabela 16 - Tempo entre o uso antenatal do corticosteróide e o parto em relação aos diferentes graus de HPIV	62
Tabela 17 - Características maternas em relação ao uso antenatal de corticosteróide	92
Tabela 18 - Características neonatais em relação ao uso antenatal do corticosteróide	93
Tabela 19 - Características estatística descritiva do exame de ultrassom	94

Resumo

O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito do uso antenatal do corticosteróide na incidência da hemorragia peri-intraventricular global e em seus graus, levando-se em consideração o efeito do número de doses e o intervalo entre a administração da primeira ou segunda dose e o parto, em recém-nascidos com peso de nascimento entre 500 e 1.500 g. Para tanto foi realizado um estudo analítico retrospectivo, no qual foram incluídos 176 recém-nascidos internados em um hospital terciário do Município de Campinas no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001. Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos: um em que se fez uso antenatal do corticosteróide que incluiu 143 participantes e outro que não recebeu este tratamento que abrangeu 33 participantes. Os dados foram analisados inicialmente através de tabelas descritivas e também foram utilizados, quando indicado, o teste do qui-quadrado, o teste exato de Fisher, o teste t de Student, o teste de Mann-Whitney e odds ratio. O nível de significância aceito foi de $p < 0,05$ (intervalo de confiança de 95%). Os grupos foram comparáveis na maioria das variáveis; entretanto, houve diferença estatística em relação à idade materna ($p = 0,0313$), na hipertensão arterial materna ($p < 0,0001$), no trabalho de parto ($p = 0,0059$), tipo de parto ($p = 0,0152$) e infecção neonatal ($p = 0,0093$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação à idade gestacional, peso de nascimento e escore de Apgar. A incidência global da hemorragia peri-intraventricular foi de 12,5%, sendo 11,2% para o grupo que fez uso antenatal do corticosteróide e 18,2% para o grupo que não fez uso do tratamento. Este resultado não alcançou significância estatística (OR: 0,57 com IC 95% = 0,19 – 1,80). Não foi observada significância estatística também, ao analisar o período de tempo entre a administração da dose de corticosteróide e o parto e em relação ao número de doses. Apesar da literatura demonstrar um efeito protetor do uso antenatal do corticosteróide na prevenção da hemorragia peri-intraventricular, este trabalho não evidenciou tal efeito. A baixa incidência global da hemorragia peri-intraventricular, juntamente com a elevada taxa de mães hipertensas e de recém-nascidos pequenos para idade gestacional podem ter interferido na análise do uso antenatal do corticosteróide na prevenção desta patologia, ou mais algum outro fator, não identificado, que contribuiu na redução da hemorragia peri-intraventricular, esteve associado ao uso do corticosteróide, ocultando o seu efeito protetor.

Palavras chave: Hemorragia cerebral, Corticosteróides, Recém-nascidos.

Abstract

The aim of this study is to evaluate the effects of antenatal corticosteroid therapy on the incidence of intraventricular hemorrhage and in its grade, regarding the effect of number of doses and the timing between the application of the first or second dose and delivery, in newborn with birth weight between 500 and 1,500 grams. An analytic retrospective trial was carried out enrolling 176 newborn admitted at a tertiary center hospital in Campinas city, São Paulo, Brazil, from January 2000 to December 2001. The newborns have been divided into two groups: one received antenatal corticosteroid therapy (143/176) and another (33/176) who have not received the treatment. Data were analyzed through descriptive chart, also when indicated, chi-square test and Fisher exact test, Student's *t*-test, Mann-Whitney test and odds ratio. The groups were comparable in majority of the variables; nevertheless there was statistically significant difference in maternal age, ($p = 0,0313$), maternal hypertension ($p < 0,0001$), labor ($p = 0,0059$), method of delivery ($p = 0,0152$) and neonatal sepsis ($p = 0,0093$). There was no statistically significant difference among the groups regarding the gestational age, birth weight and in 5 minutes Apgar score. The global incidence of intraventricular hemorrhage was 12,5%. The incidence for the group which had been treated with antenatal corticosteroid therapy was 11,2%, and the other group it was 18,2%. This outcome didn't reach statistical significance (OR: 0,57; CI 95% = 0,19 – 1,80). Also, there was no statistical significance in the time between the dose application and delivery, and in regarding the number of doses. Despite literature demonstrating a protective effect of the use of antenatal corticosteroid therapy for prevention of intraventricular hemorrhage, this study showed no such effect. The low overall incidence of intraventricular hemorrhage along with high rate of maternal hypertension and small-for-gestational-age infant may have interfered in the analysis of the antenatal corticosteroid therapy in the prevention of this disease, or some other factor that contributes to reduce intraventricular hemorrhage, that couldn't be predicted, was associated with antenatal corticosteroid, obscuring its protective effect.

Keywords: Cerebral hemorrhage, Corticosteroids, Newborn.

Introdução

A hemorragia peri-intraventricular (HPIV) continua sendo um importante evento neurológico em recém-nascidos pré-termos, sobretudo nos menores de 34 semanas de idade gestacional (IG), a despeito de sua incidência ter diminuído nas últimas décadas (Sheth, 1998; Thorp et al., 2001; Marba, 2007). Essa patologia ocasiona, nas suas formas mais graves, sequelas neurológicas consideráveis, em que incluem o retardo mental, a paralisia cerebral e os déficits motor, auditivo e visual (Volpe, 2008).

A incidência da HPIV é inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso, com uma grande variação nos diferentes serviços, dependendo do tipo de assistência fornecida e da característica da população estudada. Na década de 80, sua incidência variou de 36 a 44% (Philip et al., 1989). No Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), houve uma redução de 51%, em 1991, para 12%, em 2005 (Marba, 2007). Apesar da incidência da doença estar em declínio, a sobrevivência dos pequenos prematuros tem aumentado, tornando essa patologia ainda um grave problema na neonatologia.

A mortalidade é maior nas hemorragias mais extensas. No entanto, esses recém-nascidos apresentam, muitas vezes concomitantemente, várias patologias graves, não existindo correlação exata de causa e efeito entre HPIV e mortalidade (Tavares, 1998; McCrea e Ment, 2008).

A HPIV ocorre em uma região específica do cérebro do recém-nascido pré-termo, chamada matriz germinativa. Com aparecimento durante o desenvolvimento embrionário, ao longo da margem inferior dos ventrículos laterais, a matriz germinativa é composta por camadas celulares imaturas - os precursores neuronais e da glia -, envoltas em um mesênquima gelatinoso, altamente vascularizado e deficiente em fibras de suporte (Goldstein e Donn, 1984; Ballabh et al., 2004). A matriz germinativa, entre 28 e 32 semanas de gestação, superpõe-se à cabeça do núcleo caudado. A involução da matriz germinativa se inicia quando as células concluíram o processo de migração cortical, tornando-se menor e menos densa, com o quase completo desaparecimento por volta de 36 semanas de gestação (Goldstein e Donn, 1984). Nesse processo de involução, apresenta uma

atividade fibrinolítica excessiva, que tem implicações fisiopatológicas na ocorrência dessa doença.

A malha capilar da matriz germinativa é formada por vasos sinusoidais amplos, compostos por endotélio desprovido de estrutura de suporte perivascular. As células são unidas entre si por ligação do tipo junções-firmes, que é um dos componentes da barreira hemato-cefálica. Apesar de essa disposição ser importante para manter a composição do líquido intersticial cerebral, ela torna as células endoteliais vulneráveis à pressão hidrostática e osmótica, promovendo distorção dessas células e, por consequência, a alteração da permeabilidade celular ou mesmo a sua ruptura (Goldstein e Donn, 1984).

A presença de altas concentrações de substâncias angiogênicas na matriz germinativa - como o fator de crescimento do endotélio vascular e a angiopoetina-2 -, está associada à desestabilização dos vasos sanguíneos, por estimular a formação de brotos vasculares, a proliferação endotelial e o adelgaçamento da membrana basal dos capilares da matriz germinativa, tornando-os mais frágeis e propensos ao sangramento (Ballabh et al., 2007).

O local exato onde se origina o sangramento parece ser os capilares endoteliais e, em menor frequência, a junção capilares-vênulas. Esta foi a conclusão da análise microscópica do estudo de Hambleton e Wigglesworth (1976), ao injetarem contraste nos vasos cerebrais de recém-nascido portadores de HPIV, que evoluíram para óbito.

Além da fragilidade desses vasos, o recém-nascido pré-termo apresenta uma falha na regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), aumentando a chance de sangramento na matriz germinativa. Em recém-nascido a termo, bem como em adultos, a autorregulação do FSC está baseada em modificações do tono vascular, que tem o objetivo de mantê-lo constante, independentemente das variações da pressão arterial sistêmica, proporcionando o suprimento adequado de oxigênio e nutrientes, necessários para o funcionamento cerebral normal. Em situações de hipertensão arterial sistêmica, as artérias e arteríolas cerebrais apresentam uma vasoconstricção, impedindo a transmissão da hipertensão para os capilares

cerebrais. No recém-nascido pré-termo, pode ocorrer a perda desse mecanismo de controle vascular, ocasionando transmissão da elevação da pressão ou isquemia para os capilares cerebrais, constituindo a circulação cerebral chamada pressão passiva (Lou et al., 1979). Assim, no caso de elevação da pressão sanguínea sistêmica, pode ocorrer lesão da célula endotelial seguida de ruptura e subsequente sangramento.

Soul et al. (2007), utilizando a espectroscopia *near-infrared*, estudaram o FSC continuamente, 12 horas por dia, nos primeiros 5 dias de vida, em 90 recém-nascidos menores de 1.500 g. Demonstraram que mais de 90% dos recém-nascidos de muito baixo peso apresentam, nos primeiros dias de vida, episódios transitórios de circulação por pressão passiva. Quanto menor a IG, o peso e a morbidade do recém-nascido, correlacionavam com um maior período de tempo com FSC por pressão passiva. Em recém-nascidos pré-termos extremos, esse estado ultrapassava 50% do tempo avaliado. Alguns insultos como hipóxia, hipotensão e trauma também podem prejudicar a autorregulação cerebral (Goldstein e Donn, 1984).

Consequente a essa perda da regulação do FSC, o mesmo apresenta um padrão flutuante, caracterizado por proeminente irregularidade nos picos e depressões da velocidade de fluxo sistólico e diastólico. Este fenômeno está fortemente associado com a ocorrência da HPIV como demonstraram Perlman et al. (1983). Utilizando o Doppler bidirecional na fontanela anterior, os pesquisadores mediram a velocidade de fluxo sanguíneo de cada artéria cerebral anterior de 50 recém-nascidos menores de 1.500 g. Constataram a ocorrência de HPIV em 21 entre 23 participantes do estudo com o padrão flutuante do FSC - correspondendo a 91% - , em contraste com apenas 7 entre 27 recém-nascidos com padrão estável do FSC - o que equivale a 25%. Situações como distúrbios respiratórios, desacoplamento do movimento respiratório do recém-nascido com o ciclo do ventilador mecânico, manipulação do recém-nascido pré-termo, aspirações traqueais, hipotensão e hipertensão, entre outros, provocam alterações na pressão sanguínea sistêmica com consequente flutuações no FSC.

Além da pressão arterial sistêmica, o FSC também é influenciado por outros determinantes, como o dióxido de carbono e o oxigênio sanguíneo. O dióxido de carbono em concentrações elevadas promove a dilatação das artérias e arteríolas cerebrais. Isso resulta em aumento do FSC e uma distensão dos capilares. De modo inverso, a baixa concentração de dióxido de carbono causa vasoconstricção e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral. Em relação ao oxigênio, sua alta concentração ocasiona vasoconstricção, enquanto que, na situação de hipóxia, se produz vasodilatação. Nos quadros de insuficiência respiratória do recém-nascido pré-termo, pode ocorrer variabilidade nas trocas gasosas, levando a períodos de hipóxia e hiperóxia, hipo ou hipercapnia, tendo como resultado episódios de hipo e hiperperfusão do leito capilar cerebral, aumentando o risco de HPIV (Volpe, 2008).

Outro mecanismo proposto para a HPIV é a teoria venosa, pois a matriz germinativa serve de ponto de confluência para o sistema de drenagem venosa das veias medulares, coroidal e tálamo-estriada, para formar a veia terminal. Esta última tem seu trajeto passando por dentro da matriz germinativa. Na matriz germinativa, ocorre mudança do fluxo sanguíneo em que estes vasos apresentam uma volta em “U”. O sangramento da matriz germinativa causa obstrução da veia terminal, proporcionando estase e congestão venosa, favorecendo a formação de um infarto venoso hemorrágico (Hellmann e Vannucci, 1982).

Além dos mecanismos descritos acima, episódios hipóxico-isquêmicos, presentes principalmente nos distúrbios respiratórios do recém-nascido pré-termo, seguidos de períodos de hiperóxia, processos inflamatórios e infecciosos e componentes de nutrição parenteral favorecem a formação de radicais livres, especialmente na presença de ferro livre. Entre esses radicais livres, destacam-se o anion superóxido, o radical hidroxil e o peróxido de hidrogênio. Estas substâncias são capazes de destruir os ácidos graxos poli-insaturados, que são um dos componentes da membrana celular. O recém-nascido pré-termo possui um sistema antioxidante deficiente representado pelas enzimas antioxidantes superóxido dismutase, peroxidase e catalase e pelas substâncias não enzimáticas como vitamina A, C e E, que estão com suas reservas baixas (Dani et al., 2004). O

estresse oxidativo decorrente da formação de grande quantidade de radicais livres, associado ao deficiente sistema antioxidante e à susceptibilidade do tecido cerebral do recém-nascido pré-termo a esse estresse, permitem a agressão tissular na microvasculatura da matriz germinativa, colaborando mais uma vez para a ocorrência do sangramento cerebral (Trindade e Rugolo, 2007).

Por fim, as células endoteliais sintetizam a prostaglandina I_2 , denominada prostaciclina - potente vasodilatador das arteríolas e inibidor da agregação plaquetária -, enquanto que as plaquetas produzem outro tipo de prostaglandina, o tromboxano, que neutraliza essas ações. Em condições fisiológicas, essas duas substâncias operam em equilíbrio homeostático modulando a circulação cerebral. Após insulto, como isquemia com lesão endotelial, pode ocorrer um desequilíbrio desse controle, aumentando a síntese de prostaciclina, o que contribui para o sangramento na matriz germinativa (Goldstein e Donn, 1984).

