

MELANIA MARIA RAMOS DE AMORIM

**USO DE CORTICÓIDE PARA ACELERAÇÃO DA
MATURIDADE PULMONAR FETAL NA PRÉ-
ECLÂMPSIA GRAVE**

**TESE DE DOUTORADO APRESENTADA AO
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO DA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE DOUTOR
EM MEDICINA, ÁREA DE TOCGINECOLOGIA**

ORIENTADOR: PROF. DR. ANÍBAL FAÚNDES

UNICAMP

1998



29.02.103

UNIDADE	BC
N.º CATEGORIA:	
V.	Ex.
TOMADA	359,89
PROC	335/98
C	4
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	05/12/98
N.º CDU	

CM-00119344-7

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

Am 68u Amorim, Melania Maria Ramos de
 Uso de corticóide para aceleração da maturidade pulmonar fetal na
 pré-eclampsia grave / Melania Maria Ramos de Amorim. Campinas,
 SP : [s.n.], 1998.

Orientador : Aníbal Faúndes
 Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade
 de Ciências Médicas.

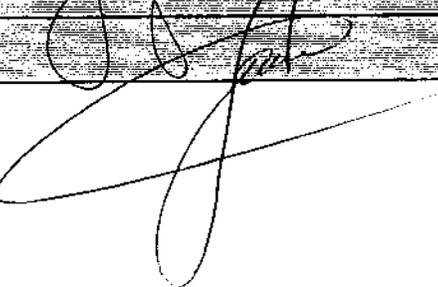
1. Mortalidade perinatal. 2. Hipertensão na gravidez. 3. Gravidez
 - complicações. I. Aníbal Faúndes. II. Universidade Estadual de
 Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

ALUNA: MELANIA MARIA RAMOS DE AMORIM

ORIENTADOR: PROF. DR. ANÍBAL FAÚNDES

MEMBROS

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 

**CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA NA ÁREA DE
TOCGINECOLOGIA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS**

DATA: / /

DEDICATÓRIA

Esta tese é dedicada...

Ao meu filho, André Filipe,

que tem apenas seis anos
mas já passou cinco destes
entre Mestrado e Doutorado,
crescendo entre as duas teses de sua mãe.
Chega de saudade, meu amor,
estou voltando para casa...

" Para tudo há um tempo, para cada coisa há um momento debaixo dos céus:

tempo para nascer
e tempo para morrer;
tempo para plantar
e tempo para colher;
tempo para matar
e tempo para sarar;
tempo para demolir
e tempo para construir;
tempo para chorar
e tempo para rir;
tempo para gemer
e tempo para dançar;
tempo para atirar pedras
e tempo para juntá-las;
tempo para abraçar
e tempo para apartar-se;
tempo para procurar
e tempo para perder;
tempo para guardar
e tempo para jogar fora;
tempo para rasgar
e tempo para costurar
tempo para calar
e tempo para falar;
tempo para amar
e tempo para odiar;
tempo para a guerra
e tempo para a paz. "

ECLESIASTES, 3: 1-8

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Várias pessoas atuaram ao longo desses dois anos, consciente ou inconscientemente, como corticosteróides, “acelerando” o amadurecimento desta tese. Gostaria de agradecer a todas, mas especialmente...

Aos meus pais, Amorim e Léa, que sempre compartilharam meus sonhos e projetos, lembrando que sem seu eterno incentivo, seu apoio constante, eu não teria conseguido trilhar esse longo caminho.

Às avós de Andrezinho, mamãe e Lúcia, que me deixaram tranquila por cuidarem de meu filho enquanto permaneci em Campinas.

Ao Prof. Aníbal Faúndes, pelo privilégio de tê-lo tido como Orientador duas vezes, no Mestrado e no Doutorado, e mais ainda porque muito me ensinou, e aprender é sempre algo prazeroso e estimulante.

A Dr. Luiz Carlos Santos, fundador da Residência Médica em Tocoginecologia e Coordenador do Centro de Atenção à Mulher do IMIP. Tenho tanto a lhe agradecer que é impossível traduzir em palavras; foi um longo caminho, da Residência até o presente, e sua intervenção foi fundamental em muitas etapas deste percurso.

Ao IMIP, berço de minha pós-graduação, e ao seu fundador, o Prof. Fernando Figueira, pelo empenho na educação médica continuada, colocando assim na prática as palavras de Waldemar Berardinelli: “médicos nunca se formam, são eternos estudantes...”

Às pupilas diletas e amigas queridas, Leila Katz e Elvira Azevedo, pelo apoio

nos momentos difíceis, pela cumplicidade, pelas horas infinitas ao telefone; nem tenho como lhes agradecer no momento, vou esperar que comecem o Mestrado...

A Everaldo Mascarenhas, amigo fraterno, não somente pela ajuda na coleta dos dados mas sobretudo pelo apoio irrestrito em tantas ocasiões ao longo desses dois anos...

A Luciana Lima, que mais que minha anestesista representa uma amiga muito querida, pelo mesmo motivo.

A Isabela Coutinho, pelo afeto, pela solidariedade, e também por ter ajudado a gerenciar minha ausência, substituindo-me tanto no IMIP como no consultório durante esses últimos meses.

A Adriana Falcão, que tem, como eu, os mesmos problemas mas também idênticas alegrias tentando conciliar maternidade, profissão e projetos de vida.

A Márcio Belo, residente ontem, amigo hoje e sempre, que me hospedou em Campinas – obrigada por tudo, pelas conversas durante a madrugada, pelas observações referentes aos textos produzidos no Doutorado e, inclusive, pelos jantares que me preparou!

A Sávio Vieira, que com sua ponderação tem representado um elemento de equilíbrio constante em minha vida tão conturbada nesses últimos tempos... Obrigada sobretudo por escutar-me tanto!

A Ana Paula Guimarães, que muito me honrou com o convite para ser co-orientadora de sua tese (defendida este ano) – devo agradecer-lhe tanto a confiança como a oportunidade de um intenso aprendizado.

A Ana Porto e Gláucia Guerra, colegas da Enfermaria de Alto-Risco do IMIP,

que tanto se dedicam aos cuidados das gestantes com pré-eclâmpsia grave, esperando que os resultados desse trabalho que é nosso possam contribuir para melhorar a assistência que prestamos.

A Dr. José Guilherme Ceccatti, que participou de minha Qualificação, pelo minucioso trabalho de revisão e pelas pertinentes sugestões em relação ao método de análise adotado neste estudo.

Aos doutores Malaquias Batista e João Guilherme Bezerra Alves, representando o Mestrado em Saúde Materno-Infantil do IMIP, para onde retorno agora na expectativa de corresponder à confiança em mim depositada.

Aos meus alunos, residentes e doutorandos do IMIP, pelo estímulo constante decorrente de sua inquietação e de sua sede de saber.

A todas as gestantes que consentiram em participar do projeto, contribuindo assim para elucidar os reais efeitos da corticoterapia na gestação complicada por doença hipertensiva.

A todos aqueles que conviveram comigo nesse período, com mil desculpas pelas muitas vezes em que deixei alguém falando sozinho, pelas inúmeras ocasiões em que me distraí da conversa e fiquei olhando o vazio, enquanto “escrevia” mentalmente esta tese...

E, enfim, ao Mestre maior, que me tem iluminado o caminho, lembrando esta máxima bíblica que me tem inspirado e, nas horas aflitivas, infundido ânimo: “A QUEM MUITO FOI DADO, MUITO SERÁ PEDIDO” (Lucas, 12: 48).

Permita-me, Senhor, tentar retribuir tantas dádivas com que a vida me tem cumulado...

MUITO OBRIGADA!

*“Ainda que eu falasse a língua dos homens e dos anjos
e não tivesse Amor,
seria como o metal que soa ou como o címbalo que tine;
ainda que eu tivesse o dom da Profecia
e conhecesse todos os mistérios e toda a Ciência;
e ainda que eu tivesse toda a Fé
a ponto tal de mover as montanhas
e não tivesse Amor
eu nada seria.”*

Coríntios, 13

SUMÁRIO

	Página
SUMÁRIO	
ÍNDICE DE TABELAS	
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	
RESUMO	
1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	19
3. SUJEITOS E MÉTODOS	21
3.1. Desenho do estudo	22
3.2. Critérios e procedimentos para seleção dos sujeitos	22
3.3. Procedimentos adotados para administração de betametasona ou placebo	28
3.4. Variáveis de análise	29
3.5. Definição de conceitos e variáveis	30
3.6. Procedimentos para seguimento das pacientes e interrupção da gestação	41
3.7. Critérios para descontinuação do estudo	41
3.8. Procedimentos para coleta dos dados	44
3.9. Análise dos dados	47
3.10. Aspectos Éticos	49
4. RESULTADOS	51
4.1. Incidência de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide	51
4.2. Incidência de formas graves de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide	53
4.3. Avaliação dos resultados perinatais de acordo com a utilização de corticóide	55
4.4. Avaliação dos resultados maternos de acordo com a utilização de corticóide	60
5. DISCUSSÃO	64
6. CONCLUSÕES	87

7. SUMMARY	88
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	90
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES	112
ANEXOS	
ANEXO 1. FORMULÁRIO	113
ANEXO 2. CHECK-LIST	118
ANEXO 3. CONTROLE DE CASOS EXCLUÍDOS	125
ANEXO 4. SOLUÇÕES ADMINISTRADAS	127
ANEXO 5. CONSENTIMENTO INFORMADO	128
ANEXO 6. RELATO DOS CASOS DE ÓBITO MATERNO	129