Outros insultos também contribuem para a patogênese da HPIV, como os distúrbios de coagulação e plaquetários. Os recém-nascidos pré-termos menores de 1.500 g tendem a ter plaquetopenia, além de distúrbio da sua função plaquetária e tempo de sangramento alargado (Volpe, 2008). A liberação de potássio, pelos neurônios e glia, durante os períodos de hipóxia, e pelo próprio sangramento, constituem em mais um fator que propicia a vasodilatação arterial (Goldstein e Donn, 1984).

As situações descritas acima são comuns em recém-nascido pré-termo e vários fatores de risco podem contribuir para que elas aconteçam, conduzindo ao sangramento cerebral. Entre eles encontram-se trabalho de parto prolongado, apresentação pélvica, parto vaginal e asfixia perinatal (Kitchen et al., 1985). Entre os fatores de risco pós-natal destacam-se a necessidade de transporte neonatal, doença de membrana hialina, persistência do canal arterial, uso de ventilação com pressão positiva, pneumotórax, hipóxia, hipercapnia, acidose, infusão intravenosa de bicarbonato de sódio, expansão de volume e hipotensão (Levene et al., 1982; Beverley et al., 1984; Goldstein e Donn, 1984; Kauffman, 1986; Leviton et al., 1991; Marba, 1995; Tavares et al., 1998, Thorp et al., 2001). Dessa forma, não existe uma

simples causa predispondo à HPIV, mas diferentes interações dos fatores de risco atuando no desencadeamento do sangramento. Ainda que existam muitos fatores de risco, a prematuridade menor de 34 semanas, em si é o mais relevante, já que, quanto mais imaturo o recém-nascido, maior a chance de sofrer um sangramento extenso.

O sangramento ocorre em mais de 50% dos casos no primeiro dia de vida (Beverley et al., 1984), o que sugere que eventos perinatais estejam operando na gênese do sangramento. Em 90% dos casos, nas primeiras 72 horas de vida (Levene et al., 1982; Volpe, 2008). A intensidade da HPIV varia desde sangramentos petequiais confinados a matriz germinativa até grandes coágulos no ventrículo e parênquima. Em cerca de 80% dos casos, o sangue entra nos ventrículos laterais e alcança a cisterna basal através dos forames de Luschka e Magendi (Volpe, 2008).

A apresentação clínica da HPIV depende da perda do volume de sangue e da disfunção neurológica, abrangendo desde o quadro assintomático até a deterioração fulminante. Muitos dos sintomas podem estar associados a outras morbidades presentes. Classicamente, são descritas três síndromes clínicas. A deterioração catastrófica, em que está associada ao sangramento extenso, consiste em uma piora clínica importante com hipotonia, hipertonia, estupor profundo ou coma, distúrbios respiratórios, convulsões, postura de descerebração e quadriparesia flácida, fontanela anterior tensa, distermias, queda do hematócrito sem elevação após a transfusão, hipotensão e bradicardia. A síndrome saltatória ocorre em geral na hemorragia de menor intensidade e apresenta-se por uma alteração do nível de consciência, mudança na atividade espontânea, hipotonia. Intercala períodos de melhora clínica e de deterioração. A forma silenciosa, que ocorre em 70% dos casos, pode não manifestar sintomas ou mostrar alguns sinais discretos da síndrome saltatória (Lazzara et al., 1980).

Assim, como consequência da limitada sintomatologia, os exames de imagens são os mais utilizados para confirmação diagnóstica. O ultrassom cerebral é o método de escolha para o diagnóstico da HPIV do pré-termo. Por intermédio de aparelho portátil em tempo real e de alta resolução, pode ser realizado o exame a

beira do leito, sem necessidade de sedação. Por não fornecer radiação ionizante e ser de baixo custo podem-se realizar exames seriados (Grant, 1986). Não se conhecem efeitos deletérios oferecidos pelo nível de energia e frequência utilizada pelo ultrassom (Bejar et al., 1980). O cérebro é visualizado através da fontanela anterior pelos planos coronal, sagital e parassagital. Utiliza-se transdutor de alta frequência, entre 5 a 7,5 MHz, obtendo-se assim imagens com boa definição do sistema ventricular, núcleo caudado, tálamo, plexo coróide, corpo caloso e do forame de Monro (Marba e Vinagre, 2006). Essa técnica é mais sensível em diagnosticar pequenas hemorragias intraventriculares ou subependimárias que a tomografia de crânio. A hemorragia é identificada como uma área hiperecogênica formada pelo coágulo sanguíneo. Recomenda-se a realização do ultrassom cerebral para todos os recém-nascidos com peso de nascimento inferior a 1.500 g ou idade gestacional inferior a 34 semanas. O primeiro exame deve ser realizado nas primeiras 72 horas de vida, quando cerca de 90% dos casos de HPIV ocorrem. Um segundo exame é necessário com uma semana de vida. Nos casos com HPIV, os exames devem ser feitos com intervalos menores, a fim de se diagnosticar a possível evolução para hidrocefalia pós-hemorragica (Volpe, 2008).

Existem vários sistemas de classificação para HPIV, porém nenhum de aceitação unânime. Entre as mais citadas encontram-se a de Papile et al. (1978), Lazzara et al. (1980), Levene et al. (1982), Shankaran et al. (1982), Volpe (1995) e De Vries e Rennie (2005). Essas classificações em geral, incluem como parâmetros a presença ou ausência de sangue na matriz germinativa, lateralidade ou bilateralidade do sangramento, presença ou ausência de sangue no ventrículo, localização, quantidade e presença de dilatação ventricular, existência de acometimento do parênquima cerebral com sua topografia e presença de outras anormalidades ecogênicas (Kuban, 2000). Papile et al. (1978), com as de imagens obtidas de tomografia de crânio, desenvolveram um sistema de classificação para HPIV baseado na maioria dos parâmetros acima citados. Posteriormente, essa classificação foi adaptada por Volpe (1995) para imagens ultrassonográficas cerebrais. Nesta classificação, existem quatro graus de HPIV,

onde o aumento do grau corresponde ao aumento da gravidade da hemorragia como segue:

- Grau I - Hemorragia restrita à matriz germinativa;
- Grau II - Hemorragia ventricular, ocupando menos que 50% da cavidade ventricular em plano sagital, incluindo as originadas do plexo coróide;
- Grau III - Hemorragia ventricular, ocupando mais que 50% da cavidade ventricular em plano sagital;
- Grau IV - Hemorragia parenquimatosa de localização frontal, média posterior e temporal.

De Vries e Rennie (2005) contestam a classificação acima por entender que uma descrição mais específica da lesão encontrada seja mais adequada e também devido a inadequação do termo “grau IV”, por estar mais associado a um diagnóstico anatomopatológico. Este grau, por englobar todas as lesões parenquimatosas juntas, não distingue se a origem é hemorrágica ou isquêmica e se a localização é periventricular, na substância branca ou cortical. Volpe (2008), mais recentemente, retirou a expressão “grau IV” e adotou para a situação de comprometimento parenquimatoso cerebral, uma descrição detalhada separadamente.

Dentre as sequelas neurológicas, as alterações motoras são as mais frequentes. Esse predomínio de lesões motoras é atribuído à destruição da substância branca periventricular, que inclui as fibras descendentes do trato corticospinal. Como as fibras motoras correspondentes aos membros inferiores estão mais próximas da matriz germinativa, ocorre maior acometimento de hemiparesias espásticas ou quadriparesia assimétrica. Menos frequentemente, é observado distúrbio cognitivo, a depender da extensão da lesão (Grant, 1986).

A evolução neurológica dos recém-nascidos portadores de hemorragia graus I e II é similar a dos recém-nascidos pré-termos que não sofreram essa patologia, com uma incidência de déficit motor em torno de 10%. Entretanto nas

hemorragias graus III e IV, o prognóstico neurológico é desfavorável, com múltiplos déficits motor e cognitivo em 45% dos casos (Papile et al., 1983).

A hidrocefalia apresenta-se como complicação das hemorragias extensas. Decorre da evolução de uma aracnoidite química obliterante causada pela presença do sangue no líquido cefalorraquidiano ou, menos frequentemente, de uma obstrução do fluxo líquórico por coágulos ou material necrótico, representando a hidrocefalia não comunicante (Hill et al., 1984). A dilatação ventricular surge em torno da terceira semanas após o sangramento. Sinais e sintomas de hipertensão intracraniana não são frequentes, e quando presentes, podem ocorrer em uma fase mais tardia, devido a complacência do cérebro neonatal e ao não fechamento das suturas. No quadro de hidrocefalia com rápida progressão, está indicada a intervenção cirúrgica para descomprimir a elevação da pressão intracraniana. Há vários tipos de cirurgias para esse fim, a mais utilizada é a derivação ventrículo peritoneal, procedimento de baixo risco e complexidade, que, no entanto pode ter como complicação, a obstrução do sistema de drenagem por coágulo sanguíneo ou pela alta concentração de proteinorraquia. O tratamento farmacológico como o uso da acetazolamida, um bloqueador da anidrase carbônica, usado no intuito de diminuir a produção líquórica, não se mostrou efetivo para o controle da hidrocefalia. O uso desse medicamento esteve associado ao pior prognóstico neurológico (Volpe, 2008).

Uma vez ocorrido o sangramento, não há tratamento específico e eficaz. Desta forma, a prevenção da HPIV torna-se o maior objetivo das pesquisas. A implementação dos procedimentos de melhores práticas de atendimento ao pré-termo tem contribuído na redução dos índices da HPIV. O processo de melhores práticas engloba medidas tomadas no período antenatal, intraparto e no cuidado do recém-nascido pré-termo. Entre as intervenções do pré-natal destacam-se a prevenção do parto prematuro, com a realização de pré-natal adequado, com busca ativa e tratamento das patologias obstétricas associadas ao parto prematuro como doença hipertensiva específica da gestação, diabetes mellitus e infecção geniturinária. Na impossibilidade de prevenir o parto prematuro, deve-se direcionar o nascimento para centros terciários, favorecer um adequado manejo no trabalho de

parto e no parto. A recepção do recém-nascido deve ser realizada por uma equipe treinada, obedecendo às normas já estabelecidas para uma reanimação cuidadosa. Ao otimizar a abordagem do recém-nascido, recomenda-se a manutenção da estabilidade cárdio-respiratória, a implementação de medidas para minimizar a dor, o estresse e a distermia, o uso de analgesia de modo criterioso, a manutenção da cabeça em posição neutra, para evitar o comprometimento do retorno venoso jugular. Recomenda-se limitar o uso do bicarbonato de sódio, restringir as expansões volumétricas e corrigir as coagulopatias. Na assistência respiratória deve-se evitar a hipercapnia, a hipóxia, a fisioterapia nas primeiras 72 horas de vida e as aspirações traqueais desnecessárias (Perlman e Volpe, 1987; Carteaux et al.; 2003).

A prevenção também pode ser medicamentosa, e deve ser realizada no período antenatal ou pós-natal. Vários fármacos foram pesquisados com o objetivo de prevenir a HPIV, entre eles o fenobarbital, a indometacina, o etansilato, a vitamina E, a vitamina K, o pavulon, e o corticosteróide (McCrea e Ment, 2008; Volpe, 2008). Entre essas drogas, apenas o uso antenatal do corticosteróide apresentou resultado encorajador (NIH, 1995); os demais apresentaram resultados contraditórios ou inconsistentes.

Existem vários estudos clínicos que avaliaram o uso do fenobarbital na prevenção da HPIV, tanto no período pré-natal quanto no recém-nascido. O seu efeito protetor tem sido justificado pela estabilização do fluxo sanguíneo cerebral por redução do metabolismo cerebral, diminuição do edema intra e extracelular, diminuição da pressão intracraniana, diminuição da liberação de catecolaminas, ação sedativa, estabilização da pressão arterial sistêmica, efeito anticonvulsivante e inativação dos radicais livres do oxigênio (Mas-Muñoz et al., 1993; Chen e Roloff, 1994). A literatura relata resultados controversos em relação ao uso do fenobarbital. Alguns autores sugerem que a medicação tem efeito benéfico na prevenção da HPIV (Mas-Muñoz et al., 1993; Shankaran et al., 1996). Entretanto, no estudo de Kuban et al. (1986) o uso do fenobarbital pós-natal resultou em um aumento do risco de HPIV. Whitelaw e Odd (2007), ao realizarem uma meta-análise de 10 estudos controlados, abrangendo 740 recém-nascidos, concluíram que o uso pós-natal do fenobarbital não

deve ser recomendado como profilático na prevenção da HPIV, além do que o seu uso esteve associado a um aumento na necessidade de uso de ventilador mecânico.

A indometacina inibe a prostaglandina sintetase. As prostaglandinas servem de mediadoras nas alterações do FSC, tanto em situações fisiológicas quanto patológicas. A droga impede o aumento do FSC observado na resposta a hipercapnia, diminui a formação de radicais livres pela via da cicloxigenase e acelera a maturação da membrana basal da microvasculatura. Existe uma tendência de aumento da incidência de enterocolite necrosante e de insuficiência renal transitória e também uma interferência na agregação plaquetária comprometendo a hemostasia. Na meta-análise de Fowlie e Davis (2003) sobre o uso profilático deste fármaco em recém-nascidos pré-termos, concluiu-se que a indometacina demonstrou um efeito protetor em reduzir a incidência e a gravidade da HPIV. Apesar da diminuição da HPIV, não houve melhora proporcional na evolução neurológica a longo prazo dos recém-nascidos.

O etansilato é utilizado como hemostático para sangramento capilar. Tem ação de inibir a síntese de prostaglandina, não utilizando a via da cicloxigenase, mas por inibir outras enzimas relacionadas com a sua produção. Essa medicação também promove o espessamento da membrana basal dos capilares, através da polimerização do ácido hialurônico e a adesividade plaquetária por interferir na ação da prostaciclina, evitando o sangramento. O etansilato tem se mostrado eficaz em diminuir a incidência de HPIV, porém sem diminuir sua gravidade, mortalidade e evolução neurológica (McCrea e Ment, 2008).

O papel da vitamina E na prevenção da HPIV está relacionado à sua ação antioxidante na retirada de radicais livres, reduzindo a peroxidação dos lipídeos precursores dos prostanóides. Os estudos quanto ao seu uso em recém-nascidos na prevenção da HPIV mostram resultados contraditórios. Do mesmo modo o uso antenatal da vitamina K apresentou resultados contraditórios sendo abandonado seu uso por não parecer ser útil na prevenção da HPIV (Volpe, 2008).

Recentemente, em estudo animais, o uso antenatal de substâncias inibidoras da angiogênese, como a celecoxibe ou a ZD6474, mostrou-se eficiente em

diminuir a incidência da HPIV. Essas substâncias são capazes de diminuir os níveis do fator de crescimento do endotélio vascular e da angiotensina-2. Apesar do uso da celecoxibe ter se mostrado uma medicação segura no final da gestação, para tratamento do trabalho de parto prematuro, ainda não foram realizados estudos em humanos com o propósito de prevenção da HPIV (Ballabh et al., 2007).

Em relação ao uso antenatal do corticosteróide na prevenção da HPIV, Liggins e Howie (1972), na década de 60, forneceram as bases científicas para seu uso. Neste estudo, foram incluídas 282 gestantes, com idade gestacional entre 24 a 36 semanas com risco de parto prematuro, separadas ao acaso em dois grupos: o que fez uso da betametasona e o que recebeu placebo. O estudo mostrou uma redução na incidência da doença de membrana hialina estatisticamente significativa no grupo que recebeu o tratamento (4,3% versus 24% $p= 0,002$). Também foi observada uma diminuição da HPIV nos recém-nascidos do grupo que recebeu corticosteróide, porém sem alcançar significância estatística. Este resultado foi evidenciado nas autópsias. A partir deste estudo, o corticosteróide passou a ser utilizado com propósito de acelerar a maturação pulmonar fetal.

Em recente meta-análise sobre o uso antenatal do corticosteróide com intuito de acelerar a maturidade pulmonar fetal, Crowley (2008) ao analisar 18 trabalhos, reunindo 3.700 recém-nascidos, observou uma redução na mortalidade, distúrbio respiratório e HPIV (odds ratio 0,48 com IC 0,32 – 0,72).

O corticosteróide promove no pulmão, o desenvolvimento estrutural com citodiferenciação e condensação do mesênquima, estimula a produção e secreção de surfactante, aumenta a complacência e volume pulmonar máximo. Bioquimicamente, estimula a atividade de uma variedade de enzimas nas células pulmonares tipo II que estão comprometidas na síntese do surfactante. Além da ação no pulmão, o corticosteróide estimula a citodiferenciação em pelo menos 15 diferentes tecidos incluindo o encéfalo, sem alterar a sequência de eventos do desenvolvimento que normalmente ocorre (Ballard e Ballard, 1995).

Os corticosteróides são hormônios produzidos no córtex adrenal em resposta a estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), mas pode também

ser sintetizado laboratorialmente. Existem dois tipos de corticosteróide: o glicocorticóide, relacionado à regulação do metabolismo do carboidrato, e o mineralocorticóide, representado pela aldosterona. No homem, o principal componente dos glicocorticóides é o cortisol, também denominado hidrocortisona. Os corticosteróides são essenciais à vida, participam do metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, da adaptação ao estresse e influenciam o metabolismo da maioria dos órgãos, como o sistema imune, endócrino e nervoso (Schimmer e Parker, 2001).

O processo da ação do corticosteróide nos diferentes tecidos alvos inicia-se com a entrada na célula por difusão da sua fração livre - que é metabolicamente ativa -, e segue-se a sua ligação aos receptores citoplasmáticos, que são de 2 tipos: receptor glicocorticóide (GR) e mineralocorticóide (MR). Os corticosteróides sintéticos ligam-se predominantemente ao GR (Matthews, 2000). O receptor de corticosteróide faz parte de um complexo de multiproteína citoplasmática (De Kloet et al., 1998; Schimmer e Parker, 2001). Ocorre então a dissociação do GR do complexo de proteína, tornando-se assim “ativado”. Este GR ligado ao corticosteróide penetra no núcleo da célula, onde interage com as sequências específicas do DNA denominadas de elementos responsivos ao glicocorticóide (GREs). A partir deste ponto, pode ocorrer a repressão ou a indução de determinados genes. Na situação em que ocorre a indução de genes específicos, ele produz um aumento da transcrição e do conteúdo, tanto do RNA mensageiro quanto da proteína (Ballard e Ballard, 1995). O contexto celular e sua condição fisiológica podem determinar se o complexo receptor-esteróide pode aumentar ou reprimir a transcrição do gene (De Kloet et al, 1998).

O início de ação para a transcrição do gene ocorre em uma hora e o máximo aumento do RNAm e do conteúdo protéico ocorre em 24 e 48 horas respectivamente (Ballard e Ballard, 1995). O nível de corticosteróide para promover a indução protéica é de cerca de 30 ng/dl de dexametasona, equivalente a 30 nM de esteróide livre. Utilizando-se a betametasona, o nível sérico materno máximo é atingido em uma hora após a administração na gestante e entre uma a duas horas

no sangue do cordão, que é de 20 ng/ml (Ballard et al., 1975). A betametasona possui uma meia vida de seis horas e não é mais detectada após 48 horas da última administração (Ballard et al., 1997).

Os corticosteróides 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 -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD), cuja função é transformar o corticosteróide endógeno materno ativo - cortisol e corticosterona -, em seu metabólito inativo, cortisona e 11-dehidrocorticosterona (Matthews, 2000; Edwards et al., 1996). A diferença entre eles é que o radical metil está na configuração alfa da molécula da dexametasona e na configuração beta da betametasona (Lee et al., 2006). Os corticosteróides possuem pouca atividade mineralocorticóide, fraca atividade imunossupressora e efeito de longo prazo em relação ao cortisol e metilprednisolona (NIH, 1995). Apresentam alta potência, com maior afinidade ao receptor corticosteróide do que o cortisol; sendo que, entre eles, a dexametasona possui maior afinidade do que a betametasona (Ballard e Ballard, 1995).

Todas as gestantes com idade gestacional entre 24 e 34 semanas em risco de trabalho de parto prematuro são candidatas a receberem o tratamento com corticosteróide. As situações clínicas recomendadas para o seu uso incluem trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membrana com menos de 34 semanas, pré-eclâmpsia, e nas patologias maternas em que há possibilidade de parto prematuro como diabetes mellitus, sangramento do 3º trimestre ou isoimunização sanguínea. A decisão de se fazer o uso do tratamento do corticosteróide antenatal não deve ser alterada pelo gênero ou etnia fetal, como infundadamente se acreditava no início do seu uso (*Collaborative group on antenatal steroid therapy*, 1981), ou pela disponibilidade do uso do surfactante pelo recém-nascido e nem pelo uso materno de tocolítico (Jobe et al, 1993, NIH, 1995).

As doses recomendadas pelo *National Institute of Child Health and Human Development* (NIH, 1995) em relação a betametasona são de duas doses de 12 mg,

via intramuscular com intervalo de 24 horas; e, para dexametasona - 4 doses de 6 mg, a cada 12 horas. A betametasona tem como apresentação farmacêutica a associação das formas de acetato e fosfato de betametasona. Ocorre elevação rápida do nível sérico, através da hidrólise da forma fosfato que é um éster solúvel, enquanto que a forma acetato tem sua absorção mais lenta proporcionando assim a manutenção do seu nível e atividade 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, corticosteróide mais utilizado com a finalidade de maturação pulmonar, considera-se como ciclo completo o uso de 2 doses de corticosteróide na gestante, e que o parto ocorra entre 12 h após a segunda dose, ou 24 h após a primeira dose, e 7 dias do início do tratamento; e o ciclo incompleto, se a mãe recebeu menos de 2 doses de corticosteróide (Gunkel e Mitchell, 1995; Horbar et al., 1995; Wright et al., 1995a; Ballard et al., 1997). O esquema de ciclo completo se compara com o nível de cortisol observado, após o estresse do parto, no recém-nascido não tratado que desenvolve doença de membrana hialina. Com essas doses, de ciclo completo, ocorre a ocupação de cerca de 75% dos receptores, o que resulta em uma elevada indução da resposta mediada por receptor nos tecidos fetais (Ballard e Ballard, 1995). Doses maiores ou em maior frequência não demonstraram melhor resposta dos tecidos alvos e podem aumentar os riscos de efeitos indesejáveis.

No estudo de Shankaran et al. (1995), o ciclo completo mostrou-se mais eficiente no seu efeito protetor contra a HPIV (odds ratio 0,39 com IC de 95% 0,27 – 0,57) do que o ciclo incompleto. Este, por sua vez, também apresenta efeito protetor, contudo de menor poder por não alcançar significância estatística (odds ratio 0,78 com IC de 95% 0,55 – 1,11). No ensaio randomizado de Leviton et al. (1993) demonstrou-se que recém-nascidos em que as mães evoluíram para parto dentro de sete dias após a última dose de corticosteróide apresentaram menos risco de HPIV. Wright et al. (1995a), em um estudo observacional multicêntrico, constataram que mesmo o uso de ciclo incompleto evidencia respostas protetoras contra HPIV.

Outro estudo nacional demonstrou que o uso antenatal do corticosteróide, apesar de não haver diminuído a incidência global da HPIV, esteve associado a uma redução das formas mais graves de HPIV (Meneguel et al., 2003).

Nas situações de gestação múltipla, em que o efeito de corticosteróide em reduzir o risco de DMH é questionável, tem sido observado também efeito benéfico na prevenção da HPIV com o uso do tratamento completo desse medicamento (Blickstein et al., 2005).

O efeito protetor do corticosteróide em reduzir o risco de HPIV não está completamente esclarecido. Uma das hipóteses baseia-se na aceleração da maturidade pulmonar com consequente diminuição dos distúrbios respiratórios, o que promoveria maior estabilidade no FSC, porém, o efeito protetor não se baseia apenas nessa ação. Garland et al. (1995), em um estudo observacional onde participaram 225 pré-termos com idade gestacional menor que 32 semanas, divididos em grupo exposto ou não ao corticosteróide no período antenatal, evidenciaram efeito benéfico em reduzir a HPIV mesmo em recém-nascidos com quadro respiratório grave que necessitaram do uso de surfactante. É possível assim, a existência de um efeito independente além da melhora da maturação pulmonar.

Garite et al. (1992), em um estudo randomizado, ao avaliar o efeito antenatal do corticosteróide em pré-termos menores de 28 semanas, não observaram resposta benéfica em relação ao quadro respiratório, porém houve uma redução estatisticamente significativa na incidência da HPIV grave. Dados sugerem que o corticosteróide estimule a maturação da microvasculatura da matriz germinativa, tornando-a mais resistente aos fatores de risco para a HPIV (Leviton et al., 1993; Ment et al., 1995). Essa maturação ocorre por tornar a membrana basal da microvasculatura mais contínua, por aumentar a espessura da membrana basal e por acelerar a formação protéica nas junções-firmes, tornando-as mais resistentes (Liu et al., 2008).

O corticosteróide também promove um aumento da pressão arterial (Ikegami et al., 1996) para níveis mais fisiológicos, com consequente estabilização do fluxo sanguíneo cerebral (Maksic et al., 2008). Desta forma, evitam-se dois fatores

de risco associados à HPIV: a hipotensão e a subsequente expansão de volume intravascular (Garland et al., 1995). O corticosteróide antenatal também diminui a necessidade do uso de drogas vasoativas para manutenção da pressão arterial em pré-termos extremos (Moïse et al., 1995). O mecanismo no qual se promove a elevação da pressão arterial ainda não está elucidado. Acredita-se que atue na estabilização da homeostase do cortisol, favoreça a maturação do sistema circulatório, aumente o conteúdo de elastina e colágeno nas artérias e que também envolva uma ação direta na contratilidade miocárdica ou no tônus vascular. Outro mecanismo proposto é do corticosteróide potencializar a reatividade vascular de outras drogas vasoativa, provavelmente por aumentar a expressão dos receptores adrenérgicos na parede vascular e no miocárdio (Moïse et al., 1995; Sasidharan, 1998).

O corticosteróide também favorece uma melhor condição ao nascimento, com escores de Apgar mais elevados quando comparado a grupo não exposto. Este achado tem como consequência menor intervenção na recepção aos recém-nascidos pré-termos, como intubação traqueal, massagem cardíaca e uso de drogas para reanimação (Gardner et al., 1995; Martinez et al., 2004).

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

Em estudos animais, a exposição fetal ao corticosteróide resulta em alterações na socialização, na memória e diferenças no comportamento específico ao sexo (Matthews, 2000). Ocorre significativa redução do volume de hipocampo, devido à degeneração e ao encolhimento neuronal. O mecanismo pelo qual isso ocorre não está completamente esclarecido, porém acredita-se que seja porque o corticosteróide favoreça mais a diferenciação do que proliferação, interfira no ciclo celular, aumente a concentração do glutamato extracelular - substância neurotóxica -, impeça a sua captura, promova a substituição de neurônios por glia, altere a

formação de poliaminas - substâncias que regulam a multiplicação e diferenciação neuronal -, desorganize os fatores de transcrição nuclear e os fatores neurotróficos (Matthews, 2000). Conclui-se que o corticosteróide pode comprometer o desenvolvimento e a função do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a estrutura e desenvolvimento do hipocampo. Essas modificações são dependentes da dose e do momento da exposição.

Apesar dos estudos com animais suscitarem preocupações, o mesmo não ocorreu em pesquisas com humanos. Nos ensaios com crianças que fizeram o uso antenatal da betametasona e foram acompanhadas por 12 anos (Smolders-de Haas et al., 1990) e por 20 anos (Dessens et al., 2000), não demonstraram evolução insatisfatória no desenvolvimento ou alteração de inteligência, cognição, rendimento escolar, comportamento, aprendizado, concentração, linguagem (Schmand et al., 1990) e orientação sexual. Também não foi observada alteração somática como interferência no crescimento, no desenvolvimento das características sexuais, no padrão de sono ou teratogênese nas crianças expostas ao corticosteróide antenatal, porém está associado à diminuição da memória visual e um aumento de miopia e estrabismo, de forma estatisticamente não significativa (Smolders-de Haas et al., 1990).

Os dois corticosteróides mais amplamente utilizados para acelerar a maturação pulmonar, a betametasona e a dexametasona, apresentam ações biológicas similares, porém os resultados nem sempre são iguais. Em um estudo observacional (Lee et al., 2006), o uso antenatal da betametasona esteve associado a menor risco de mortalidade neonatal com uma diferença estatisticamente significativa; e com uma tendência a um prognóstico neurológico mais favorável quando comparado a dexametasona. Essa aparente desvantagem da dexametasona pode estar relacionada ao possível efeito tóxico do sulfito utilizado como preservativo. O sulfito participa na formação de sulfato-S-cisteína, que é estruturalmente semelhante ao neurotóxico glutamato. Adicionalmente, nesse mesmo estudo, a dexametasona mostrou uma tendência de aumento de retinopatia da prematuridade, porém sem significância estatística (Lee et al., 2006). Baud et al.

(1999) 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* dos Estados Unidos (2001), mantém a recomendação do uso das duas medicações.