LISTA DE TABELAS

	Página
Tabela 3.1. Características gerais das pacientes de acordo com a utilização de corticóide ou placebo.....	26
Tabela 3.2. Distribuição das pacientes com pré-eclâmpsia grave de acordo com a forma clínica, o tipo de parto e a frequência de natimortos, segundo o uso de corticóide ou placebo	27
Tabela 1. Risco relativo de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide	51
Tabela 2. Risco relativo de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide por estratos de idade gestacional	52
Tabela 3. Risco relativo de formas graves de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide	53
Tabela 4. Risco relativo de formas graves de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide por subgrupos de idade gestacional	54
Tabela 5. Resultados perinatais de acordo com a utilização de corticóide: escores de Apgar e peso ao nascer	55
Tabela 6. Risco relativo de complicações neonatais de acordo com a utilização de corticóide	56
Tabela 7. Risco relativo de infecção neonatal de acordo com a utilização de corticóide	57
Tabela 8. Risco relativo das diversas formas de infecção neonatal de acordo com a utilização de corticóide	58
Tabela 9. Risco Relativo de mortalidade perinatal de acordo com a utilização de corticóide	59
Tabela 10. Comparação dos níveis tensionais e valores laboratoriais de gestantes com pré-eclâmpsia grave de acordo com a utilização de corticóide	60
Tabela 11. Risco Relativo de complicações maternas de acordo com a utilização de corticóide	61
Tabela 12. Risco relativo de infecção materna de acordo com a utilização de corticóide	63

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS UTILIZADOS

BCF	Batimentos Cardíacos Fetais
CAM-IMIP	Centro de Atenção à Mulher do IMIP
CEMICAMP	Centro de Pesquisa e Controle de Doenças Materno-Infantis de Campinas
CIVD	Coagulação Intravascular Disseminada
CLAP	Centro Latino-Americano de Perinatologia
CTG	Cardiotocografia
DBASE	Data Base (Banco de Dados)
DBP	Displasia Broncopulmonar
DG	Diabetes Gestacional
DMH	Doença da Membrana Hialina
DHPN	Doença Hemolítica Perinatal
DPPNI	Descolamento Prematuro da Placenta Normalmente Inserida
DUM	Data da Última Menstruação
ECG	Eletrocardiograma
EP	Erro padrão
ECN	Enterocolite Necrotizante
EPI-INFO 6.04b	Software de domínio público para análise epidemiológica – versão 6.04b
HIV	Hemorragia intraventricular
IC a 95%	Intervalo de Confiança a 95%
IMIP	Instituto Materno-Infantil de Pernambuco
IG	Idade Gestacional
NS	Não significativo
PA	Pressão Arterial
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PBF	Perfil Biofísico Fetal
PCA	Persistência do Canal Arterial
RN	Recém-Nascido

RR	Risco Relativo
SAR	Síndrome de Angústia Respiratória do recém-nascido
SPSS for Windows 6.0	Statistical Package for Social Sciences para Windows – versão 6.0
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
χ^2	Teste do qui-quadrado
>	Maior que
\geq	Maior ou igual que
<	Menor que
\leq	Menor ou igual a
%	Percentual
μ	Mediana
\bar{X}	Média

RESUMO

RESUMO

ANTECEDENTES - a eficácia da terapia antenatal com corticosteróides para redução da incidência de doença da membrana hialina (DMH) em casos graves de pré-eclâmpsia, bem como os possíveis efeitos colaterais maternos e fetais, ainda não foram estabelecidos em estudos bem controlados.

OBJETIVOS: determinar a eficácia para prevenção da DMH e os resultados maternos e perinatais da corticoterapia antenatal em gestantes com pré-eclâmpsia grave.

SUJEITOS E MÉTODOS: foi realizado um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, envolvendo 218 gestantes com pré-eclâmpsia grave e idade gestacional entre 26-34 semanas, das quais 110 receberam betametasona (12 mg IM, semanalmente) e 108 placebo. Foram incluídos no estudo apenas os casos de gestação única, com idade gestacional bem documentada e feto vivo na admissão, com intervalo entre o tratamento e o parto > 24 horas, sendo excluídos os casos de amniorrexe prematura, doenças maternas associadas e malformações congênitas. Na análise estatística utilizaram-se testes de diferença de médias (Mann-Whitney) e qui-quadrado de associação, sendo calculado o risco relativo (com intervalo de confiança a 95%) de DMH de acordo com a utilização ou não de corticóide, estratificando-se de acordo com a idade gestacional. Determinou-se ainda o risco relativo de outras complicações neonatais (enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, persistência do canal arterial, displasia broncopulmonar, infecção neonatal e mortalidade perinatal), e maternas (edema agudo de pulmão, agravamento da hipertensão, síndrome HELLP, infecção materna, insuficiência renal aguda e óbito) para a utilização de corticóide.

RESULTADOS: a frequência de DMH foi significativamente menor no grupo que recebeu corticóide (23%) que no grupo placebo (43%), com um risco relativo de 0,53 (0,35-0,82) e um risco ajustado por idade gestacional de 0,56. Encontrou-se significativa redução do risco de hemorragia intraventricular, de

0,35 (0,15-0,86), persistência do canal arterial, de 0,27 (0,08-0,95) e infecção perinatal, de 0,59 (0,36-0,97). Não houve diferença significativa na frequência de natimortos nos dois grupos, mas a mortalidade neonatal foi menor quando se utilizou corticóide (14%), em relação ao grupo placebo (28%), com um risco relativo de 0,5 (0,28-0,89). Embora tenha se observado uma menor frequência de enterocolite necrotizante e displasia broncopulmonar no grupo que recebeu corticóide, essa diferença não foi significativa. A média dos níveis tensionais foi semelhante nos dois grupos e não houve aumento do risco de qualquer complicação materna, exceto diabetes gestacional, que foi significativamente mais frequente no grupo tratado que no grupo placebo. Ocorreu um óbito materno em cada grupo, sendo um caso de embolia pulmonar no grupo placebo e um de coagulação intravascular disseminada no grupo que fez corticoterapia.

CONCLUSÕES: a corticoterapia antenatal com betametasona para aceleração da maturidade pulmonar fetal constitui um tratamento seguro e eficaz em pacientes com pré-eclâmpsia grave entre 26-34 semanas de idade gestacional, reduzindo a frequência de DMH e a morbimortalidade neonatal, sem aumentar o risco de complicações maternas ou de óbito fetal.

INTRODUÇÃO

"Na verdade, sabe-se somente
quando se sabe pouco;
com o saber, cresce a dúvida"

Goethe

1. INTRODUÇÃO

As síndromes hipertensivas na gestação constituem em todo o mundo causa príncipe de mortalidade materna e perinatal. No Brasil, representam a primeira causa de mortalidade materna, respondendo por 35% de todos os casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1993). Em Recife, correspondem a 23,8% das causas obstétricas *diretas* de morte materna (ALBUQUERQUE, 1994). A pré-eclâmpsia, pura ou superposta, responde pela maior parte desses óbitos, vez que, em sua forma grave, associa-se a risco aumentado de descolamento prematuro de placenta, coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal aguda, edema agudo de pulmão e hemorragia cerebral (CUNNINGHAM *et al.*, 1997). As complicações perinatais, outrossim, estão associadas à insuficiência placentária e seu corolário, o retardo de crescimento intra-uterino, bem como à prematuridade e à asfixia intra-parto (FRIEDMAN *et al.*, 1995; CUNNINGHAM *et al.*, 1997).

A prematuridade representa, ainda em nossos dias, uma das complicações mais frequentes da pré-eclâmpsia (MAIN *et al.*, 1985; CUNNINGHAM *et al.*, 1997), decorrente quer de um trabalho de parto espontâneo, devido à contratilidade uterina aumentada, quer, comumente, da conduta obstétrica de interrupção da gravidez, quando o quadro clínico se agrava e há comprometimento das condições maternas ou fetais. Determinada

pela presença do vilo corial no organismo materno (PRITCHARD, 1978; CUNNINGHAM *et al.*, 1993), de fato a única “cura” possível para a doença é o parto, e o parto prematuro terapêutico é indicado, amiúde, em idade gestacional precoce, quando soem apresentar-se as formas graves (SCHIFF *et al.*, 1993; PARPINELLI *et al.*, 1994).

Desta forma, expressivo percentual das complicações neonatais relacionadas à pré-eclâmpsia é provocado pela prematuridade (FRIEDMAN *et al.*, 1995). A decisão pelo parto, embora geralmente baseada na gravidade da doença, requer portanto a avaliação de maturidade pulmonar do concepto, desde que não exista risco iminente para a mãe (SCHIFF *et al.*, 1993).

Essa avaliação é necessária no intuito de prevenir a ocorrência de Doença da Membrana Hialina (DMH), ou Síndrome de Angústia Respiratória do Recém-Nascido (SAR), que é de longe o problema clínico mais comumente encontrado entre os recém-nascidos prematuros (HJALMARSON, 1981; PERELMAN & FARREL, 1982; KRANTZ & HJALMARSON, 1987). A incidência varia em função da idade gestacional (CHARD *et al.*, 1997): entre 28-30 semanas é de aproximadamente 70%, diminuindo com o evoluir da gravidez, de forma que é excepcional sua ocorrência a partir de 37 semanas (FANAROFF & MARTIN, 1992). No Centro de Atenção à Mulher (CAM) do Instituto Materno-Infantil de Pernambuco (IMIP), sua incidência em prematuros de mães com pré-eclâmpsia entre 28-34 semanas é de 42% (CARVALHO *et*

al., 1997).

A importância da DMH como causa de mortalidade neonatal persiste atualmente (GUYER *et al.*, 1997), apesar do real progresso obtido em termos de prevenção ou redução de sua gravidade, promovido em parte pelos avanços obstétricos na prevenção do parto prematuro e na aceleração farmacológica da maturidade pulmonar e, por outro lado, pelo emprego da terapia pós-natal com surfactante exógeno (JOBÉ, 1989) e demais técnicas de terapia intensiva neonatal. Todos estes avanços têm tido como ponto de partida o progresso no conhecimento e na compreensão dos mecanismos de maturação pulmonar fetal nas últimas semanas de gestação.

MATURAÇÃO PULMONAR FETAL

A maturidade pulmonar fetal reflete a capacidade de adaptação ao ambiente extra-uterino e depende da síntese adequada das substâncias que formam o complexo surfactante - um conjunto de fosfolípidios que, em revestindo o alvéolo, reduzem cerca de 14 vezes a tensão superficial e impedem o colapso alveolar durante a respiração (FANAROFF & MARTIN, 1992; CREASY, 1994).

Constituído de 70-80% de fosfolípidios, 10% de proteínas e 10% de lípidios neutros, especialmente colesterol, o complexo surfactante é sintetizado

e secretado através de uma complexa sequência de eventos bioquímicos que ocorrem ao nível do pneumócito tipo II. A fração de fosfolipídios do surfactante inclui em torno de 80% de fosfatidilcolina (o principal componente de ação surfactante) e quantidades variáveis de fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol e fosfatidiletanolamina. Diferenças de composição ocorrem de acordo com a idade gestacional (CREASY, 1994).