Um estudo multicêntrico (Thorp et al., 2002), com uma amostra de 13.338 recém-nascidos pré-termos, sugere que o corticosteróide antenatal, mesmo com um ciclo, pode estar associado a uma diminuição do perímetro cefálico e do peso de nascimento de recém-nascidos, independente de outros fatores preditivos maiores. O efeito multivariável ajustado do uso antenatal do corticosteróide para o perímetro cefálico foi $-3,1 \pm 0,4$ mm (IC de 95% $-3,8$, $-2,4$, $p < 0,001$). A importância clínica desse achado é desconhecida. Esses efeitos são mais evidentes com idade gestacional mais avançada.

Derks et al. (1995) observaram uma diminuição dos movimentos fetais, dos movimentos respiratórios e uma variação de frequência cardíaca fetal após a administração do ciclo de betametasona. Essas alterações se mostraram no 2º dia de tratamento, de forma transitória, retornando aos valores de base no 5º dia. Um dos aspectos importantes desses achados é a possibilidade de ser interpretado como possível sofrimento fetal que necessite de intervenção. A possível explicação para essas alterações do comportamento fetal seria a ocupação dos receptores glicocorticóide em alguns dos núcleos cerebrais, suprimindo a atividade neural.

Outro aspecto que causa preocupação é a repetição do ciclo do corticosteróide, prática comum em gestantes em risco de parto prematuro que não evoluíram para término da gestação dentro de 7 dias da administração antenatal do corticosteróide. Não se conhecem plenamente os riscos da repetição do tratamento, principalmente no que concerne ao sistema nervoso central (NIH, 1995). Estudos animais demonstraram que repetidas doses antenatal do corticosteróide estavam associadas, no conceito, com melhora da complacência pulmonar e da eficiência respiratória. Contudo, traziam também efeitos adversos como retardo de crescimento simétrico (Ikegami et al., 1997; French et al., 1999), perda fetal, redução do perímetro cefálico (French et al., 1999), alterações nas regulações hormonais pós-natal,

relativo ao cortisol, T4 e epinefrina, diminuição da síntese de DNA (Ikegami et al., 1997) e aumento da taxa de mortalidade (Banks et al., 1999). Outro estudo, entretanto não encontrou associação entre o número de ciclos antenatal do corticosteróide com a incidência de HPIV, nem com outras morbidades da prematuridade como enterocolite necrosante, persistência do ducto arterioso ou retinopatia da prematuridade (Smrcek et al., 2005).

Muitos conhecimentos a respeito do uso do corticosteróide antenatal foram acumulados nos últimos trinta anos, entretanto ainda vários aspectos carecem de esclarecimento, incluindo o efeito a longo prazo no SNC, com o uso de um ciclo ou múltiplos ciclos, o tempo de administração do corticosteróide, a eficácia em gemelares, na ruptura prematura de membranas, no retardo de crescimento intrauterino, na doença hipertensiva específica da gestação e em gestante diabética. Por seus efeitos em reduzir significativamente a morbidade respiratória, neurológica e a mortalidade, seu uso deve fazer parte da prática clínica rotineira, porém de forma apropriada, obedecendo a critérios clínicos bem definidos e cautela deve ser tomada até que novas pesquisas venham trazer respostas quanto às indefinições que persistem.

Baseado nos conhecimentos acima, associado aos poucos estudos em nosso meio que avaliem o uso antenatal de corticosteróide com enfoque primário na prevenção da HPIV, justifica-se a realização de estudos que tenham como propósito estratégias para a prevenção da HPIV, como o uso antenatal de corticosteróide.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral

1. Avaliar o efeito do uso antenatal do corticosteróide na incidência da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.

2.2 Objetivos específicos

2. Avaliar o efeito do número de doses antenatais de corticosteróide na incidência da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.
3. Avaliar o efeito do intervalo entre a administração da primeira ou segunda dose antenatal de corticosteróide e o parto, na incidência da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.
4. Avaliar o efeito do número de doses antenatais de corticosteróide nos diferentes graus da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.
5. Avaliar o efeito do intervalo entre a administração da primeira ou segunda dose antenatal de corticosteróide antenatal nos diferentes graus da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.

3. Sujeitos e Métodos

3.1 Seleção de sujeitos

Foram selecionados recém-nascidos nascidos e internados no CAISM, com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 g com avaliação ultrassonográfica cerebral. Foram divididos em dois grupos: o que fez uso antenatal do corticosteróide e outro que não fez uso do tratamento. Em cada grupo, foi avaliada a presença ou não de HPIV. Os corticosteróides considerados foram a dexametasona e a betametasona. O período avaliado foi de janeiro de 2000 a dezembro de 2001.

Critério de exclusão: recém-nascidos malformados e os que não tiveram avaliação ultrassonográfica cerebral.

3.2 Desenho do estudo

Estudo analítico retrospectivo.

3.3 Tamanho amostral

Considerando-se o tipo de estudo e levando-se em consideração o estudo de Garite et al. (1992) o cálculo amostral foi calculado com base em:

- Proporção de casos de HPIV entre os expostos ao corticosteróides = 3,3%
- Proporção de casos de HPIV entre os não expostos ao corticosteróides = 25%
- Nível de significância de 5%
- Poder do teste de 80%

Desta forma foram necessários 30 recém-nascidos em cada grupo estudado.

3.4 Variáveis

3.4.1 Variáveis dependentes

HPIV: presença de hiperecogenicidade periventricular, intraventricular ou parenquimatosa não isolada, diagnosticada por meio do exame ultrassonográfico (Grant, 1986). Foram consideradas duas categorias; sim e não. Para a definição dos graus da HPIV foi utilizada a classificação de Volpe (1995), que compreende os seguintes graus:

GRAU I - Hemorragia restrita à matriz germinativa;

GRAU II - Hemorragia ventricular, ocupando menos que 50% da cavidade ventricular em plano sagital, incluindo as originadas do plexo coróide;

GRAU III - Hemorragia ventricular, ocupando mais que 50% da cavidade ventricular em plano sagital;

GRAU IV - Hemorragia parenquimatosa de localização frontal, média posterior e temporal.

3.4.2 Variáveis independentes

1. Corticosteróide: refere-se ao uso do corticosteróide pela mãe no período antenatal. Foram consideradas duas categorias: sim ou não.
2. Tipo de corticosteróide: refere-se ao corticosteróide administrado à mãe. Foram aceitas duas categorias: betametasona e dexametasona.
3. Número de doses de corticosteróide: refere-se ao número de dose de corticosteróide utilizado pela mãe. Foi considerado inicialmente como variável contínua para posterior categorização.

4. Tipo de tratamento antenatal de corticosteróide: refere-se ao tipo de tratamento antenatal recebido pela mãe. Foram considerados os ciclos completo e incompleto. Foi considerado como ciclo completo o uso de betametasona pela gestante na dose de 12 mg, intramuscular, a cada 24 horas - no total de duas doses, com intervalo mínimo de 12 horas após última dose administrada e o nascimento, ou o uso de dexametasona, na dose de 6 mg intramuscular, a cada 12 horas, com um total de 4 doses. Foi conceituado como ciclo incompleto a situação em que a gestante fez uso de uma dose de betametasona ou menos de quatro doses de dexametasona, ou recebeu duas doses de betametasona e o parto ocorreu com menos de 12 horas da segunda dose.
5. Número de ciclos completos: refere-se à quantidade de ciclos completos de corticosteróide que a mãe recebeu.
6. Tempo decorrido entre a primeira dose antenatal de corticosteróide e o momento do parto. Foi considerado o número de dias e horas. Foi considerado inicialmente como variável contínua com posterior categorização

3.4.3 Variáveis de controle

Variáveis maternas:

1. Idade materna: determinada em anos completos informados pela mãe no momento da internação. Considerado como variável contínua.
2. Estado marital: situação conjugal informada pela mulher no momento da admissão hospitalar para o parto. Foram consideradas as seguintes categorias: casada/amasiada solteira, outra.
3. Cor da pele: caracterizada pela observação do profissional que realizou atendimento inicial à gestante. Foram consideradas as seguintes categorias: não-branca, branca e outras.

Variáveis obstétricas:

1. Primigesta: corresponde a ser o recém-nascido sua primeira gestação. Foram consideradas duas categorias: sim e não.
2. Número de consultas de pré-natal: corresponde ao número de vezes que a mulher tenha sido atendida em consultas de pré-natal. Considerado inicialmente variável contínua com posterior categorização.
3. Hipertensão arterial: considerada quando aferido nível de pressão arterial diastólica superior a 90 mmHg, em mais de uma medida, ou pela presença de pressão diastólica de 110 mmHg em uma única medida (Neme e Parpinelli, 2006). Foram consideradas as categorias: sim e não.
4. Complicações hemorrágicas da gravidez. Foram admitidas duas categorias: – sim e não – para descolamento prematuro de placenta, vasa prévia, placenta prévia e outra.
5. Trabalho de parto: presença de três ou mais contrações uterinas efetivas sentidas pela gestante ou apreciadas pela palpação do profissional que a atendeu, no intervalo de 10 minutos (Neme, 2006). Foram consideradas as categorias: sim e não.
6. Tipo de parto: forma que o parto foi finalizado. Foram consideradas as categorias: cesariana ou vaginal.
7. Apresentação fetal: correlacionada ao pólo fetal que foi insinuado no estreito superior da bacia. Foram admitidas três categorias: cefálico, pélvico e outras.
8. Líquido amniótico. Foram admitidas as categorias: líquido claro ou não claro (mecônio, hemorrágico ou purulento).
9. Anestesia: quando a paciente recebeu algum tipo de anestesia, exceto a pudenda. Foram consideradas as categorias: não e sim.

Variáveis neonatais:

1. Peso: aferido em gramas logo após o nascimento, medido em balança antropométrica eletrônica marca Filizola® com nível de precisão de 5 g. Considerado inicialmente variável contínua com posterior categorização.
2. Idade gestacional: avaliação da estimativa da idade gestacional em semanas, utilizando preferencialmente a amenorréia compatível com uma variação de duas semanas com a ecografia fetal precoce e ou avaliação clínica pelo método de New Ballard (Ballard et al., 1991). Na ausência ou incerteza da amenorréia, foram utilizados os seguintes métodos na ordem de importância: a ecografia obstétrica, preferencialmente a precoce, score de New Ballard e o método do Capurro et al. (1978). Considerado inicialmente variável contínua, com posterior categorização.
3. Sexo. Foram consideradas as seguintes categorias: masculino e feminino.
4. Crescimento intrauterino: classificação do peso segundo a idade gestacional usando como referência a curva de Denver (Lubchenco et al., 1972). Foram consideradas as seguintes categorias:
 - Pequeno para idade gestacional: quando o peso de nascimento enquadra-se abaixo do décimo percentil.
 - Adequado para idade gestacional: quando o peso de nascimento está compreendido entre o décimo e o nonagésimo percentil.
 - Grande para idade gestacional: quando o peso de nascimento encontra-se acima do nonagésimo percentil.
5. Índice de Apgar: método de avaliação da vitalidade do recém-nascido ao quinto minuto de vida realizado pelo médico que atendeu ao recém-nascido. É realizado por meio de escores numéricos que varia de 0 a 10 (Apgar, 1953). Considerado inicialmente variável contínua com posterior categorização.

6. Reanimação em sala de parto: procedimentos realizados no recém-nascido com objetivo de recuperar sua vitalidade. Foram consideradas duas categorias – não e sim.
7. Tipo de reanimação: procedimento instituído ao recém-nascido na reanimação. Foram considerados sim e não para os itens: ventilação com máscara ou ventilação com tubo traqueal/drogas.
8. Distúrbio respiratório: corresponde ao distúrbio diagnosticado no serviço nos primeiros sete dias de vida. Os distúrbios respiratórios incluídos foram doença de membrana hialina, taquipnéia transitória do recém-nascido, pneumotórax, pneumonia e apnéia. Foram consideradas duas categorias sim e não.
9. Doença de membrana hialina: corresponde ao distúrbio respiratório com início precoce e de evolução progressiva no primeiro dia de vida, em que o recém-nascido pré-termo necessite de fração inspirada de oxigênio superior a 0,4 por mais de 48 h ou faça uso de CPAP, ou seja submetido a ventilação mecânica ou receba surfactante exógeno. Radiologicamente é observado infiltrado reticulogranular difuso nos campos pulmonares e broncograma aéreo (Mezzacappa Filho, 1998).
10. Assistência respiratória: qualquer tratamento ao qual o recém-nascido tenha sido submetido, visando fornecer tratamento com oxigênio. As assistências respiratórias incluídas foram capuz de oxigênio, CPAP – pressão positiva expiratória contínua - e IPPV - ventilação com pressão positiva contínua. Foram consideradas as categorias sim e não.
11. IPPV - corresponde a situação em que o recém-nascido tenha utilizado a ventilação com pressão positiva contínua.
12. Uso do surfactante exógeno. Foram consideradas as categorias: sim e não.
13. Morbidade neonatal: corresponde a qualquer patologia apresentada pelo recém-nascido até sete dias de vida, exceto doença respiratória. Foram

consideradas as categorias sim e não para as seguintes enfermidades: infecção, distúrbio de coagulação e persistência do canal arterial.

14.Procedimentos com o recém-nascido: corresponde aos procedimentos realizados no recém-nascido até sete dias de vida. Foram consideradas as categorias sim e não para os seguintes procedimentos: hemotransfusão e cateterismo de artéria umbilical

3.5 Instrumento para coleta de dados

Os dados foram coletados utilizando-se de uma ficha pré-codificada contendo todas as variáveis dependente, independente e de controle (anexo - 1)

3.6 Coleta dos dados

A avaliação ultrassonográfica cerebral foi feita rotineiramente pelos pesquisadores, para diagnóstico da HPIV, através do aparelho Aloka 630, com transdutor setorial de 5 MHz. O Serviço de Neonatologia do CAISM / UNICAMP tem como parte integrante da assistência a realização do ultrassom cerebral para triagem da HPIV nos recém-nascidos menores de 1.750 g. O primeiro exame ultrassonográfico ocorreu em torno de 72 horas de vida; e nos recém-nascidos menores de 1.000 g houve uma tendência de esse exame ter sido realizado mais precocemente, em torno de com 30 horas de vida. O exame sequencial foi efetuado com uma semana de vida. A depender da evolução insatisfatória do recém-nascido pré-termo, o exame foi realizado mais com maior frequência. Com um mês de vida ou no momento da alta hospitalar ou transferência inter-hospitalar foi efetuado outro exame ultrassonográfico. A janela acústica utilizada foi fontanela anterior, e os cortes utilizados foram o coronal, sagital e parassagital em varredura.

Os dados para preenchimento da ficha pré-codificada foram colhidos pelo pesquisador através de consultas nos prontuários maternos e dos recém-nascidos. A confirmação das doses de corticosteróides, para as gestantes que receberam a

medicação no CAISM, foi averiguada através da checagem da assinatura da equipe de enfermagem, data e horário na folha de prescrição médica. Na situação em que a gestante havia recebido a medicação em outro serviço e posteriormente ter sido transferida para a unidade, foram observados os dados contidos no encaminhamento médico. Os dados do prontuário dos recém-nascidos foram coletados até sete dias de vida.

3.7 Processamento de dados

Os dados obtidos na ficha pré-codificada foram revisados manualmente para detectar possíveis erros de seleção ou de preenchimento. Em seguida, as variáveis foram digitadas em um arquivo de dados em microcomputador, no programa estatístico SPSS – 7.5.

3.8 Análise de dados

Para as variáveis categóricas foi realizada análise descrita através de frequência percentual e absoluta e para as variáveis contínuas foram utilizadas média, mediana, desvio padrão, teste de t de Student ou teste de Mann-Whitney. Para verificar a associação do corticosteróide antenatal com HPIV e com as variáveis de controle foram utilizados o teste do qui-quadrado de Pearson, o teste exato de Fisher e odds ratio.

O nível de significância aceito foi de $p < 0,05$ (com intervalo de confiança de 95%).

3.9 Aspectos éticos

Por se tratar de um estudo retrospectivo com consulta de prontuário, não foi obtido o consentimento livre e esclarecido dos responsáveis, porém o sigilo da informação foi respeitado identificando-se cada mãe e recém-nascido por um número, seguindo os princípios enunciados na Declaração de Helsinque (World Medical Association Declaration of Helsinki, 2000).

Pesquisa aprovada pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP em 24 de agosto de 2006, com número de protocolo 757.

Projeto de pesquisa aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, com parecer de número 544/2006, CAAE: 0427.0.146.000-06 em 26 de setembro de 2006.

4. Resultados

O estudo foi realizado no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2001. Houve, no período, 6.272 nascimentos, sendo 248 recém-nascidos com peso de nascimento menor ou igual a 1.500 g (3,9%). Foram excluídos do trabalho 72 recém-nascidos, 22 por óbitos na sala de parto, 19 óbitos nas primeiras 96 h de vida, 18 recém-nascidos mal-formados e 13 recém-nascidos que não foram submetidos ao exame ultrassonográfico cerebral. Houve 16 gêmeos - destes, participaram do trabalho, como dupla completa 9 pares -; os outros 7 recém-nascidos gêmeos foram excluídos, ou por que um dos gêmeos evoluiu para óbito nos primeiros dias de vida ou ter apresentado peso de nascimento fora dos critérios de inclusão. Não houve gestação múltipla de trigêmeos ou acima. No total, participaram do trabalho 176 recém-nascidos.

Os recém-nascidos foram divididos em dois grupos: um que fez uso antenatal do corticosteróide, em que participaram 143 recém-nascidos, outro grupo que não recebeu o tratamento, que contou com 33 recém-nascidos.

A idade materna no grupo com uso antenatal do corticosteróide apresentou uma média de 27,3 anos e no grupo sem o tratamento foi de 24,6 anos, o que demonstrou uma diferença estatisticamente significativa, favorecendo uma menor idade nas mães que não fizeram uso antenatal do corticosteróide $p= 0,0313$ (tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição da idade materna segundo o uso antenatal de corticosteróide

	Uso antenatal do corticosteróide				valor p
	Sim (143)		Não (33)		
	Média	mediana	média	mediana	
Idade materna^a	27,3	27 (6,4)	24,6	25 (6,1)	0,0313⁺

⁺ Teste t de Student

^a entre parênteses valores do DP

Quanto ao estado marital e a cor materna, entre o grupo que fez uso antenatal do corticosteróide e o que não recebeu o tratamento, não se verificou diferença estatisticamente significativa (tabela 2).

Tabela 2 – Características maternas segundo o uso antenatal de corticosteróide

	Uso antenatal do corticosteróide				valor p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Estado marital					0,2173 ⁺
casada/ amasiada	99	69,2	27	81,8	
solteira	41	28,7	5	15,2	
outra	3	2,1	1	3	
Cor materna					0,2724 ^{&}
não branca	55	38,5	9	28,1	
branca	88	61,5	23	71,9	
sem informação=1					

⁺ Teste exato de Fisher

[&] Teste do qui-quadrado de Pearson

As mães portadoras de hipertensão, as que não entraram em trabalho de parto e as que evoluíram para parto cesariana receberam mais tratamento antenatal com corticosteróide, estatisticamente significativo (tabela 3). Quando subdividido, o grupo que fez o uso antenatal de corticosteróide, em ciclo completo e incompleto, comparado com o grupo que não recebeu o corticosteróide, as mesmas variáveis acima descritas mantinham significância estatística (anexo – 2).

Tabela 3 – Características obstétricas segundo o uso antenatal de corticosteróide

	Uso antenatal de corticosteróide				valor p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Primigesta					0,6646 ^{&}
Sim	38	26,6	10	30,3	
Não	105	73,4	23	69,7	
Consulta pré-natal					0,5370 ^{&}
< 5	92	67,2	24	72,7	
≥ 5	45	32,8	9	27,3	
sem informação=6					
Hipertensão arterial					< 0,0001 ^{&}
Sim	83	58,0	6	18,2	
Não	60	42,0	27	81,8	
Compl hemorrágicas					1,0000 ⁺
DPP	5	55,6	4	66,7	
PP	1	11,1	0	0,0	
Vasa prévia	1	11,1	0	0,0	
Outra	2	22,2	2	33,3	
não = 161					
Trabalho de parto					0,0059 ^{&}
Sim	66	46,2	24	72,7	
Não	77	53,8	9	27,3	
Tipo de parto					0,0152 ^{&}
Vaginal	28	19,6	13	39,4	
Cesariana	115	80,4	20	60,6	
Apresentação fetal					0,6645 ^{&}
Cefálico	99	69,2	20	62,5	
Pélvico	38	26,6	11	34,4	
Outras	6	4,2	1	3,1	
Sem informação=1					
Líquido amniótico					0,7283 ⁺
Claro	132	92,3	30	90,9	
Não claro	11	7,7	3	9,1	
Anestesia					0,7283
Sim	132	92,3	30	90,9	
Não	11	7,7	3	9,1	

⁺ Teste exato de Fisher

[&] Teste do qui-quadrado de Pearson

O peso variou de 510 a 1.500 g, com uma média de 1.133,78 g (DP =243,62 g) para o grupo que fez o uso antenatal do corticosteróide e 1.133,79 g (DP = 248,99 g) para o grupo sem este tratamento. A idade gestacional se estendeu de 25 a 35 semanas, com uma média de 30,06 (DP = 2,3) semanas para o grupo que fez o uso antenatal do corticosteróide e 30,24 (DP = 2,6) semanas para o grupo sem este tratamento, com valor p = 0,7041 (tabela 4).

Tabela 4 – Distribuição do peso e da IG segundo o uso antenatal de corticosteróide

	Uso antenatal do corticosteróide				valor p
	Sim (143)		Não (33)		
	média	mediana	média	mediana	
Peso^a (g)	1.133,78	1.145 (950; 1.355)	1.133,79	1.140 (900; 1355)	0,9789 ^{&}
IG^a (sem)	30,06	30 (28; 32)	30,24	30 (29; 31)	0,7041 ^{&}

[&] Teste de Mann-Whitney

^a entre parênteses valores do 1º e 3º quartil

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ao categorizar o peso de nascimento e a IG e também em relação à distribuição entre sexo, crescimento intrauterino, Apgar e reanimação em sala de parto (tabela 5). O mesmo resultado se observou quando se subdividiu o grupo do uso antenatal do corticosteróide em ciclo completo e incompleto, comparado com o grupo que não recebeu o corticosteróide (anexo 3).

Tabela 5 – Características neonatais segundo o uso antenatal de corticosteróide

	Uso antenatal de corticosteróide				valor p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Peso					0,3853 ^{&}
até 1.000 g	41	28,7	12	36,4	
> 1.000 g	102	71,3	21	63,6	
IG (sem)					0,6128 ^{&}
< 28	22	15,4	6	18,2	
28 a 32	99	69,2	20	60,6	
> 32	22	15,4	7	21,2	
Sexo					0,6454 ^{&}
masculino	76	53,1	19	57,6	
feminino	67	46,9	14	42,4	
CIU					0,7143 ^{&}
AIG	83	58	18	54,5	
PIG	60	42	15	45,5	
Apgar no 5'					1,000 ⁺
< 5	4	2,8	1	3,0	
≥ 5	138	97,2	32	97,0	
sem informação = 1					
Reanimação em SP					0,6201 ^{&}
sim	54	37,8	14	42,4	
não	89	62,2	19	57,6	
Tipo de reanimação					1,0000 ⁺
vent com máscara	38	70,4	10	71,4	
vent com tubo/ drogas	16	29,6	4	28,6	

⁺ Teste exato de Fisher

[&] Teste do qui-quadrado de Pearson

Os distúrbios respiratórios não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre o grupo que fez uso antenatal do corticosteróide e o que não recebeu o tratamento. Entretanto, entre as outras morbidades neonatais estudadas, a infecção esteve presente mais frequentemente no grupo que não recebeu o corticosteróide, de forma estatisticamente significativa (tabela 6).

Tabela 6 – Características neonatais relacionadas a distúrbios respiratórios e morbidades neonatais segundo o uso antenatal de corticosteróide.

	Uso antenatal de corticosteróide				valor p ^{&}
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Distúrbio respiratório					0,6646
sim	103	72	25	75,8	
não	40	28	8	24,2	
DMH					1,0000
sim	39	27,3	9	27,3	
não	104	72,7	24	72,7	
Assistência respiratória					0,5833
sim	88	61,5	22	66,7	
não	55	38,5	11	33,3	
IPPV					0,3185
sim	60	42	17	51,5	
não	83	58	16	48,5	
Uso surfactante					0,6166
sim	27	18,9	5	15,2	
não	116	81,1	28	84,8	
Infecção					0,0093
sim	33	23,1	15	45,5	
não	110	76,9	18	54,5	
Distúrbio de coagulação					0,5755
sim	20	14	3	9,1	
não	123	86	30	90,9	
PCA					0,0669
sim	17	11,9	8	24,2	
não	126	88,1	25	75,8	

[&] Teste do qui-quadrado de Pearson

A análise estatística entre os grupos, o que fez o uso antenatal de corticosteróide e o que não recebeu, em relação aos procedimentos de hemotransfusão e cateterismo arterial não apresentou diferença (tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição dos procedimentos neonatais segundo o uso antenatal de corticosteróide

	Uso antenatal de corticosteróide				valor p
	Sim		Não		
	n	%	n	%	
Hemotransfusão					0,4343 ⁺
Sim	8	5,6	3	9,1	
Não	135	94,4	30	90,9	
Cateterismo arterial					0,895 ^{&}
Sim	23	16,1	5	15,2	
Não	120	83,9	28	84,8	

⁺ Teste exato de Fisher

[&] Teste do qui-quadrado de Pearson

Dos 176 participantes, 143 (81,2%) recém-nascidos fizeram o uso antenatal de corticosteróide, sendo que 142 fizeram uso da betametasona e apenas um utilizou a dexametasona. O ciclo completo ocorreu em 81 recém-nascidos e o incompleto em 60 recém-nascidos (tabela 8). Dentre o grupo que recebeu o corticosteróide, 71 recém-nascidos (50%) receberam duas doses de corticosteróide antenatal e um caso recebeu sete doses de corticosteróide, que foi o número máximo de doses de corticosteróide administrada (tabela 9).

Tabela 8 - Distribuição dos diferentes tipos de administração antenatal do corticosteróide

Tipo de tratamento	n	%
Completo	81	46,0
Incompleto	60	34,1
Indefinido	2	1,1
Sem	33	18,8

Tabela 9 – Distribuição do número de doses antenatal de corticosteróide

Nº. de doses de corticosteróide	n	%
1	47	33,1
2	71	50,0
3	13	9,2
4	6	4,2
5	4	2,8
7	1	0,7

Vinte e dois recém-nascidos -12,5% - apresentaram HPIV. No grupo que fez o uso antenatal de corticosteróide, 16/143, o que representa 11,2%, apresentaram HPIV, e o grupo que não recebeu corticosteróide, 6/33, equivalente a 18,2%, tiveram HPIV. Ao analisar o efeito do uso antenatal do corticosteróide entre os grupos, o exposto e o não exposto à medicação, foi constatado que, apesar da incidência da HPIV no grupo que recebeu o corticosteróide ter sido menor em relação ao grupo que não recebeu, esta diferença não alcançou significância estatística (tabela 10).

Tabela 10 - Incidência de HPIV segundo o uso antenatal do corticosteróide

	Corticosteróides				valor p	OR	IC (95%)
	Sim		Não				
	n	%	n	%			
HPIV					0,2735 ^{&}	0,57	0,19 – 1,80
Sim	16	11,2	6	18,2			
Não	127	88,8	27	81,8			

[&]Teste de qui-quadrado de Pearson

O grupo que fez uso do corticosteróide foi subdividido em, um que recebeu o ciclo completo e outro o incompleto. Quando comparados esses subgrupos com o que não recebeu o corticosteróide, continuou a não mostrar diferença estatisticamente significativa na incidência de HPIV (tabela 11).

Tabela 11 – Incidência de HPIV segundo o tipo de ciclo antenatal de corticosteróide

	Uso antenatal do corticosteróide						valor p
	Completo		Incompleto		Não		
	n	%	n	%	n	%	
HPIV							0,5996 ^{&}
Sim	9	11,1	7	11,7	6	18,2	
Não	72	88,9	53	88,3	27	81,8	

[&]Teste de qui-quadrado de Pearson

Ao analisar os tipos de ciclo antenatal do corticosteróide na prevenção dos diferentes graus de HPIV foi realizada a comparação estatística em três combinações de uso. Inicialmente foi realizada a comparação entre os três grupos: o ciclo incompleto, ciclo completo e o que não fez uso do tratamento, e em seguida, o grupo do ciclo incompleto foi integrante ora do grupo completo, ora como grupo que não fez uso do corticosteróide. Nas três formas de análise não foi observada significância estatística com ou sem o uso antenatal do corticosteróide na prevenção da HPIV nos seus diversos graus, representado nas tabelas 12, 13 e 14.