Tanto a síntese como a secreção de surfactante podem ser estimuladas por uma série de mecanismos: as células tipo II contêm beta-receptores e podem reagir aos estímulos de catecolaminas tanto endógenas como exógenas (betamiméticos); os glicocorticóides aumentam a síntese do surfactante, tanto diretamente, como através do estímulo à produção do fator fibroblasto-pneumócito (FPF), um potente ativador da síntese dos fosfolipídios surfactantes pelas células tipo II. A tiroxina e o TRH (Hormônio Liberador de Tireotropina) incrementam a síntese de fosfatidilcolina, e assim também o estradiol e, possivelmente, a prolactina e o EGF (Fator de Crescimento da Epiderme). Por outro lado, o hiperinsulinismo diminui a síntese do surfactante, devido à imperfeita utilização de glicogênio e à competição com o cortisol, enquanto os andrógenos inibem a síntese de fosfatidilcolina e a produção de FPF pelos fibroblastos pulmonares (SMITH *et al.*, 1975; SMITH *et al.*, 1977; GROSS *et al.*, 1980; KHOSLA *et al.*, 1981; MENDELSON *et al.*, 1981; BALLARD *et al.*, 1984; BOURBON *et al.*, 1985; TORDAY, 1985a; TORDAY, 1985b; POST *et al.*, 1986; FLOROS *et al.*, 1987; DEVASKAR *et al.*, 1987;

MCMILLAN *et al.*, 1989; CHANDER E FISHER, 1990; SEN & CAKE, 1991).

Alterações nesses mecanismos de síntese e secreção, bem como o nascimento antes que as células alveolares tenham podido acumular quantidades adequadas de surfactante, elevam a probabilidade de o recém-nascido desenvolver doença da membrana hialina.

DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA - ETIOPATOGENIA

A patogenia da DMH está intrinsecamente ligada à deficiência do complexo surfactante, em decorrência tanto da imaturidade como da síntese inadequada ou atrasada. Assim, a diminuição da complacência pulmonar acarreta hipoventilação e desequilíbrio ventilação-perfusão, com hipoxemia e acidose metabólica - que por sua vez contribui para vasoconstricção pulmonar. O papel relativo da deficiência de surfactante e da hipoperfusão no quadro clínico da DMH varia de paciente para paciente (FANAROFF *et al.*, 1994).

Admite-se que vários fatores sejam predisponentes para o desenvolvimento de DMH, além da prematuridade: sexo masculino, anoxia perinatal, diabetes classes A-C de White, segundo gemelar, RN anterior afetado, cesárea, história materna de hemorragia e hipotermia (USHER *et al.*, 1971; DRISCOLL & YEN, 1973; FARREL & AVERY, 1975; ROBERT *et al.*, 1976; CUNNINGHAM & DESAI, 1978; SCHUTTE *et al.*, 1983; WHITTLE, 1984; TSAI *et al.*, 1984; MARTIN *et al.*, 1986; WHITE *et al.*, 1986; BRYAN *et al.*,

1990; CREASY, 1994). As interrelações endócrinas já descritas justificam esse aumento do risco de DMH; ressaltamos contudo o importante papel do hiperinsulinismo e da hipoxia.

As condições de estresse crônico, com diminuição do fluxo útero-placentário, são vistas como mecanismos “protetores”, através da aceleração da maturação pulmonar, via aumento do cortisol plasmático (SKJAERAASEN, 1979; PERKINS, 1982; WHITE *et al.*, 1986). Nesse grupo, são incluídas situações diversas, como hipertensão e vasculopatias (GLUCK & KULOVICH, 1973; WHITE *et al.*, 1986), amniorrexe prematura (PERKINS, 1982; RUDD, 1985), diabetes classe D em diante (KJOS *et al.*, 1990) e crescimento intra-uterino retardado (SKJAERAASEN, 1979; WHITE *et al.*, 1986). Muitos desses fatores, no entanto, têm tido sua influência no desenvolvimento de doença da membrana hialina fortemente questionada nos últimos anos (MIMOUNI *et al.*, 1987; HALLAK *et al.*, 1993; SCHIFF *et al.*, 1993; CARVALHO *et al.*, 1997). A par disso, progressiva atenção tem sido voltada ao desenvolvimento de métodos farmacológicos para prevenção e/ou redução da gravidade da DMH, como descreveremos a seguir.

ACELERAÇÃO FARMACOLÓGICA DA MATURAÇÃO PULMONAR FETAL – CORTICOTERAPIA ANTENATAL

Diversos métodos têm sido preconizados para a aceleração antenatal da

maturidade pulmonar fetal , porém muitos deles se mostraram pouco eficazes ou até apresentaram efeitos deletérios para o conceito (ACTOBAT, 1995). Medicamentos que inicialmente pareciam promissoras, como a tiroxina (T4) intra-amniótica e o Hormônio Liberador da Tireotropina (TRH), vêm sendo progressivamente relegadas a um segundo plano, da mesma forma que a administração intra-amniótica de surfactante, enquanto maior atenção é voltada para o uso dos corticosteróides (BALLARD *et al.*, 1992; ROMAGUERA *et al.*, 1993; ACTOBAT, 1995; BOOG *et al.*, 1996; CROWTHER *et al.*, 1997).

A terapia antenatal com corticosteróides, com o objetivo de acelerar a maturação pulmonar do conceito, vem sendo empregada desde o início da década de 70. Em 1972, LIGGINS & HOWIE, baseando-se em sua experiência anterior administrando corticóide a ovelhas grávidas (LIGGINS, 1969), realizaram um estudo controlado em humanos, evidenciando uma redução tanto na incidência como na gravidade da DMH em neonatos entre 26-34 semanas de gestação. Vários outros estudos se seguiram, em que a eficácia da terapia corticosteróide foi demonstrada, revelando vantagens do ponto de vista farmacológico para os corticóides do tipo fluorado, betametasona e dexametasona (BLOCK *et al.*, 1977; TAEUSCH *et al.*, 1979; MORALES *et al.*, 1986; CROWLEY *et al.*, 1990; ROBERTS & MORRISON, 1991; BALLARD & BALLARD, 1992; SPINILLO *et al.*, 1995). No entanto, alguns autores têm encontrado incidência similar de DMH com ou sem o uso de betametasona, enquanto outros descreveram até mesmo uma maior frequência de SAR

seguinte-se ao uso de glicocorticóides em mulheres com amniorrexe prematura (QUIRK *et al.*, 1979; SIMPSON & HARBERT, 1985; GARITE *et al.*, 1992).

O mecanismo exato de ação dos corticosteróides na aceleração da maturação pulmonar fetal permanece ainda por ser desvendado, mas possivelmente sua ação decorre da estimulação da produção dos fosfolipídios de ação surfactante pelas células alveolares do tipo II, através do fator fibroblasto-pneumócito (BALLARD, 1980b), além de efeitos adicionais como o aumento da expressão das proteínas associadas ao surfactante, redução da permeabilidade microvascular e aceleração generalizada da maturação estrutural dos pulmões (ROBERTSON, 1993). De acordo com TORDAY (1985a), os glicocorticóides aumentam a quantidade de surfactante no lavado pulmonar, aumentam a incorporação de substratos para os lipídios surfactantes (fosfatidilcolina) e aceleram o aparecimento dos corpos lamelares (ZSOLNAI *et al.*, 1985). A atividade de várias enzimas envolvidas na síntese do surfactante é aumentada pelos glicocorticóides, como a colina-fosfo-transferase, a fosfocolina-citidil-transferase e a glicerofosfato-fosfatidil-transferase (ROONEY *et al.*, 1975; OLDENBORG & VAN GOLDE, 1977). FANAROFF & MARTIN (1992) afirmam que a corticoterapia antenatal aumenta a superfície de troca gasosa e influencia a síntese de proteínas estruturais, como o colágeno (SNYDER *et al.*, 1992).

Alguns estudos sugeriram que o efeito benéfico seria restrito a conceptos com idade gestacional entre 28-34 semanas (LIGGINS E HOWIE, 1972), porém o número de pacientes fora desses limites de idade gestacional era muito pequeno para que se evidenciasse algum benefício. Adicionalmente, alguns autores só conseguiram encontrar redução na incidência de DMH se o parto ocorresse no período entre 24 horas e 7 dias depois da administração da droga (LIGGINS & HOWIE, 1972, 1974; BROWN *et al.*, 1979). No entanto, estudos recentes evidenciam um declínio da incidência de doença da membrana hialina iniciando-se já antes de completadas as 24 horas e mantendo-se mais de 7 dias depois do uso dos corticosteróides (CROWLEY, 1995). Os resultados de BALLARD (1980b) e do COLLABORATIVE STUDY ON ANTENATAL STEROID THERAPY (1981) indicam ainda que a eficácia seria maior em conceptos do sexo feminino, o que não tem sido confirmado por outros autores (CROWLEY, 1995).

WARD (1994) aponta um grande problema de alguns estudos específicos que não lograram encontrar diferença significativa na incidência da doença da membrana hialina seguindo-se ao uso ou não de corticosteróides. Trata-se da excessiva estratificação dos grupos tratados e controles por numerosas variáveis como sexo fetal, idade gestacional, idade materna, grupo étnico e presença ou não de rotura prematura das membranas. Essa subdivisão em estratos "reduziria o valor do estudo, predispondo a erros estatísticos do tipo II, em que uma diferença real não pode ser demonstrada

devido ao número insuficiente de pacientes no grupo de comparação”. Assim, deve-se privilegiar na avaliação da eficácia do tratamento com corticosteróides os estudos envolvendo maior número de pacientes, bem como as metanálises de estudos comparáveis.

Um grande estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos pelo “National Institutes of Health” (NIH) entre 1976 e 1981 (COLLABORATIVE STUDY ON ANTENATAL STEROID THERAPY, 1981) encontrou uma significativa redução da síndrome de angústia respiratória após a corticoterapia em 720 neonatos cujas mães tinham sido randomizadas para a utilização ou não de corticosteróide (dexametasona). A frequência de SAR em neonatos do grupo submetido à administração antenatal de dexametasona foi de 13% versus 18% no grupo-placebo. Outro estudo multicêntrico realizado no Reino Unido evidenciou resultados semelhantes (GAMSU *et al.*, 1989).