Tabela 12 - Incidência e graus de HPIV de acordo com o tipo de ciclo antenatal do corticosteróide

Graus de HPIV	Uso antenatal de corticosteróide						valor p
	Completo		Incompleto		Não usou		
	n	%	n	%	n	%	
							0,3694 ⁺
I e II	7	8,7	5	8,3	3	9,1	
III e IV	1	1,2	3	5,0	3	9,1	
sem	73	90,1	52	86,7	27	81,8	

⁺ Teste exato de Fisher

Tabela 13 – Incidência e graus de HPIV de acordo com o tipo de ciclo antenatal do corticosteróide

Graus de HPIV	Uso antenatal de corticosteróide				valor p
	Sim (completo e incompleto)		Não		
	n	%	n	%	
					0,2119 ⁺
I e II	12	8,5	3	9,1	
III e IV	4	2,8	3	9,1	
sem	125	88,7	27	81,8	

⁺ Teste exato de Fisher

Tabela 14 - Incidência e graus de HPIV de acordo com o tipo de ciclo antenatal do corticosteróide

Graus de HPIV	Uso antenatal de corticosteróide				valor p
	Completo		Não usou / incompleto		
	n	%	n	%	
					0,2388 ⁺
I e II	7	8,7	8	8,6	
III e IV	1	1,2	6	6,5	
sem	73	90,1	79	84,9	

⁺ Teste exato de Fisher

Na avaliação do tempo entre administração antenatal do corticosteróide e o parto, também não houve diferença estatisticamente significativa na prevenção da HPIV quando o parto ocorreu antes ou após 36 horas da primeira dose de

corticosteróide. Esta análise foi observada tanto para a incidência da HPIV total como nos seus diversos graus (tabelas 15 e 16).

Tabela 15 - Tempo entre uso antenatal de corticosteróide e o parto com relação à HPIV

HPIV	Tempo de nascimento após a 1ª dose de corticosteróide						valor p ^{&}
	<36 h		≥36 h		Não recebeu		
	n	%	n	%	n	%	
							0,3767
Sim	7	15,9	9	9,7	6	18,1	
Não	37	84,1	83	90,3	27	81,9	

[&] Teste qui-quadrado de Pearson

Tabela 16 - Tempo entre o uso antenatal do corticosteróide e o parto em relação aos diferentes graus de HPIV

Graus de HPIV	Tempo de nascimento após a 1ª dose de corticosteróide						valor p ⁺
	<36 h		≥36 h		Não recebeu		
	n	%	n	%	n	%	
							0,2998
I e II	5	62,5	7	87,5	3	50	
III e IV	3	37,5	1	12,5	3	50	

⁺ Teste exato de Fisher

5. Discussão

O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do uso antenatal do corticosteróide na prevenção da HPIV. Apesar desta patologia ter apresentado significativa diminuição de sua incidência nas duas últimas décadas, a maior sobrevivência dos recém-nascidos de muito baixo peso tem mantido esta condição como um importante problema na área neonatal. A abordagem dessa doença está pautada principalmente na sua prevenção e assume papel fundamental no controle de sequelas neurológicas permanentes associadas às hemorragias extensas.

Neste estudo, foram incluídos todos os recém-nascidos com peso menor ou igual a 1.500 g por se tratar do grupo de maior risco de HPIV. Foram excluídos os mal-formados e aqueles onde não foi possível obter o exame ultrassonográfico cerebral. Não entraram no trabalho os recém-nascidos que nasceram em outros serviços e foram transferidos para o centro de atendimento terciário, por terem maior probabilidade de apresentar instabilidade clínica, com possibilidade de intercorrências durante o transporte, especialmente na assistência respiratória e na manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico e térmico. Esses recém-nascidos possuem um alto risco de desenvolver a HPIV (Clark et al., 1981).

O diagnóstico da HPIV foi feito por meio do exame ultrassonográfico cerebral, escolhido por ser considerado como método mais adequado, por se tratar de uma tecnologia de alta sensibilidade e especificidade, de baixo custo e não emissora de radiação ionizante, permitindo realizar exames seriados a beira do leito. Na unidade, os exames nos recém-nascidos ocorreram rotineiramente nas primeiras 72 horas de vida, com uma semana, ou antes, a depender de critérios clínicos. Os recém-nascidos com diagnóstico de HPIV foram submetidos a exames ultrassonográfico com menores intervalos para acompanhar a evolução da patologia, principalmente nos casos de HPIV grau III que tem como complicação a hidrocefalia pós-hemorragica. Nos demais, foi seguido o protocolo da unidade que é refazer o exame com um mês ou no momento da alta ou transferência hospitalar.

Os exames ultrassonográficos foram realizados e interpretados pelos dois pesquisadores, evitando-se, desta forma, variações nas interpretações dos exames. O estudo de Hintz et al. (2007) demonstrou boa concordância entre os examinadores

para as formas extensas dessa patologia, porém o mesmo não ocorre nas formas leve e moderada da HPIV. No presente estudo, os exames em que houve dúvida, foram revistos entre os pesquisadores.

Foram realizados em média 2,18 exames ultrassonográficos cerebrais por recém-nascidos. Nos casos com HPIV extensa, apresentou-se uma média de 3 exames, chegando ao máximo de 7 exames (anexo 4). Este dado está em concordância com a literatura, evidenciando um acompanhamento cuidadoso (Volpe, 2008). O número de exames realizados por recém-nascidos com HPIV talvez possuísse uma média maior, porém a possibilidade de muitos participantes com hemorragia extensa terem tido uma sobrevida curta pode ter diminuído esse valor ou ainda, a transferência de recém-nascido, que tenha atingido estabilidade clínica, para hospital de nível secundário da região ocasionou a perda do seguimento ultrassonográfico cerebral.

Em relação às características maternas e neonatais, os dois grupos expostos e não expostos ao corticosteróide foram comparáveis na maioria das variáveis estudadas. As variáveis em que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos foram a idade materna, presença de hipertensão arterial, trabalho de parto, tipo de parto e infecção neonatal.

A idade materna apresentou uma diferença estatisticamente significativa favorecendo a uma menor idade para o grupo que não fez uso do corticosteróide, com uma média de 24,6 anos e valor $p = 0,0313$. É provável que esse grupo não tenha apresentado inicialmente patologias de risco ou intercorrências que necessitassem visitas de pré-natal frequentes, perdendo assim a oportunidade de administrar o corticosteróide ou que o evento que desencadeou a prematuridade surgiu de forma aguda e rapidamente progressiva para o término da gestação.

Houve uma preocupação em relação à cor, uma vez que estudos iniciais do uso antenatal do corticosteróide apontavam para uma diferença no seu efeito protetor favorecendo negros (*Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy*, 1981). No presente estudo, como os dados foram compilados das informações contidas nos prontuários, não havia informação sobre a etnia e sim dados sobre cor.

Desta forma, foi transcrito esse dado, apesar da inadequação dessa terminologia. A importância desse dado é relativa, visto ser o Brasil um país de forte miscigenação, o que compromete a interpretação da influência de fatores étnicos. De qualquer forma, os dados coletados entre os grupos, expostos e não expostos ao corticosteróide em relação a essa variável, não mostraram significância estatística.

A hipertensão arterial materna e o parto cesariana foram significativamente maiores no grupo que fez uso antenatal do corticosteróide e, complementarmente, a presença de trabalho de parto foi menor, com significado estatístico, no grupo do uso do corticosteróide. Esses dados pressupõem que as gestantes hipertensas, pelo tipo de patologia de risco que possuíam, estavam sob uma assistência pré-natal mais vigilante, com consultas mais frequentes, propiciando maior oportunidade de se administrar o corticosteróide. Em contrapartida parte das gestantes que evoluíram para parto vaginal, muitas vezes pode ter sido admitida no Serviço de Saúde em avançado trabalho de parto sem condições de inibição do mesmo, perdendo a possibilidade do tratamento com o corticosteróide.

A idade gestacional referida como risco de HPIV tem sido apontada como menor que 32 ou 34 semanas, no entanto, neste presente estudo, utilizou-se o peso como critério de inclusão, por ser uma variável mais objetiva. Assim, houve a abrangência de 2 casos com IG de 35 semanas, ambos sem HPIV, sendo que um recebeu corticosteróide antenatal. Ainda em relação às variáveis neonatais, os distúrbios respiratórios e suas diversas modalidades de tratamento se distribuíram de modo uniforme entre os dois grupos. Inclui-se, nesta avaliação, a doença de membrana hialina, em que era esperada uma diminuição de sua incidência no grupo que fez uso do corticosteróide em virtude da capacidade desse medicamento em acelerar a maturação pulmonar prevenindo esta patologia, como é amplamente divulgado na literatura (Crowley, 2008).

A infecção neonatal apresentou diferença estatisticamente significativa favorecendo menor frequência no grupo que fez uso antenatal do corticosteróide. Em relação à infecção, este dado está em concordância com os estudos de Crowley (1995) e do *Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy* (1981), que dissocia

do corticosteróide o possível favorecimento a sepse precoce, como se temia anteriormente, mostrando-se inclusive como fator de proteção.

Ao contrário do que se supunha, em nosso estudo, o uso antenatal de corticosteróide não se mostrou protetor na redução da HPIV global nem nas suas formas mais graves. A incidência global da hemorragia peri-intraventricular foi de 12,5%, sendo menor para o grupo que recebeu corticosteróide, 11,2%, do que para o grupo que não recebeu corticosteróide, 18,2%. O risco de desenvolver HPIV é 1,75 vezes menor entre o grupo de fez uso antenatal do corticosteróide em relação ao que não usou. Contudo, esse efeito protetor não alcançou significância estatística (OR: 0,57 com IC 95% = 0,19 – 1,80), a despeito da literatura demonstrar efeito protetor do corticosteróide antenatal para prevenção da HPIV (Shankaran, 1995; Garland et al.; 1995; Crowley; 2008; Maksic et al., 2008).

Ao analisar o efeito do número de doses de corticosteróide recebidas pela gestante, não foi observada significância estatística na redução da HPIV. Também não foi evidenciado efeito protetor na prevenção da HPIV, ao analisar o tempo entre a administração do corticosteróide pela gestante e o parto.

No estudo retrospectivo de Smrcek et al. (2005), no período de 1991 a 1999, em que foram incluídos 365 recém-nascidos pré-termos menores e iguais a 1.500 g divididos em dois grupos – expostos e não expostos ao corticosteróide no período antenatal -, também não se demonstrou algum efeito protetor do corticosteróide antenatal na redução da HPIV. Essa ausência de efeito protetor foi observada tanto na HPIV total como nas formas mais graves, independentemente da idade gestacional. O questionamento crítico neste estudo é quanto ao fato de a dose administrada da betametasona, duas doses de 4 mg com intervalo de 24 horas entre elas, ter sido abaixo do recomendado. Uma vez que este estudo teve como objetivo avaliar o efeito do uso antenatal de corticosteróide na maturidade pulmonar e no peso de nascimento, foi pouco valorizado o seu efeito no SNC. Assim como no estudo de Smrcek et al. (2005), é observado que, em grande parcela dos estudos, seu desenho não tem como objetivo primário avaliar o uso do corticosteróide antenatal na prevenção da HPIV. Os achados na prevenção da HPIV, em muitos

casos, são extraídos como resultados secundários dos estudos, o que reduz o poder do ensaio. Há uma carência de trabalhos que tenham como objetivo avaliar o efeito do tratamento antenatal do corticosteróide na prevenção da HPIV.

Por outro lado, no estudo nacional realizado por Meneguel et al. (2003), em que se avaliou retrospectivamente, por um período de 10 anos, em um hospital terciário o uso antenatal de corticosteróide 239 recém-nascidos pré-termos e em 205 controles, não foi observada uma redução na incidência global da HPIV, porém houve a redução das suas formas graves.

Do mesmo modo, no estudo multicêntrico de Shankaran et al. (1995), em que foram incluídos 4.665 recém-nascidos menores de 1.500 g, demonstrou-se que o ciclo completo esteve associado com uma diminuição da incidência da HPIV grave. Também o ciclo incompleto continuou a promover uma melhora na sobrevida e na diminuição da morbidade, porém sem obter significância estatística.

Uma possível explicação para os nossos resultados seria o fato de a HPIV ter apresentado baixa incidência - 12,5% -, comparável com estatística de países desenvolvidos. Essa baixa incidência pode ter prejudicado a análise da estratégia para a prevenção da HPIV, por estar associada a outras medidas de intervenção feitas na unidade, ao longo dos anos.

No estudo realizado no CAISM por Marba (2007), em um período de 15 anos, a incidência da HPIV reduziu de 50,9%, em 1991, para 11,9%, em 2005. Entre os fatores associados a essa queda foi significativo o aumento de mulheres casadas, não primigestas, o uso antenatal do corticosteróide, predomínio do sexo feminino e o uso do surfactante, considerados fatores protetores contra a doença.

Juntamente com os fatores identificados acima, a unidade de terapia intensiva neonatal do CAISM possui uma equipe multidisciplinar capacitada e treinada para atender os recém-nascidos pré-termos, motivada em adotar protocolos atualizados, baseados em evidências. Além dos recursos humanos, utilizam-se aparelhos de assistência respiratória com tecnologia desenvolvida especificamente para recém-nascidos, e adotam-se medidas de melhores práticas - como manipulação mínima, diminuição de ruído e luminosidade -, no intuito de diminuir o

estresse. Há uma vigilância no controle da dor, propicia-se um posicionamento cefálico neutro, mantém-se observação rigorosa de infecção. Além disso, a fisioterapia é iniciada somente após as primeiras 72 horas de vida, entre outras intervenções. Todas essas medidas, de difícil avaliação, traduzem-se como uma melhora do padrão de assistência neonatal multidisciplinar na unidade, o que pode influenciar na redução da HPIV.

Segundo Thorp et al. (2001), estratégias utilizadas há décadas, para a prevenção da HPIV - época em que incidência da patologia era elevada e com resultados satisfatórios -, podem não ter impacto no contexto atual em que a incidência da patologia encontra-se baixa. Frente aos avanços tecnológicos no atendimento ao recém-nascido pré-termo com conseqüente diminuição da incidência da HPIV, o papel do tratamento antenatal do corticosteróide pode estar obscurecido, dificultando a análise de intervenções para a prevenção dessa patologia. Portanto, ao analisar as intervenções para a prevenção da HPIV, deve-se levar em consideração o contexto da tendência em declínio da incidência dessa patologia (Sheth, 1998).

Outra possibilidade de não ter sido observado o efeito protetor do corticosteróide pode estar associada ao limitado número de participantes no grupo que não recebeu o corticosteróide antenatal. Se, por um lado esse dado foi desfavorável para a análise estatística comparativa, ao mesmo tempo demonstra o alto índice de administração de corticosteróide antenatal (81,2%) adotada no CAISM. O motivo pelo qual as gestantes que não fizeram uso do corticosteróide foi atribuído, ao fato de, possivelmente, terem sido admitidas no Serviço em avançado trabalho de parto. A taxa de uso antenatal de corticosteróide no CAISM vem aumentando de 23,6%, em 1991, para 57,1% em 2005 (Marba, 2007).