Além disso, os resultados da metanálise conduzida por CROWLEY *et al.* (1990, 1995), englobando 15 estudos (prospectivos, aleatórios e controlados por placebo) que envolveram mais de 3500 gestantes, indicam uma redução de quase 50 % na frequência de DMH com o uso de corticóide, de 22,6 % para 13,3 %, redução esta que, de acordo com WARD (1994), é “ significativa tanto estatística como clinicamente ”, ainda mais considerando-se o tamanho da população estudada.

Além do efeito benéfico em termos de redução da incidência de DMH, vários outros efeitos favoráveis têm sido descritos, como o decréscimo na frequência de hemorragia intraventricular (LIGGINS & HOWIE, 1972; TAUESCH *et al.*, 1979; CLARK *et al.*, 1981; HOWIE & LIGGINS, 1982; MORALES *et al.*, 1986), enterocolite necrotizante (BAUER *et al.*, 1984; HALAC *et al.*, 1990), persistência do canal arterial (CLYMAN *et al.*, 1981; WAFFARN *et al.*, 1983; PAPAGEORGIOU *et al.*, 1989) e displasia broncopulmonar (VAN MARTER *et al.*, 1990).

Mesmo com o advento da terapia pós-natal com surfactante exógeno e a subsequente melhora no prognóstico dos recém-nascidos prematuros (CORBERT *et al.*, 1991; LONG *et al.*, 1991), o uso de corticosteróides permanece com um lugar bem definido na conduta obstétrica ante situações de risco elevado de prematuridade, isso porque a DMH, embora possa ser reduzida pelo tratamento surfactante, não será erradicada: JOBE (1989) descreve que 25% dos neonatos tratados com surfactante não apresentam nenhuma melhora. Alternativamente, a corticoterapia representa um tratamento seguro, eficaz, de baixo custo, facilidade de administração e poucos efeitos colaterais no que se refere à prevenção da DMH (NIH CONSENSUS STATEMENT, 1994). Por outro lado, o tratamento prévio antenatal com corticosteróides aumenta a eficácia do tratamento do neonato com surfactante (JOBE, 1989; JOBE *et al.*, 1993; KWONG & EGAN, 1986).

Um grande problema na atualidade é que, não obstante todas essas evidências a favor da eficácia do tratamento pré-natal com corticosteróides para prevenção da DMH, grande número de obstetras ainda se recusa a utilizá-los, mesmo em gestações com elevado risco de prematuridade. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos em 1985 entre 285 membros da SOCIETY OF PERINATAL OBSTETRICIANS revelou que 57% dos obstetras nunca recomendavam o uso de corticóides, enquanto 4% raramente utilizavam-nos (CAPELESS & MEAD, 1987). Mais de 10 anos depois, a despeito da divulgação por diversas publicações científicas dos efeitos favoráveis da corticoterapia antenatal, esta tem sido utilizada em menos de 20% das gestantes em que estaria indicada (ANYAEGBUNAM & ADETONA, 1997). O grande temor tem sido em relação ao aumento da frequência de infecção materna (endometrite) e fetal.

No entanto, a revisão cuidadosa da literatura e, sobretudo, a realização de metanálises têm demonstrado que o risco de infecção neonatal está inalterado (GARITE *et al.*, 1981; SCHMIDT *et al.*, 1984; IAMS *et al.*, 1985; MORALES *et al.*, 1986), e o risco de endometrite, se acaso existente, restringir-se-ia aos casos de amniorrexe prematura (GARITE *et al.*, 1981; IAMS *et al.*, 1985). Na metanálise de CROWLEY (1990, 1995, 1997), inclusive, não foi encontrado aumento do risco relativo de endometrite mesmo na amniorrexe prematura. No entanto, há estudos que mostram que tanto a função imune específica como a inespecífica permanecem intactas na grávida pré-termo

depois da administração de betametasona (CUNNINGHAM & EVANS, 1991), de forma que a corticoterapia não deveria deixar de ser utilizada unicamente por razões relacionadas ao controle de infecção.

A tendência mais recente consiste na ampliação das indicações de tratamento fetal intra-útero com corticóides (NIH CONSENSUS STATEMENT, 1994, 1995), reconhecendo-se seu papel na prevenção não apenas da doença da membrana hialina, mas também, como já foi abordado, de importantes eventos neonatais como a hemorragia intraventricular, a enterocolite necrotizante, a displasia broncopulmonar e a persistência do canal arterial (WARD, 1994). Tem sido ainda descrita a aceleração da maturação renal e da pele em resposta à terapia corticosteróide (FANAROFF & MARTIN, 1992). Apesar disso, a utilização de corticosteróides em situações clínicas especiais, como amniorrexe prematura e pré-eclâmpsia, envolve na atualidade numerosas controvérsias.

CORTICOTERAPIA PARA ACELERAÇÃO DA MATURIDADE PULMONAR FETAL NA pré-eclâmpsia

Muitos serviços abandonaram a terapia corticosteróide como método farmacológico de indução da maturidade do pulmão fetal em pacientes com pré-eclâmpsia (CUNNINGHAM *et al.*, 1997), tanto por temor de efeitos colaterais materno-fetais relacionados à corticoterapia como pela crença de

que o estado hipertensivo consistiria já estímulo suficiente, associando-se a menores taxas de DMH (COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY, 1981). De acordo com essa lógica, seria “dispensável” a administração pré-natal de corticóides.

É um ponto de vista largamente aceito e difundido entre os obstetras que a hipertensão materna protege contra o desenvolvimento da doença da membrana hialina, uma vez que, em um ambiente de hipoxia intra-uterina, ocorreria aceleração da maturidade pulmonar fetal, especialmente nas formas graves. Portanto, a indicação de interrupção da gestação não raras vezes deixa de ser precedida pela avaliação bioquímica da maturidade pulmonar fetal, presumindo-se esteja a mesma “acelerada” (SCHIFF *et al.*, 1993).

Entretanto, essa impressão clínica não tem sido apoiada por dados convincentes da literatura científica. Embora estudos mais antigos sugerissem uma aceleração da maturidade pulmonar fetal nos casos de pré-eclâmpsia (GLUCK E KULOVICH, 1973; CHISWICK, 1976; LEE *et al.*, 1976; BUSTOS, 1979), estes apresentavam, em sua maioria, problemas metodológicos sérios, englobando número pequeno de pacientes com pré-eclâmpsia, com critérios para definição de doença hipertensiva extremamente vagos (podendo incluir hipertensão crônica e transitória) e falta de controle dos fatores de confusão na análise estatística.

Por outro lado, artigos publicados em anos mais recentes em revistas internacionais têm questionado esse efeito, evidenciando incidência semelhante de DMH em recém-nascidos prematuros de mães com pré-eclâmpsia e controles de mães normotensas (WHITE *et al.*, 1986; TUBMAN *et al.*, 1991; SCHIFF *et al.*, 1993, FRIEDMAN *et al.*, 1995). Alguns autores sugeriram mesmo ser a Doença da Membrana Hialina mais freqüente entre os casos de pré-eclâmpsia (BOWEN *et al.*, 1988; STEINFELD *et al.*, 1992, BANIAS *et al.*, 1992).

Em um estudo anterior, encontramos que a Doença Hipertensiva Específica da Gestação não está associada a um aumento ou diminuição do risco de DMH em relação ao grupo-controle (CARVALHO *et al.*, 1997). Realizando tanto análise bivariada, com estratificação de acordo com a gravidade e a classificação da doença, como análise multivariada por regressão logística, os resultados não evidenciaram influência da pré-eclâmpsia em qualquer de suas formas clínicas, mesmo quando foram controladas as variáveis potencialmente confundidoras. A conclusão foi que a maturação pulmonar fetal provavelmente não está acelerada na pré-eclâmpsia.

Em termos concretos, o que a maioria dos artigos demonstra, presentemente, é que os recém-nascidos prematuros de mães com pré-eclâmpsia têm a mesma chance de desenvolver DMH que quaisquer outros prematuros da mesma idade gestacional (SCHIFF *et al.*, 1993; FRIEDMAN *et*

al., 1995; CARVALHO *et al.*, 1997). Os resultados da corticoterapia antenatal seriam, portanto, igualmente benéficos para esses recém-nascidos. A questão que persiste é se esses benefícios seriam superiores aos eventuais riscos para a mãe e para o concepto.

Em relação aos possíveis efeitos deletérios da corticoterapia para o binômio mãe-feto na presença de pré-eclâmpsia, surgem outras considerações. Apesar de o trabalho original de LIGGINS & HOWIE (1972, 1976) ter mostrado um risco aumentado de óbito fetal em hipertensas tratadas com corticosteróides, outros autores não confirmaram esse acréscimo (MORRISON *et al.*, 1978; PAPAGEORGIU *et al.*, 1979; HOWIE & LIGGINS, 1982; SCHNEIDER *et al.*, 1989). Uma redução da variabilidade da frequência cardíaca fetal tem sido descrita (DERKS *et al.*, 1995), bem como diminuição dos movimentos respiratórios fetais (MULDER *et al.*, 1997), mas não foi encontrada associação entre essas alterações e hipoxemia intra-útero (COHLEN *et al.*, 1996). Aumento da contratilidade uterina também já foi observada, embora sem elevar o risco de parto prematuro (YESHAYA *et al.*, 1996).

Efeitos maternos adversos, como edema agudo de pulmão e óbito, já foram descritos em relação à utilização de corticosteróides, habitualmente em relatos de casos isolados e com associação à terapia tocolítica com betamiméticos ou sulfato de magnésio (MILLIEZ *et al.*, 1980; MORALES *et al.*, 1986; BEER *et al.*, 1992). CROWLEY (1995) não encontrou em sua metanálise

nenhum caso associado à corticoterapia isolada. Não ficou claro se a pré-eclâmpsia aumentaria esse risco.

Além desses efeitos já relatados, uma preocupação frequente dos clínicos é o risco teórico de elevação dos níveis tensionais com a corticoterapia, agravando o quadro clínico da pré-eclâmpsia (SCHNEIDER *et al.*, 1989). Em oposição, algumas séries publicadas, envolvendo contudo um número pequeno de pacientes, têm demonstrado que a corticoterapia anteparto não agrava a hipertensão arterial e diminui a incidência de DMH (NOCHIMSON & PETRIE, 1979; LAMONT *et al.*, 1983; RUVINSKY *et al.*, 1984; SEMCHYSHYN *et al.*, 1989). No estudo multicêntrico de SCHNEIDER *et al.* (1989), com 696 pacientes, verificou-se um significativo decréscimo da incidência de DMH, sem efeitos maternos adversos como agravamento dos níveis tensionais. A corticoterapia vem sendo utilizada inclusive em formas complicadas da pré-eclâmpsia, como a síndrome HELLP, com significativa redução do desconforto respiratório dos recém-nascidos, sem efeitos maternos desfavoráveis (MAGANN *et al.*, 1993a e b).

Face às informações desconstruídas e à disparidade dos resultados descritos na literatura, o “NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON THE EFFECT OF CORTICOSTEROIDS FOR FETAL MATURATION ON PERINATAL OUTCOME” (1995) recomendou que a utilização de corticosteróides na presença de problemas como pré-eclâmpsia e amniorrexe

prematura merece ainda estudos mais detalhados, sobretudo referentes aos potenciais ônus maternos, como a endometrite e o agravamento dos níveis tensionais, *versus* os riscos e benefícios potenciais para o concepto.

Tendo em vista essa recomendação, realizou-se o presente estudo, um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com a utilização de corticóide e placebo em gestantes com pré-eclâmpsia grave, com o objetivo de determinar a eficácia na redução de doença da membrana hialina e os possíveis resultados maternos e perinatais da corticoterapia.

OBJETIVOS

**" Não basta saber, é preciso também aplicar;
não basta querer, é preciso também agir. "**

Goethe

2. OBJETIVOS

2.1. **Geral** – determinar a eficácia e os possíveis resultados maternos e perinatais da corticoterapia antenatal para prevenção da doença da membrana hialina (DMH) em gestantes com pré-eclâmpsia grave entre 26 - 34 semanas.

2.2. Específicos

1. Comparar a incidência de doença da membrana hialina entre conceptos prematuros de gestantes com pré-eclâmpsia grave submetidas à corticoterapia antenatal com betametasona versus administração de placebo entre 26-34 semanas, de acordo com diversos estratos de idade gestacional.
2. Determinar a frequência das formas graves da doença da membrana hialina de acordo com a utilização ou não de corticoterapia antenatal.
3. Comparar os resultados perinatais (peso ao nascer, escores de Apgar, retardo do crescimento, mortalidade perinatal e complicações como enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, persistência do canal arterial e infecção neonatal) dos

conceptos de gestantes com pré-eclâmpsia grave submetidas à corticoterapia e gestantes a quem foi administrado placebo.

4. Avaliar os resultados maternos de acordo com a utilização ou não de corticoterapia, comparando parâmetros clínicos e laboratoriais nos dois grupos: níveis tensionais; valores de uréia, creatinina, ácido úrico e proteinúria e complicações associadas (diabetes gestacional, edema agudo de pulmão, coagulopatia, insuficiência renal aguda, corioamnionite e infecção puerperal).

SUJEITOS E MÉTODOS

"Quidquid agis, prudenter agas,
et respice finem"

Gesta Romanorum (1472)

3. SUJEITOS E MÉTODOS

O estudo foi desenvolvido no Instituto Materno - Infantil de Pernambuco - IMIP, Recife/PE, instituição voltada para a assistência integral à saúde da mulher e da criança, que engloba tanto serviços de nível primário como secundário e terciário. Seu Centro de Atenção à Mulher (CAM) dispõe de 75 leitos obstétricos, dos quais 28 são destinados às gestações de alto-risco. Cerca de 6000 partos são assistidos anualmente no serviço, sendo que aproximadamente 15% destes correspondem a gestações complicadas pela hipertensão. Funcionando como hospital - escola, recebe estudantes oriundos dos cursos de Medicina de Pernambuco e outros estados e possui Residência Médica em Pediatria, Tocoginecologia e Anestesiologia e Residência de Enfermagem, além do Mestrado em Saúde Materno-Infantil. Por suas características, funciona como hospital de referência para gestação de alto-risco, não apenas para a região metropolitana do Recife como para cidades do interior do estado e mesmo de outros estados do Nordeste.

Dos 28 leitos destinados à Gestação Patológica, 10-12 estão geralmente ocupados por gestantes com pré-eclâmpsia, em sua maior parte apresentando formas graves da doença, em idade gestacional precoce. Ocorrem mensalmente no IMIP em torno de 500 partos, dos quais cerca de 30%

prematturos: aproximadamente 20% destes estão associados à pré-eclâmpsia, resultando em torno de 30 partos prematturos complicados por pré-eclâmpsia ao mês.

3.1. DESENHO DO ESTUDO

O estudo constituiu um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, envolvendo gestantes com pré-eclâmpsia grave e idade gestacional entre 26-34 semanas, destinadas aleatoriamente para dois grupos, um dos quais recebeu corticóide (betametasona) e o outro placebo.

3.2. CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS SUJEITOS

3.2.1. Critérios de inclusão:

- Diagnóstico confirmado de pré-eclâmpsia grave (avaliação clínica e laboratorial) em gestantes admitidas na enfermaria de gestação de alto-risco do IMIP com indicação de conduta conservadora
- Idade gestacional maior ou igual a 26 e menor que 35 semanas (até 34 semanas e 6 dias)
- Idade gestacional confirmada pela data da última menstruação (DUM) e/ou ultrassonografia.
- Gestação única

- Feto vivo (na admissão)
- Imaturidade pulmonar – presumida em todos os casos com idade gestacional menor que 30 semanas; a partir de 30 semanas, foram incluídos apenas os casos de pré-eclâmpsia grave com resultados negativos do teste de Clements.

3.2.2. Critérios de exclusão:

- Indicação de imediata interrupção da gestação constatada na admissão ou nas primeiras 72 horas de internamento, quer devido a complicações maternas (eclâmpsia, síndrome HELLP, edema agudo de pulmão, descolamento prematuro de placenta) quer fetais (comprometimento da vitalidade fetal).
- Doenças maternas associadas: colagenoses, cardiopatia, asma (bem como outras condições associadas ao estresse crônico intra-útero).
- Diabetes - gestacional ou clínico - diagnosticado antes do início da corticoterapia, considerando-se diabetes gestacional a presença de curva glicêmica alterada, de acordo com os valores de O'SULLIVAN E MAHAN (1964) ou perfil glicêmico com qualquer dos valores pós-prandiais acima de 120 mg% e diabetes clínico uma glicemia de jejum acima de 126 mg% (REPORT OF THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS).
- Amniorrexe prematura - qualquer caso de perda comprovada de líquido

amniótico durante a gestação.

- Placenta Prévia - ou qualquer episódio hemorrágico de 2º ou 3º trimestre.
- Doença Hemolítica Perinatal - qualquer caso de gestante com classificação sanguínea Rh-negativo com positividade do Coombs indireto.

3.2.3. Tamanho da amostra

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado no programa "STATCALC" do software de domínio público EPI-INFO 6.0. Esse cálculo baseou-se em uma incidência esperada de doença da membrana hialina de 40% (CARVALHO *et al.*, 1997), visando a detectar uma diminuição de 50% para o grupo submetido a corticoterapia.

Considerando-se um poder ($1 - \text{erro beta}$) desejado de 80% e um erro alfa de 5%, seriam necessárias 182 pacientes, 91 em cada grupo. Tendo em vista a possibilidade de perdas depois de já recrutadas as pacientes para o estudo (exclusão devido a intercorrências maternas ou perinatais), randomizaram-se 220 gestantes com pré-eclâmpsia grave (110 em cada grupo).

3.2.4. Procedimentos para seleção das pacientes

A partir da identificação de pacientes da enfermaria de Alto-Risco

consideradas elegíveis para o estudo, estas foram randomicamente selecionadas para um dos dois grupos (A ou B) de acordo com uma relação previamente gerada em computador (tabela de números randômicos).

3.2.5. Caracterização amostral

Foram admitidas no estudo 220 gestantes, sendo que no evoluir do internamento uma se recusou a prosseguir no estudo e outra evadiu-se do serviço (as duas faziam parte do grupo que usava placebo). Permaneceram portanto 218 pacientes, sendo 110 submetidas à corticoterapia e 108 ao placebo.

Visando a testar o processo de randomização e a comparabilidade entre os grupos, analisaram-se diversas características (gerais e obstétricas), de acordo com a utilização de corticóide ou placebo.

Não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação a idade, paridade, idade gestacional na admissão e no parto, número de doses administradas e duração do internamento (Tabela 3.1.).

TABELA 3.1.

Características gerais das pacientes de acordo com a utilização de corticóide ou placebo

CARACTERÍSTICAS	CORTICÓIDE (n =110)		PLACEBO (n = 108)		p
	Média	DP	Média	DP	
Idade (anos)	24,9	6,5	24,2	5,8	NS
Paridade	0,8	1,7	0,7	1,2	NS
Idade gestacional na admissão (semanas)	29,6	2,7	29,3	2,9	NS
Idade gestacional no parto (semanas)	32,0	2,0	31,8	2,0	NS
Número de doses	1,6	0,6	1,7	0,6	NS
Duração do internamento (dias)	19,1	6,8	19,6	7,5	NS

NS = não significativa

A frequência de pré-eclâmpsia pura ou superposta, o tipo de parto e o percentual de natimortos também foram semelhantes nos dois grupos (Tabela 3.2.).

TABELA 3.2.