Uma limitação deste trabalho é inerente ao fato de ser observacional, o que dificulta esclarecer se a ausência de efeito protetor do corticosteróide na HPIV é devida ao próprio corticosteróide ou em razão a algum outro fator presente na gestante ou no recém-nascido (Horbar, 1995). Dentre os fatores neonatais, é observada no nosso estudo uma considerável taxa de recém-nascidos PIG, que

representa um fator de proteção, de 42% e 45,5% no grupo que fez uso do corticosteróide e no que não recebeu a medicação, respectivamente, o que pode também ter influenciado na redução da incidência global da HPIV (Leviton et al., 1991; Amato et al., 1993).

A eficácia do uso antenatal do corticosteróide depende também das características do grupo estudado. O efeito do corticosteróide em determinados subgrupos como os recém-nascidos PIG e recém-nascidos de mães hipertensas ainda não está bem estabelecido, ainda assim o *National Institutes of Health Consensus Development Panel* (2001) mantém a recomendação do seu uso nessas situações. Elimian et al. (1999) avaliaram o efeito do uso antenatal do corticosteróide em subgrupos como recém-nascidos com restrição de crescimento intrauterino e mães hipertensas. No grupo dos recém-nascidos com restrição de crescimento contou com 220 participantes, sendo que 28,6% foram expostos ao corticosteróide antenatal e 71,4% não receberam a medicação. Os pesquisadores constataram que não houve benefício do corticosteróide na prevenção da DMH e nem da HPIV nesses grupos. Presume-se que esses fetos estariam submetidos a um elevado grau de estresse promovendo uma elevação do corticosteróide endógeno, o que diminuiria a morbidade neonatal (Procianoy et al., 1980).

Outro fator que pode ter exercido influência nesse resultado do nosso estudo é o elevado percentual de mães portadoras de hipertensão (58%) no grupo exposto ao corticosteróide antenatal em relação a não expostos à medicação (18,2%). O estudo de Elimian et al. (1999) é concordante com os nossos resultados, ao constatarem uma ausência de efeito protetor do corticosteróide antenatal na morbidade neonatal em recém-nascidos pré-terms filhos de mãe portadora de hipertensão. A condição de hipertensão materna, mais quanto a cronicidade do que à gravidade, é capaz de acelerar a maturação cerebral fetal, obscurecendo o efeito do corticosteróide antenatal (Hadi, 1984).

Os efeitos benéficos do uso do corticosteróide antenatal em reduzir a DMH, a HPIV, a mortalidade e a displasia broncopulmonar são conhecidos desde início dos anos 70 a partir dos pioneiros estudos de Liggins e Howie (1972). Para o

NIH (1995), esses efeitos benéficos não estão restritos a uma subpopulação selecionada para o tratamento. O corticosteróide antenatal beneficia recém-nascidos de uma larga variação de IG e não está limitada a gênero ou raça. O efeito protetor foi consistente nos subgrupos em questão, tais como sexo masculino, brancos e IG menor que 30 semanas, grupos que, anteriormente, acreditava-se não apresentar resposta adequada (*Colaborative Group on Antenatal Steroid Therapy*, 1981). A introdução do surfactante e outros avanços na neonatologia não parecem ter diminuído a eficácia do corticosteróide antenatal. Pelo contrário, o corticosteróide melhora a resposta do tratamento com o surfactante, fornecendo assim mais uma razão adicional para seu uso. A segurança do uso do corticosteróide, nas doses recomendadas, tem sido demonstrada em vários estudos a longo e curto prazo (Crowley, 1995), tanto em relação ao feto, quanto ao recém-nascido e a gestante. Estudos randomizados com acompanhamento de 12 e 20 anos, não demonstraram evolução desfavorável significativa no neurodesenvolvimento (Schmand et al., 1990; Dessens et al., 2000).

Apesar do NIH, (1995) referendar o uso dos dois tipos de corticosteróides para maturação pulmonar, neste presente estudo, há uma forte preferência dos obstetras pelo uso da betametasona, como é evidenciado pelo dado de apenas uma gestante (0,7%), dentre 143, ter recebido a dexametasona. Esse único recém-nascido recebeu quatro doses do corticosteróide no período antenatal, participando como ciclo completo na análise estatística. O fato da dexametasona, em alguns estudos, ter um pior prognóstico neurológico pode ter influenciado tal prática ou talvez seja uma questão de costumes (Baud et al., 1999).

A adesão ao seu uso dessa terapêutica, entretanto, mostra estar muito baixa e quando administrado muitas vezes, ocorre de forma inadequada. Essa situação é observada tanto no nosso meio quanto em estudos internacionais (Wright et al., 1995b). No estudo observacional prospectivo da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (2004), que avaliou o uso antenatal do corticosteróide em 8 hospitais universitários, em que foram incluídos 514 recém-nascidos com IG entre 23 e 34 semanas, constatou uma grande variabilidade de aplicação entre as instituições. O

emprego, de pelo menos uma dose, variou de 12,5 a 87,3% das gestantes. Quando analisou o percentual de tratamento completo, também esteve inadequado com uma média de 56,4% entre as unidades, variando de 7,8 a 80,0%.

Essa resistência ao uso do corticosteróide possui diversas explicações como preocupação a cerca de sua eficácia e potenciais riscos, baixo acesso ao pré-natal, conservadorismo inato, temor de efeito teratogênico ou deletério a longo prazo, crença no possível aumento de óbito fetal em mães hipertensas, dificuldades de mudança nas rotinas de assistência empregada, possibilidade de que os benefícios não possam ser atingidos se o parto ocorrer antes de 24 h da administração do corticosteróide e disponibilidade do uso do surfactante exógeno que possa dispensar o corticosteróide (Andrews et al., 1995; Wright et al., 1995b; Thorp et al., 2002; Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais, 2004). No entanto, estudos subsequentes não encontraram tais riscos (Doran et al., 1980; Ruvinsky et al., 1984; Elimian et al., 1999).

A equipe de obstetrícia do CAISM utiliza o tratamento antenatal do corticosteróide para as gestantes com risco de parto prematuro, desde o final década de 70 de forma rotineira, convicta dos benefícios dessa prática. Poucas são as exceções para o seu uso, entre as quais se incluem gestantes com sinais de corioamnionite, sepse materna, encefalopatia hipertensiva e iminência de parto, quando há dilatação do colo uterino maior que seis cm. Porém, após estabilização clínica dessas gestantes, é instituído o uso do corticosteróide. Empregou-se por longo tempo a repetição do ciclo, entretanto atualmente é evitado esse uso, devido à literatura apontar potenciais riscos. É utilizado no serviço, o tratamento de resgate, que consiste em administrar o corticosteróide à gestante, após sete dias do primeiro ciclo, na iminência do parto antes de 32 semanas. Em um país em que essa medida tem mostrado uma baixa frequência de utilização, incluindo hospitais universitários formadores de opinião (Martinez et al., 2004), o serviço de obstetrícia do CAISM está ciente da importância e empenha-se em empregar esse tratamento.

Apesar deste estudo não ter evidenciado um efeito protetor do corticosteróide antenatal na prevenção da HPIV, não se tem intenção de diminuir a

importância do uso dessa medicação, comprovadamente baseada em evidências, na redução da morbidade e mortalidade, na melhora da qualidade de vida dos pré-termos e na redução de custos para o sistema de saúde e familiar. Mesmo o uso do ciclo incompleto apresenta benefícios que superam os potenciais poucos riscos do uso antenatal do corticosteróide (Andrews et al., 1995). A baixa incidência da HPIV, juntamente com a elevada taxa de recém-nascidos filhos de mães hipertensas e PIG encontradas neste estudo, podem ter interferido na análise do uso do corticosteróide na prevenção dessa patologia, ou mais algum outro fator, não identificado, esteve associado ao uso antenatal do corticosteróide, ocultando o seu efeito protetor. Assim como a causa da HPIV é multifatorial, a prevenção também abrange várias medidas que atuam conjuntamente, o que, muitas vezes, dificulta a avaliação do impacto de cada uma separadamente.

Assim, devemos adotar medidas preventivas para evitar o parto prematuro, como por exemplo, fornecer acesso a assistência pré-natal de qualidade a toda gestante, objetivando a busca ativa e tratamento de patologia prevalentes associadas à prematuridade; na impossibilidade de evitar o parto prematuro oferecer a oportunidade de um nascimento em centro terciário, com equipe treinada para um atendimento apropriado para o binômio mãe-conceito, bem como a implantação, nas unidades intensivas neonatais, de medidas de melhores práticas, especialmente as que evitem a instabilidade hemodinâmica no período neonatal imediato. Juntamente com as medidas acima, o uso antenatal do corticosteróide deve ser divulgado, promovido e estimulado de forma apropriada como parte integrante da assistência à gestante com risco de parto prematuro, por se mostrar uma tecnologia de baixo custo, acessível, segura, de eficácia e benefícios comprovados em promover um melhor prognóstico neurológico aos recém-nascidos pré-termos, esperando que a curva de tendência decrescente da incidência da HPIV prossiga com um declive cada vez mais acentuado.

6. Conclusões

No presente estudo o uso antenatal do corticosteróide não apresentou efeito protetor na incidência da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.

O número de doses antenatais de corticosteróide não apresentou efeito protetor na incidência da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.

O intervalo entre a administração da primeira ou segunda dose antenatal de corticosteróide e o parto não apresentou relação na prevenção da HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.

O número de doses antenatais de corticosteróide não apresentou efeito protetor na incidência dos diferentes graus de HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.

O intervalo entre a administração da primeira ou segunda dose antenatal de corticosteróide e o parto não apresentou relação na prevenção dos diferentes graus de HPIV nos recém-nascidos menores ou iguais a 1.500 g.

7. Referências Bibliográficas

Amato M, Konrad D, Huppi P, Donati F. Impact of prematurity and intrauterine growth retardation on neonatal hemorrhagic and ischemic brain damage. *Eur Neurol.* 1993; 33:299-303.

Andrews EB, Marcucci 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 Gynecol.* 1995; 173:290-5.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953; 32:260-7.

Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. Anatomic analysis of blood vessels in germinal matrix, cerebral cortex, and white matter in developing infants. *Pediatr Res.* 2004; 56:117-24.

Ballabh P, Xu H, Hu F, Braun A, Smith K, Rivera A et al. Angiogenic inhibition reduces germinal matrix hemorrhage. *Nat Med.* 2007; 13(4):477-85.

Ballard J, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 1991; 119:417-23.

Ballard LP; Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:254-62.

Ballard PL, Granberg P, Ballard R. Glucocorticoid level in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.* 1975; 56:1548-53.

Ballard PL, Ning Y, Polk D, Ikegami M, Jobe AH. Glucocorticoid regulation of surfactant components in immature lambs. *Am J Physiol.* 1997; 273:L1048-L57.

Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, Ballard RA, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:709-17.

Baud O, Foix-L´Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau P-H, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med.* 1999; 341:1190-6.

Bejar R, Curbelo V, Coen RW, Leopold G, James H, Gluck L. Diagnosis and follow-up of intraventricular and intracerebral hemorrhages by ultrasound studies of infant's brain through the fontanelles and sutures. *Pediatrics.* 1980; 66:661-73.

Beverley DW, Chance GW, Coates CF. Intraventricular haemorrhage – timing of occurrence and relationship to perinatal events. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984; 91:1007-13.

Blickstein I, Reichman B, Lusky A, Shinwell ES, Neonatal Network. Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 194:1329-33.

Capurro H, Konichezky S, Fonseca D, Caldeyro-Barcia R. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr.* 1978; 93:120-2.

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.

Chen HJ, Roloff DW. Routine administration of phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants: five years' experience. *J Perinatol.* 1994; 16:15-22.

Clark CE, Clyman RI, Roth RS, Sniderman SH, Lane B, Ballard RA. Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. *J Pediatr.* 1981; 99:625-8.

Collaborative Group on Antenatal Steroid Therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141:276-87.

Crowley PA, Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*, Issue 4, 2008. Oxford: Update.

Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:322-35.

Dani C, Cecchi A, Bertini G. Role of oxidative stress as physiopathologic factor in the preterm infant. *Minerva Pediatr.* 2004; 56:381-91.

De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS, Joëls M. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* 1998; 19(3):269-301.

De Vries LC, Rennie JM. Preterm brain injury. In: Rennie J. *Robertson's Textbook of neonatology*. 4th ed. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005, p. 1489-69.

Derks JB., Mulder EJH., Visser GHA. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 1995, 102:40-6.

Dessens AB, Haas HS, Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics.* 2000; 105:77-93.

Doran IA, Swyer P, MacMurray B, Mahon W, Enhorning G, Bernsteis A, et al. Results of a double-blind controlled study on the use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 136:313-20.

Edwards CR, Benediktsson R, Lindsay RS, Seckl JR. 11 β - Hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in determining tissue-specific glucocorticoid effects. *Steroids* 1996; 61:263-9.

Elimian A, Verma U, Canterino J, Shah J, Visintainer P, Tejani N. Effectiveness of steroids in obstetric subgroups. *Obstet Gynecol.* 1999; 93:174-9.

Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88:F464-6.

French NP, Hagan R, Eans SF, Godfrey M, Newnham J. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 180:114-21.

Gardner MO, Goldenberg RL, Gaudier FL, Dubard MB, Nelson KG, Hauth JC. Predicting low Apgar scores of infants weighing less than 1,000 grams: the effect of corticosteroids. *Obstet Gynecol.* 1995; 85:170-4.

Garite TJ, Rummey 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.

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.

Goldstein GW; Donn SM. Periventricular and intraventricular hemorrhages. *Topics in neonatal neurology.* New York: Grune & Stratton; 1984. p. 83-108.

Grant EG. Neurosonography: germinal matrix-related hemorrhage. In: Grant EG. *Neurosonography of the pre-term neonate.* New York: Spring-Verlag; 1986. p.33-68.

Gunkel JH, Mitchell BR. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:281-5.

Hadi HA. Fetal cerebral maturation in hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1984; 63:214-9.

Hambleton G, Wigglesworth JS. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch Dis Child.* 1976; 51:651-9.

Hellmann J, Vannucci RC. Intraventricular hemorrhage in premature infants. *Semin Perinatol.* 1982; 6:42-53.

Hill A; Shackelford GD; Volpe JJ. A potential mechanism of pathogenesis for early posthemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn. *Pediatrics.* 1984; 73:19-21.

Hintz SR, Slovis T, Bulas D, Van Meurs KP, Perrit R, Stevenson DK, et al. Interobserver reliability and accuracy of cranial ultrasound scanning interpretation in premature infants. *J Pediatr.* 2007; 150:592-6.