Distribuição das pacientes com pré-eclâmpsia grave de acordo com a forma clínica, o tipo de parto e a frequência de natimortos, segundo o uso de corticóide ou placebo

CARACTERÍSTICAS	CORTICÓIDE (n= 110)		PLACEBO (n= 108)		<i>p</i>
	N	%	n	%	
Forma Clínica de Pré-Eclâmpsia					
Pré-eclâmpsia pura	83	75	87	80	NS
Pré-eclâmpsia superposta	27	25	21	20	
Tipo de Parto					
Cesárea	63	57	70	65	NS
Transpelvino	47	43	38	35	
Natimortos	10	9	08	7	NS

NS = não significante

3.3. PROCEDIMENTOS ADOTADOS PARA ADMINISTRAÇÃO DA BETAMETASONA E DO PLACEBO

Foram utilizadas para administração intramuscular duas soluções (A e B), contendo uma betametasona (fabricada pela SCHERING-PLOUGH) e outra apenas o veículo (sem o princípio ativo), similares em aspecto, volume e coloração (ANEXO 4). Apenas o farmacêutico responsável tinha conhecimento do teor de cada solução, informação esta a que não tiveram acesso durante a coleta de dados nem o pesquisador nem os médicos envolvidos na condução dos casos.

A solução preparada não foi identificada previamente como A ou B; seu recipiente (ampola de 6 mg) foi acondicionado em caixas de papelão lacradas, numeradas sequencialmente de 1 a 220 (conjuntos de 8 ampolas), de acordo com a lista de números randômicos já gerada em computador (programa Epi-Table, Epi-Info 6.04b). Esses números serviram como identificação para cada caso. As caixas de medicamentos foram estocadas na enfermaria de alto-risco do IMIP, sob responsabilidade da enfermeira-chefe. À medida que as pacientes foram sendo admitidas no estudo, uma caixa foi destinada para cada uma delas, partindo sucessivamente do número 1.

A solução para uso intramuscular foi administrada da seguinte forma:

DOSE DE ATAQUE: 2 ampolas de betametasona (=12 mg) ou do placebo, repetindo-se após 24 horas.

DOSE DE MANUTENÇÃO: 2 ampolas semanalmente após a primeira dose, até completadas 34 semanas ou indicado o parto.

3.4. VARIÁVEIS PESQUISADAS

Independente

- Uso ou não de corticóide (betametasona)

Dependentes

Variáveis Maternas

- Complicações subseqüentes à administração da droga: agravamento da hipertensão, hiperglicemia, edema agudo de pulmão, iminência de eclâmpsia, síndrome HELLP, insuficiência renal aguda, infecção pós-parto, e óbito materno.

Variáveis perinatais

- Doença da membrana hialina
- Gravidade da doença da membrana hialina
- Morte neonatal
- Mortalidade perinatal (nascidos mortos + morte neonatal)

- Complicações perinatais: asfixia neonatal (baixos escores de Apgar no primeiro e quinto minutos) e baixo peso ao nascer.
- Outros eventos mórbidos neonatais: enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular e persistência do canal arterial, displasia broncopulmonar e infecção pós-natal.

3.5. DEFINIÇÃO DE CONCEITOS E VARIÁVEIS

3.5.1. Pré-eclâmpsia

Pacientes só foram incluídas no estudo com o diagnóstico de pré-eclâmpsia se preenchessem todos os seguintes critérios:

- Pressão arterial (PA) sistólica de 140 mmHg ou superior e pressão arterial diastólica de 90 mmHg ou superior, sendo medida a PA pelo menos 2 vezes, com intervalo de 6 horas entre as duas aferições (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE WORKING GROUP, 1990).
- Proteinúria nas 24 horas > 300mg/l
ou
- Proteinúria de fita (LABSTIX) de 1+, constatada em pelo menos 2 amostras (com intervalo mínimo de quatro horas entre as colheitas), ou 2+ ou mais em qualquer dosagem isolada (modificado de DAVEY & MACGILLIVRAY, 1988).

Pré-eclâmpsia grave – definida pelo diagnóstico, em paciente com pré-eclâmpsia, de qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas (NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE WORKING GROUP, 1990):

- Pressão arterial maior ou igual que 160/110 mmHg.
- Proteinúria nas 24 horas maior ou igual que 2g/l ou proteinúria de fita de 3+ ou superior.
- Oligúria / oligoanúria (abaixo de 25 ml de diurese/hora).
- Creatinina sérica > 1.2 mg%
- Sinais e sintomas de eclâmpsia iminente: cefaléia, náuseas, vômitos, epigastralgia ou dor em hipocôndrio direito, distúrbios visuais (diplopia, escotomas, visão turva), hiperreflexia.
- Achados fundoscópicos: hemorragias, exsudatos retinianos e papiledema

Pré-eclâmpsia superposta – associação dos parâmetros clínicos ou laboratoriais de pré-eclâmpsia (hipertensão, proteinúria e hiperuricemia) em paciente com hipertensão arterial crônica documentada na gravidez atual antes da 20ª semana ou fora da gravidez.

3.5.2. Complicações maternas

Agravamento da hipertensão – determinada a partir da comparação da média dos níveis de pressão arterial (considerar o valor mais elevado aferido), medida antes da administração da corticoterapia ou do placebo e o mais próximo possível da interrupção (no mesmo dia ou na véspera).

Eclâmpsia – convulsões diagnosticadas em qualquer paciente com diagnóstico de pré-eclâmpsia.

Iminência de Eclâmpsia – cefaléia, náuseas, vômitos, epigastralgia ou dor em hipocôndrio direito, distúrbios visuais (diplopia, escotomas, visão turva), hiperreflexia.

Edema Agudo de Pulmão – achados clínicos de dispnéia, estertores subcrepitantes, taquicardia, cianose.

Síndrome HELLP - achados laboratoriais (plaquetas abaixo de 100.000/mm³, transaminases (TGO, TGP) acima de 70 Unidades Frankel, bilirrubinas > 1.2mg%, evidências de anemia hemolítica microangiopática, com hemácias anormais no sangue periférico (esquistócitos, anisócitos, pecilócitos), associados ou não a manifestações clínicas como icterícia, epigastralgia e manifestações hemorrágicas ou hematoma subcapsular hepático (SIBAI, 1990).

Coagulopatia – alterações das provas de coagulação associadas ou não a manifestações hemorrágicas (incluindo petéquias, equimoses, gengivorragia e sangramento genital).

Insuficiência Renal Aguda – oligoanúria (abaixo de 400 ml/dia) associada a elevação súbita de uréia e creatinina plasmáticas.

Hiperglicemia – foi considerada a partir do diagnóstico de diabetes gestacional, por curva glicêmica alterada (2 valores pelos critérios de O'SULLIVAN & MAHAN), em qualquer momento a partir de 72 horas da administração da corticoterapia ou do placebo. Devido à indicação de interrupção da gestação em diversos casos antes que se pudesse realizar a curva glicêmica, esta informação só esteve disponível para 61 casos tratados com corticóide e 62 casos do grupo placebo.

Corioamnionite - diagnóstico ante ou intraparto de infecção da câmara âmnic, caracterizada pelos seguintes sinais e sintomas:

- Temperatura igual ou superior a 37.5°C.
- Taquicardia materna (FC > 100 bpm) e fetal (> 160 bpm).
- Sensibilidade uterina aumentada - dor intensa à palpação uterina.
- Líquido amniótico de odor fétido ou francamente purulento.
- Achados laboratoriais: leucograma com características de infecção, proteína

C Reativa positiva, positividade da cultura e/ou do Gram do líquido amniótico, contagem de leucócitos do líquido amniótico > 10/mm³)

Infecção Puerperal - presença de temperatura de pelo menos 38°C, durante dois dias quaisquer dos primeiros 10 dias pós-parto, excluindo-se as 24 horas iniciais, em qualquer de suas formas clínicas (endometrite, endomiometrite, parametrite, anexite, peritonite, infecção de ferida operatória ou de episiotomia, tromboflebite pélvica e choque séptico).

3.5.3. Determinação da idade gestacional

Consideraram-se os seguintes parâmetros para determinação da idade gestacional dos recém-nascidos envolvidos no presente estudo:

- DUM (data da última menstruação) - anotada apenas se a gestante tivesse certeza da data.
- Ultrassonografia (considerando - se a estimativa mais precoce de idade gestacional obtida pela medição do comprimento do fêmur).
- Capurro (CAPURRO *et al.*, 1978) - considerando-se as características somáticas avaliadas pelo neonatologista assistente. As características neurológicas não foram utilizadas para evitar o subdimensionamento da idade gestacional em recém-nascidos hipoxiados.

Para análise dos resultados, adotou-se a idade gestacional estimada pelo método de Capurro em recém-nascidos a partir de 32 semanas; nos casos restantes, utilizou-se a idade gestacional determinada pela DUM (quando esta fosse conhecida e houvesse história de ciclos regulares. Caso contrário, utilizou-se a idade gestacional calculada pela ecografia mais precocemente realizada. Uma discrepância maior que 2 semanas entre DUM e ultrassonografia foi motivo de exclusão do caso da pesquisa.

Nesta análise, definiram-se estratos de idade gestacional, a saber:

GRUPO I - < 30 semanas (até 29 semanas e 6 dias)

GRUPO II - 30 - 32 semanas (a partir de 30 semanas até 32 semanas e 6 dias)

GRUPO III - 33 - 34 semanas (de 33 semanas até 34 semanas e 6 dias)

3.5.4. Avaliação pré-natal da maturidade pulmonar fetal

Para esta avaliação, consideraram-se os resultados dos testes realizados no líquido amniótico obtido através de amniocentese a partir da 30ª semana de gestação.

TESTE DE CLEMENTS – utilizam-se três tubos, de diâmetro idêntico (8-14mm) , contendo diluições sucessivas do líquido amniótico: 1ml, 0.75 ml

e 0.5 ml, completados para 1ml pela adição de soro fisiológico. Acrescenta-se 1 ml de etanol a 95% , agitando-se os tubos por 15 segundos e realizando-se a leitura após 15 minutos (KONDO, 1993).

Os tubos são “lidos” interpretando-se como resultado positivo no tubo a presença de bolhas em toda a sua volta, na interface líquido/ar, negativo quando não se formam bolhas e intermediário quando as bolhas não ocorrem em toda a circunferência do tubo (CLEMENTS et al., 1972; KONDO, 1993).

TESTE NEGATIVO (= IMATURIDADE PULMONAR) - resultado negativo no segundo e no terceiro tubo e negativo ou intermediário no primeiro tubo.

TESTE POSITIVO (= MATURIDADE PULMONAR) - resultado positivo nos 2 primeiros tubos e positivo ou intermediário no terceiro

TESTE INTERMEDIÁRIO - todas as condições restantes.