Horbar JD. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501 to 1.500 gm in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:275-81.

Ikegami M, Jobe AH,, Kohan R, Newnham 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.

Ikegami M, Polk DH, Jobe AH. Minimal interval from fetal betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:1408-13.

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; 168:508-13.

Kauffman RE. Therapeutic interventions to prevent intracerebral hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr.* 1986 108:323-5.

Kitchen W, Ford GW, Doyle LW, Rickards AL, Lissenden JV, Pepperell RJ et al. Cesarean section or vaginal delivery at 24 to 28 weeks' gestation: comparison of survival and neonatal and two-year morbidity. *Obstet Gynecol.* 1985; 66:149-57.

Kuban KC, Leviton A, Krishnamoorthy KS, Brown ER, Teele RL, Baglivo JA, et al. Neonatal intracranial hemorrhage and phenobarbital. *Pediatrics*. 1986; 77:443-50.

Kuban KCK. Hemorragia intracraniana. In: Cloherty JP, Stark AR. Manual de neonatologia. 4ª ed. Rio de Janeiro: Medsi; 2000. p. 533-41.

Lazzara A, Ahmann P, Dykes F, Brann AW Jr, Schwartz J. Clinical predictability of intraventricular hemorrhage in preterm infant. *Pediatrics*. 1980; 65(1):30-4.

Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. 2006; 117 (5):1503-10.

Levene MI, Fawer CL, Lamont RF. Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Arch Dis Child*. 1982; 57:410-7.

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.

Leviton A; Pagano M; Kuban KC; Krishnamoorthy KS, Sullivan KF, Allred EN. The epidemiology of germinal matrix hemorrhage during the first half-day of life. *Dev Med Child Neurol*. 1991; 33:138-45.

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.

Liu J, Feng Z-C, Yin X-J, 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.

Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr*. 1979; 94:118-21.

Lubchenco LO, Searls D, Brazie JV. Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age. *J Pediatr.* 1972; 81:814-22.

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(1): 58-62.

Marba STM, Vinagre LEF. Ultra-sonografia neonatal. In: Moura-Ribeiro MVL, Gonçalves VMG. *Neurologia do desenvolvimento da criança.* Rio de Janeiro: Revinter; 2006. p. 423-35.

Marba STM. Fatores de risco para hemorragia periintraventricular em recém-nascidos de muito baixo peso [Tese - Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 1995.

Marba STM. 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): Universidade Estadual de Campinas, 2007.

Martinez FE, Mussi-Pinhata MM, Linhares NJ, Marba S, Neto AA, Procianoy R, et al. Uso antenatal de corticosteróide e condições de nascimento de pré-termos nos hospitais da rede brasileira de pesquisas neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004; 26(3): 177-84.

Mas-Muñoz RL, Mora EU, Reyes RHB, Rueda MAR, Suárez MM. Efecto del fenobarbital sobre la gravedad de la hemorragia intraventricular. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993, 50:376-82.

Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res.* 2000; 47: 291-300.

McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2008; 35:777-92.

Meneguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, de Araujo 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. São Paulo Med J. 2003; 121(2):45-52.

Ment LR, Oh W, 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.

Mezzacappa Filho F. Doença de membrana hialina. In: Marba STM, Mezzacappa Filho F. Manual de Neonatologia – UNICAMP. Rio de Janeiro: Revinter; 1998, p. 87-9.

Moïse AA, Wearden ME, Kozinetz CA, Gest AL, Welty SE, Hansen TN. Antenatal steroids reduce the need for blood pressure support in extremely premature infants. Pediatrics. 1995; 95:845-50.

National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses – National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. Obstet Gynecol. 2001; 98:144-50.

Neme B, Parpinelli MA. Doença hipertensiva específica da gestação: introdução e considerações gerais. In: Neme B. Obstetrícia Básica. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 250-9.

Neme B. Parto: assistência. In: Neme B. Obstetrícia Básica. 3ª ed. São Paulo: Sarvier; 2006. p. 165-91.

NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for Fetal Maturation on Perinatal Outcomes. [Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes.](#) JAMA. 1995; 273:413-8.

Papile LA, Munsick-Bruno G, Schaefer A. Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr*. 1983; 103:273-7.

Papile LA; Burstein J; Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1.500 gm. *J. Pediatr*. 1978; 92:529-34.

Perlman JM, McMennamin JB, Volpe JJ. Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome. Relation to the development of intraventricular hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983; 309:204-9.

Perlman JM, Volpe JJ. Prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. *Clin. Neuropharmacol*. 1987; 10:126-42.

Philip AG, Allan WC, Tito AM, Wheeler LR. Intraventricular hemorrhage in preterm infant: declining incidence in the 1980s. *Pediatrics*. 1989; 84:797-801.

Procianoy RS, Garcia-Prats JA, Adams JM, Silvers A, Rudolph AJ. Hyaline membrane disease and intraventricular haemorrhage in small for gestational age infants. *Arch Dis Child*. 1980; 55:502-5.

Rede Brasileira de Pesquisa Neonatais. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termos. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80(4): 277-84.

Ruvinsky ED, Douvas SG, Roberts WE, Martin JN Jr, Palmer SM, Rhodes PG, et al. Maternal administration of dexamethasone in severe pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1984; 149:722-6.

Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol*. 1998; 25:723-40.

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. Goodman and Gilman's The

Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York: Mc Graw Hill; 2001. p. 1649-77.

Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE, Koppe JG. Psychological development in children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1990; 86:58-64.

Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright L, Zachary J, for the 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.

Shankaran S, Cepeda E, Muram G, Mariona F, Johnson S, Kazzi SN, et al. Antenatal phenobarbital therapy and neonatal outcome I: effect on intracranial hemorrhage. *Pediatrics*. 1996; 97:644-8.

Shankaran S, Slovis TL, Bedard MP, Poland RL. Sonographic classification of intracranial hemorrhage. A prognostic indicator of mortality, morbidity, and short-term neurologic outcome. *J Pediatr*. 1982;100(3):469-75.

Sheth RD. Trends in incidence and severity of intraventricular hemorrhage. *J Child Neurol*. 1998; 13 (6):261-4.

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; 85:65-70.

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.

Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul PJ, Bassan H, Limperopoulos C, et al.. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res* 2007; 61(4):467-73.

Tavares EC, Corrêa FF, Viana MB. Fatores de risco para hemorragias peri-intraventriculares em recém-nascidos com peso menor de 2.000 gramas. *J. Pediatr (Rio J)*. 1998; 74:17-24.

Thorp JA, Jones PG, Clark RH, Knox E, Peabody JL. Perinatal factors associated with severe intracranial hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 185:859-62.

Thorp JA, Jones PG, Knox E, Clark RH. Does antenatal corticosteroid therapy affect birth weight and head circumference? *Obstet Gynecol*. 2002; 1:101-8.

Trindade CEP, Rugolo LMSS. Free radicals and neonatal diseases. *NeoReviews*. 2007; 8(12):e522-31.

Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: periventricular intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: *Neurology of the newborn*. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1995. p. 403-63.

Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: periventricular intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2008. p. 517-88.

Whitelaw A, Odd D. Postnatal phenobarbital for the prevention of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD001691.

World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2000; 284(23): 3043-5.

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*. 1995b; 173:263-9.

Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff A, 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. 1995a; 173:269-74.

Anexos

ANEXO - 1

FICHA PARA HPIV

NÚMERO: _____ HC: _____
DATA DE NASCIMENTO: _____ HORA DE NASCIMENTO: _____
RESULTADO ULTRASSONOGRÁFICO: () normal () com HPIV
CLASSIFICAÇÃO DA HPIV: () grau I () grau II () grau III () grau IV
DATA DO US: _____

DATA	RESULTADO

USO ANTENATAL DE CORTICOSTERÓIDE: () sim () não

Dia	Hora	Dose	Droga

TIPO DE CORTICOSTERÓIDE: () betametasona () dexametasona
NÚMERO DE DOSES ANTENATAL DE CORTICOSTERÓIDE: []
TIPO DE TRATAMENTO ANTENATAL DE CORTICOSTERÓIDE
() ciclo completo () ciclo incompleto
NÚMERO DE CICLOS COMPLETO:S []
TEMPO DECORRIDO ENTRE A PRIMEIRA DOSE E O NASCIMENTO: [] []

FATORES MATERNNOS:

1. IDADE: [] [] anos

2. ESTADO MARITAL:

() casada/amasiada () solteira () outra () ignorada

3. COR

() não-branca () branca () outra () ignorada

FATORES OBSTÉTRICOS:

1. PRIMIGESTA () sim () não

2. NÚMERO DE CONSULTA DE PRÉ-NATAL ()

3. HIPERTENSÃO ARTERIAL: () não () sim () ignorada

4. TIPOS DE HIPERTENSÃO:

Toxemia gravídica ()

Hipertensão crônica ()

Toxemia e crônica ()

Ignorada ()

5. COMPLICAÇÕES HEMORRÁGICAS DA GRAVIDEZ:

Descolamento prematuro de placenta ()

Placenta prévia ()

Outra ()

6. TRABALHO DE PARTO: () sim () não () ignorada

7. TIPO DE PARTO: () cesareano () vaginal () ignorado

8. APRESENTAÇÃO FETAL: () pélvico () cefálica () ignorado
9. SOFRIMENTO FETAL: () sim () não
10. LÍQUIDO AMNIÓTICO: () claro () não claro
11. ANESTESIA: () sim () não
12. TIPO DE ANESTESIA:
 Raquidiana ()
 Peridural ()
 Outra _____

FATORES NEONATAIS:

1. PESO DE NASCIMENTO:
2. IDADE GESTACIONAL: NB: [] semanas E : [] A: [] C: []
3. SEXO () masculino () feminino
4. CRESCIMENTO INTRA-UTERINO
 () AIG () PIG () GIG () ignorado
5. APGAR DE 5º MINUTO: []
6. REANIMAÇÃO NA SALA DE PARTO: () sim () não
7. TIPO DE REANIMAÇÃO
 ventilação com máscara () ventilação com tubo/drogas ()
8. DISTÚRBO RESPIRATÓRIO: () sim () não
9. DOENÇA DE MEMBRANA HIALINA () sim () não
10. ASSISTÊNCIA RESPIRATÓRIA: () sim () não
11. IPPV () sim () não
12. SURFACTANTE: () sim nº de doses [] () não () ignorado
3. MORBIDADE NEONATAL:
 Infecção () sim () não () ignorado
 Distúrbio de coagulação: () sim () não () ignorado
 Persistência do canal arterial: () sim () não () ignorado
 Outra: _____
14. PROCEDIMENTO COM O RECÉM-NASCIDO:
 Hemotransfusão: () sim () não () ignorado
 Cateterização de artéria umbilical: () sim () não () ignorado

ANEXO - 3

Tabela 17 – Características maternas em relação ao uso antenatal de corticosteróide

Categorias	Não usou		Completo		Incompleto		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
Cor materna							0,2071 ^{&}
Não branca	9	28,1	35	43,2	19	31,7	
Branca	23	71,9	46	56,8	41	68,3	
Consulta PN							0,1652 ^{&}
< 5	24	72,7	49	62,0	43	76,8	
≥ 5	9	27,3	30	38,0	13	23,2	
Hipertensão							<0,0001 ^{&+}
Sim	6	18,2	51	63,0	31	51,7	
Não	27	81,8	30	37,0	29	48,3	
DPP							1,000 ⁺
Sim	4	66,7	1	50,0	4	57,1	
Não	2	33,3	1	50,0	3	42,9	
Trabalho parto							0,0036 ^{&}
Sim	24	72,7	32	39,5	34	56,7	
Não	9	27,3	49	60,5	26	43,3	
Tipo de parto							0,0030 ^{&}
Cesariana	20	60,6	71	87,7	42	70,0	
Vaginal	13	39,4	10	12,3	18	30,0	

[&]Teste qui-quadrado de Pearson

⁺ Teste exato de Fisher

ANEXO-3

Tabela 18 – Características neonatais em relação ao uso antenatal do corticosteróide.

	Nao usou		Completo		Incompleto		Valor p ^{&}
	n	%	n	%	n	%	
HPIV							0,5996
Sim	6	18,2	9	11,1	8	13,3	
Não	27	81,8	72	88,9	52	86,7	
Peso							0,3535
Ate 1000g	12	36,4	26	32,1	14	23,3	
> 1000 g	21	63,6	55	67,9	46	76,7	
IG							0,3833
< 28	6	18,2	9	11,1	12	20,0	
28 – 32	20	60,6	61	75,3	37	61,7	
> 32	7	21,2	11	13,6	11	18,3	
CIU							0,9305
AIG	18	54,5	47	58	35	58,3	
PIG	15	45,5	34	42	25	41,7	
Apgar 5'							0,3460
< 5	1	3,0	1	1,2	3	5,0	
> 5	32	97,0	80	98,8	57	95,0	
Dist resp							0,8272
Sim	25	75,8	57	70,4	44	73,3	
Não	8	24,2	24	29,6	16	26,7	
DMH							0,5638
Sim	9	36,0	24	42,1	14	31,8	
Não	16	64,0	33	57,9	30	68,2	
Assis resp							0,8149
Sim	22	66,7	50	61,7	36	60,0	
Não	11	33,3	31	38,3	24	40,0	
IPPV							0,5407
Sim	17	51,5	34	42,0	24	40,0	
Não	16	48,5	47	58,0	36	60,0	
Surfactante							0,6999
Sim	5	15,2	17	21,0	10	16,7	
Não	28	84,8	64	79,0	50	83,3	

[&] Teste qui-quadrado de Pearson

ANEXO - 4

Tabela 19 - Características estatística descritiva do exame de ultrassom

	n	Média	DP	Mediana	1º quartil	3º quartil	Mínimo	Máximo	Valor p [§]
Número ultrassom	176	2,18	1,13	2	1	3	1	7	
Corticosteróide									0,3034
Sim	143	2,14	1,12	2	1	3	1	5	
não	33	2,36	1,19	2	2	3	1	7	
HPIV									0,0194
sim	22	2,87	1,58	3	2	4	1	7	
não	154	2,08	1,02	2	1	3	1	5	
Graus HPIV									0,9144
grau I e II	15	2,67	1,18	3	2	3	1	5	
grau III e IV	7	3	2,24	2	1	5	1	7	
Uso de corticosteróide									
Usou	143	1,96	1,01	2	1	2	1	7	
HPIV no grupo que uso corticosteróide									0,9836
sim	16	2,06	1,25	2	1	2	1	5	
não	127	1,95	0,98	2	1	2	1	7	

[§]Teste de Man-Whitney