3.5.5. Doença da membrana hialina (síndrome de angústia respiratória do recém-nascido).

Utilizaram-se os critérios empregados na Unidade de Neonatologia do IMIP para diagnóstico da síndrome e definidos pelo CLAP (SCHWARCZ et al., 1978), quais sejam:

- Sinais de insuficiência respiratória nas primeiras horas de vida, como dispnéia, aumento progressivo da frequência respiratória (taquipnéia >60/minuto), retração esternal, tiragem intercostal, cianose central e gemido expiratório. Piora progressiva, com surgimento de crises de apnéia, com pico entre 48-72 horas; neste período, ocorre o óbito ou inicia-se a recuperação.
- Achados radiológicos - padrão reticulogranular difuso, com ou sem aerobroncograma.
- Necessidade de assistência respiratória com 24 horas de vida.

Para avaliação da gravidade da doença, foram adotados os seguintes parâmetros:

- Classificação da doença da membrana hialina (CLAP) – consideraram-se graves os casos de DMH graus III e IV, de acordo com o aspecto radiológico, conforme exposto no Quadro 1 (SCHWARCZ et al., 1978).
- Necessidade de ventilação mecânica assistida (VMA) nas primeiras 72 horas de vida.

Durante o período de 25/03/98 a 5/6/98, devido a problemas com o aparelho de Raio-X portátil do serviço, deixaram de ser realizadas radiografias em 7 casos de doença da membrana hialina, sendo 6 recém-nascidos do grupo

placebo e 1 do grupo que recebeu corticóide. A gravidade desses casos foi estimada unicamente pela necessidade de ventilação mecânica assistida (3 casos no grupo placebo).

QUADRO 1

Classificação da doença da membrana hialina de acordo com o aspecto radiológico.

ASPECTO RADIOLÓGICO	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Padrão microrreticulogranular	Pouco visível e mais periférico	Generalizado	Intenso	Mais intenso e generalizado
Aerobroncograma	Ausente ou, se presente, nunca fora da área cardíaca	Fora do contorno cardíaco	Extenso	Extenso e marcado
Silhueta cardíaca	Nítida	Pouco nítida	Borrada	Não visualizada
Parênquima pulmonar	Translúcido	Discretamente borrado	Escassa transparência	Opacidade completa

Fonte: SCHWARCZ *et al.*, 1978

3.5.6. Displasia broncopulmonar – necessidade de oxigenioterapia persistindo após a segunda semana de vida, com aumento do desconforto respiratório, cianose e achados radiológicos característicos.

3.5.7. Enterocolite necrotizante – definida pela evidência radiológica de pneumatose intestinal, indicando ar dentro da subserosa intestinal (grau 2) ou pneumoperitônio, refletindo perfuração intestinal (grau 3).

3.5.8. Hemorragia intracraniana – diagnóstico por ecografia transfontanela de hemorragia dentro do sistema ventricular ou periventricular (realizada rotineiramente em todos os recém-nascidos com menos de 1500 gramas e/ou na presença de asfixia neonatal), bem como diagnóstico por autópsia nos casos em que esta tenha sido realizada.

3.5.9. Persistência do canal arterial (PCA) – diagnosticada pela ecocardiografia realizada no neonato, evidenciando shunt esquerda-direita.

3.5.10. Infecção neonatal – definida a partir dos parâmetros utilizados no setor de Neonatologia do IMIP, quais sejam:

QUADRO CLÍNICO SUGESTIVO - recém-nascido que “não vai bem”, com comprometimento do estado geral, alteração da atividade e modificação da aceitação alimentar, distermias, perda de peso ou ganho ponderal insuficiente. Outras manifestações clínicas incluem icterícia, anemia, sinais respiratórios (dispnéia, apnéia, cianose), taquicardia, hepatoesplenomegalia, alterações do tônus e reflexos, convulsão, vômitos, diarreia e distensão abdominal.

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

– Hemograma: leucocitose ($> 25.000/ \text{mm}^3$) com desvio à esquerda, reticulocitose, alterações degenerativas dos leucócitos, leucopenia ($<$

3.500/mm³), anemia (esses achados devem ser interpretados com cautela devido às características do hemograma do recém-nascido).

- Positividade das culturas - hemocultura, cultura de urina, líquido (LCR), aspirado gástrico e pavilhão auricular; cultura da ponta do cateter (recém-nascidos com punção venosa) e do tubo endotraqueal; outras culturas de acordo com a clínica (secreção ocular e outras).
- Proteína C Reativa - positiva em cerca de 70% dos recém-nascidos com infecção.

RAIO-X DE TÓRAX – recém-nascidos com infecção respiratória.

Formas Clínicas

INFECÇÃO PRECOCE - infecção diagnosticada antes de completadas 72 horas de vida.

INFECÇÃO TARDIA - infecção diagnosticada a partir de 72 horas do nascimento em recém-nascido sem comprometimento infeccioso prévio.

Gravidade – consideraram-se formas graves de infecção neonatal aquelas em que ocorreu comprometimento meníngeo (positividade da cultura do líquido e/ou do esfregaço corado pelo Gram, contagem de leucócitos anormal, hipoglicorraquia - glicose < 10 mg% e concentração de proteínas elevada ou normal).

3.5.11. Asfixia neonatal – foram diagnosticados como casos de asfixia neonatal todos os recém-nascidos que apresentaram escores de APGAR no 5º minuto abaixo de 7.

3.5.12. Retardo do crescimento intra-uterino (RECÉM-NASCIDOS PIG) – classificaram-se como recém-nascidos com retardo do crescimento intra-uterino todos aqueles pequenos para a idade gestacional, ou seja, que se encontravam abaixo do percentil 10 para a idade gestacional da curva de Lubchenco (BATTAGLIA & LUBCHENCO, 1967).

3.6. PROCEDIMENTOS PARA SEGUIMENTO DAS PACIENTES E INDICAÇÕES DE INTERRUPTÃO DA GESTAÇÃO

As gestantes admitidas no estudo foram conduzidas de acordo com a rotina preconizada no CAM - IMIP para a conduta conservadora na pré-eclâmpsia grave em gestações pré-termo (sintetizada no Quadro 1).

3.7. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ESTUDO

O estudo foi descontinuado em apenas 2 casos, um dos quais por fuga e outro por recusa da paciente.

QUADRO 1

CONDUTA CONSERVADORA NA PRÉ-ECLÂMPسيا GRAVE - CAM/IMIP

INDICAÇÕES

- IG < 35 semanas
- Maturidade pulmonar ausente
- Vitalidade fetal satisfatória
- Ausência de sinais e/ou sintomas de eclâmpسيا iminente, oligúria, síndrome HELLP, edema agudo de pulmão, amaurose e hipertensão refratária e progressiva

PROFILAXIA ANTICONVULSIVANTE COM SULFATO DE MAGNÉSIO – no internamento e quando indicada a interrupção (esquema de Zuspan) (ZUSPAN, 1966).

EXAMES INICIAIS

- Dopplerfluxometria UMBILICAL, UTERINA E DE ARTÉRIA CEREBRAL MÉDIA
- Ultrassonografia obstétrica completa
- Proteinúria 24 horas
- Clearance de creatinina
- Propedêutica para HELLP e função renal
- Fundoscopia, ECG - Parecer cardiológico
- Avaliação imunológica - PRÉ-ECLÂMPسيا GRAVE DE INÍCIO PRECOCE
- PRÉ-ECLÂMPسيا GRAVE DE REPETIÇÃO

ORIENTAÇÕES GERAIS

- Dieta - normossódica, hiperprotéica, hipolipídica, hipoglicídica, rica em vitaminas e sais minerais
- Repouso em decúbito lateral esquerdo
- Sedação - fenobarbital 50 mg via oral à noite (casos selecionados)

TERAPIA HIPOTENSORA

- Hidralazina – 75- 200mg/dia
- Alfametildopa – 750 mg/dia até 2-3 g/dia.
- Pindolol - 10 mg inicialmente, aumentar até 30mg/dia.
- Hidralazina EV nos picos pressóricos: 5 mg EV em bolo (dose máxima de 20 mg)
- Bloqueadores de canal de cálcio (Verapamil, 120 - 240 mg/dia)

IMIP, 1996

QUADRO 1. CONTINUAÇÃO

CONDUTA CONSERVADORA NA PRÉ-ECLÂMPSIA GRAVE - CAM/IMIP

AVALIAÇÃO CLÍNICA DIÁRIA DO BEM-ESTAR MATERNO E FETAL

- Curva pressórica 4/4 horas, avaliação da diurese 24 horas e do peso diário em jejum
- Avaliação clínica: pesquisar escotomas, amaurose, sintomas sugestivos de eclâmpsia iminente ou de síndrome HELLP; verificar PA, pesquisar hiperreflexia, auscultar BCF.
- Mobilograma diário

PROPEDÊUTICA LABORATORIAL

- Uréia, creatinina, ácido úrico, proteinúria 24 horas e clearance de creatinina (semanalmente) + hemograma com plaquetas, transaminases, bilirrubinas (no início diariamente, depois a cada 2/3 dias)

PROPEDÊUTICA DA VITALIDADE FETAL

- Perfil biofísico fetal - diário ou em dias alternados.
- Cardiotocografia basal - diário ou em dias alternados.
- Dopplerfluxometria (umbilical e da artéria cerebral média) - semanal
- Biometria fetal seriada - semanal

PROPEDÊUTICA DA MATURIDADE PULMONAR FETAL

- Amniocentese com punção dirigida (USG), a partir de 30 semanas - Teste de Clements

INDICAÇÕES DE INTERRUPTÃO DA GESTAÇÃO

- IG \geq 35 semanas
- Maturidade pulmonar fetal
- Sofrimento fetal
- Hipertensão refratária severa
- Intercorrências maternas: eclâmpsia, iminência de eclâmpsia, DPPNI, síndrome HELLP, edema agudo de pulmão, oligúria ou amaurose

IMIP, 1997

3.8. PROCEDIMENTOS PARA A COLETA DE DADOS

3.8.1. Instrumento de coleta

Os dados foram coletados através da utilização de um formulário padronizado, pré-codificado para entrada dos dados no computador (ANEXO 1).

3.8.2. Controle da qualidade das informações

Adotou-se um sistema de “check-list” com os critérios de inclusão e exclusão, sendo os pesquisadores-auxiliares devidamente treinados em relação ao adequado preenchimento do formulário (ANEXO 2).

Desenvolveu-se um sistema de informações para o controle dos casos excluídos, em que, a par de algumas informações básicas, era anotada a causa da exclusão (ANEXO 3).

3.8.3. Coleta de dados

A coleta de dados com o preenchimento do formulário-padrão foi realizada pela própria pesquisadora, auxiliada por dois pesquisadores-

auxiliares, médicos-residentes da Instituição.

3.8.4. Treinamento

O treinamento da equipe consistiu na discussão do projeto, abordando-se objetivos, métodos e hipóteses do estudo e apresentação do formulário-padrão, destacando-se os critérios de inclusão e exclusão. Orientações quanto ao adequado preenchimento das questões pré-codificadas foram minuciosamente transmitidas.

Durante a coleta dos dados, as dúvidas acaso existentes foram discutidas com o pesquisador principal, e os formulários incorretamente preenchidos devolvidos aos pesquisadores com orientação para correção.

3.8.5. Processamento dos dados

Os dados foram coletados diariamente, na dependência da existência de pacientes elegíveis na enfermaria de alto-risco, bem como do término da gestação e do acompanhamento neonatal. Os prontuários das pacientes envolvidas foram identificados com etiquetas autocolantes para facilitar a coleta de dados.

Após o preenchimento dos formulários, estes foram revisados

rigorosamente pelo investigador envolvido para checagem das informações coletadas com as informações constantes dos prontuários. Mensalmente os formulários foram entregues ao investigador principal, para revisão e correção.

A digitação no banco de dados específico criado no programa DBASE III PLUS foi realizada duas vezes, em épocas e por pessoas diferentes, obtendo-se ao final uma listagem para correção de eventuais erros de digitação, com supervisão do próprio pesquisador, formulário a formulário.

Em se constatando inconsistências ou ausência de dados por ocasião da revisão das listagens, consultaram-se os formulários arquivados correspondentes, de acordo com o número de registro das pacientes. Não sendo elucidativos os formulários, ou se presentes distorções não detectadas anteriormente, recorreu-se novamente aos prontuários.

Ao término da entrada de todos os formulários nos dois bancos de dados, realizou-se a revisão final, comparando-se as duas listagens e completando-se os dados ausentes pelos processos acima mencionados ou ainda expungindo incongruências acaso existentes. O banco de dados definitivo assim criado foi então exportado para os pacotes de análise estatística (EPI-INFO 6.04 b e SPSS 6.0 for Windows), sendo ainda submetido a testes de consistência e limpeza das informações, gerando-se cópias de segurança em disquetes.

3.8.6. Quebra do sigilo acerca dos grupos (A e B)

Ao término da coleta dos dados, o farmacêutico responsável pôde quebrar parcialmente o sigilo, identificando os números de cada grupo (A, B). Essa informação foi adicionada a cada formulário e ao banco de dados gerado em computador. A análise, no entanto, foi inicialmente realizada sem que se soubesse o que cada uma dessas letras significava (betametasona ou placebo).

3.9. ANÁLISE DOS DADOS

A análise dos dados foi realizada pela própria pesquisadora no Departamento de Informática e Estatística do CEMICAMP, utilizando-se os softwares estatísticos EPI-INFO 6.04b (de domínio público) e SPSS 6.0 for Windows.

A análise inicial incluiu todas as pacientes (108 que usaram corticóide e 110 que usaram placebo), considerando as características maternas (incluindo evolução clínica, níveis tensionais e complicações) nos dois grupos. Para análise da eficácia do corticóide em termos de redução da DMH e avaliação dos efeitos neonatais foram excluídos os casos de natimortos (8 no grupo que recebeu corticóide e 10 no grupo placebo).

3.9.1. Comparação dos grupos

A comparabilidade dos dois grupos foi testada a partir de análise bivariada. Calcularam-se as médias com seus respectivos desvios-padrão para as variáveis quantitativas de caracterização amostral (idade, paridade, idade gestacional), utilizando-se o teste de Mann-Whitney para diferença de médias. Preferiu-se a utilização de um teste não-paramétrico porque nem sempre era evidente a aproximação à curva de normalidade ou as variâncias dos grupos eram diferentes entre si. Outras variáveis, embora numéricas, como peso e Apgar, foram categorizadas e, para testar diferença entre os grupos quanto à frequência das diversas categorias, foi utilizado o teste χ^2 (qui-quadrado) de associação (Pearson), para um nível de significância de 5%.

3.9.2. Determinação da frequência de DMH e de suas formas graves de acordo com a utilização ou não de corticóides

Construíram-se tabelas de contingência, 2 x 2, para determinação do risco relativo de DMH (com intervalo de confiança a 95%) em função da exposição (administração ou não de corticóides), utilizando-se o risco relativo e seu intervalo de confiança a 95%. À categoria de referência (grupo-controle) atribuiu-se o risco relativo de 1.0. O risco relativo também foi determinado para os diversos subgrupos de idade gestacional de acordo com a utilização prévia

de corticóide ou placebo, utilizando-se a análise estratificada de Mantel-Haenszel para controle do efeito da idade gestacional; foram então calculados o risco relativo bruto e ajustado para a corticoterapia antenatal, avaliando-se a possibilidade de interação através do teste qui-quadrado.

3.9.3. Determinação da frequência de complicações maternas e perinatais de acordo com a utilização ou não de corticóides

Construíram-se também tabelas de dupla entrada para o cálculo do risco relativo (e intervalo de confiança a 95%) das complicações maternas (hipertensão, edema agudo de pulmão, insuficiência renal, iminência de eclâmpsia, síndrome HELLP e óbito materno) e neonatais (enterocolite necrotizante, hemorragia intraventricular, persistência do canal arterial, displasia broncopulmonar e infecção neonatal, em suas diversas formas clínicas, de acordo com o uso de corticoterapia ou placebo).

3.10. ASPECTOS ÉTICOS

A administração materna de corticóide com a finalidade de acelerar a maturação pulmonar fetal é uma prática estabelecida há mais de 20 anos (LIGGINS & HOWIE, 1972; BLOCK et al, 1977; TAEUSCH et al, 1979; MORALES et al, 1986; CROWLEY, 1990; ROBERTS, 1991; BALLARD & BALLARD, 1992), com nítidos efeitos favoráveis para o concepto (CROWLEY

et al, 1990, 1995) e, aparentemente, sem riscos elevados para a mãe, salvo o de endometrite em casos de amniorrexe prematura (GARITE et al, 1981; IAMS et al, 1985). A administração em gestantes hipertensas em estudos anteriores não evidenciou efeitos maternos deletérios (SCHNEIDER et al., 1989).

O presente estudo atendeu aos requisitos da DECLARAÇÃO DE HELSINQUE para pesquisa em seres humanos, bem como à resolução 196 de 10/10/1996 do Conselho Nacional de Saúde, tendo sido aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do IMIP. Para inclusão no estudo, foi obtido o consentimento por escrito das pacientes (ANEXO 5). O seguimento clínico na enfermaria de Alto-Risco e procedimentos como amniocentese e teste de Clements foram realizados de acordo com as indicações preconizadas pelo manual de normas da instituição (SANTOS *et al.*, 1997), sem interferência do pesquisador. Os dados dos recém-nascidos foram coletados pelos assistentes da pesquisa nos prontuários no berçário, sem qualquer interferência na conduta. Em ambas as etapas foi mantida confidencialidade das fontes de dados, sem identificação das pacientes.

RESULTADOS

“ Não acrediteis em coisa alguma
pelo fato de vos mostrarem o
testemunho escrito
de algum sábio antigo;
Não acrediteis em coisa alguma
com base na autoridade de mestres
e sacerdotes;
Aquilo, porém, que se enquadrar na
vossa razão,
e depois de minucioso estudo
for confirmado pela vossa experiência,
conduzindo ao vosso próprio bem
e ao de todas as outras coisas vivas;
A isso aceitai como verdade;
E daí, pautai vossa conduta!”

Buda

4. RESULTADOS

4.1. INCIDÊNCIA DE DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDE

A incidência de doença da membrana hialina foi significativamente menor para os neonatos cujas mães receberam corticosteróides; o risco relativo de 0,53 aponta para um efeito protetor da administração antenatal de corticóide em torno de 50% (Tabela 1).

TABELA 1

Risco relativo de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide

GRUPO	DMH PRESENTE	DMH AUSENTE	RISCO RELATIVO	IC A 95%
Placebo (n= 100)	43	57	1,00	
Corticóide (n= 100)	23	77	0,53	0,35 – 0,82

$\chi^2 = 8,2$ $p = 0,004$

A análise estratificada por subgrupos de idade gestacional (Tabela 2) não evidenciou interação entre uso de corticóide e idade gestacional na ocorrência de DMH nem diferença entre risco relativo bruto e ajustado. Foi encontrada menor frequência de DMH quando se utilizou corticóide em todos os estratos de idade gestacional.

TABELA 2

Risco relativo de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide por estratos de idade gestacional

IDADE GESTACIONAL / GRUPO	DMH PRESENTE		RISCO RELATIVO
	<i>n</i>	%	
26-29 semanas			
Placebo	12/16	75	1,00
Corticóide	7/14	50	0,67
30-32 semanas			
Placebo	16/37	43	1,00
Corticóide	9/34	27	0,61
33-34 semanas			
Placebo	15/47	32	1,00
Corticóide	7/52	14	0,42
RR ajustado = 0,56	Intervalo de Confiança a 95% = 0,37 – 0,83		

4.2. INCIDÊNCIA DE FORMAS GRAVES DE DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDE

A frequência de formas graves (graus III e IV) de Doença da Membrana Hialina foi significativamente menor para a utilização de corticóide (Tabela 3). A redução foi de aproximadamente 60% em relação à frequência encontrada para o grupo placebo.

TABELA 3

Risco relativo das formas graves de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide

GRUPO	FORMAS GRAVES DE DMH		RISCO RELATIVO	IC A 95%
	SIM	NÃO		
Placebo (n = 100)	23	77	1,00	
Corticóide (n = 100)	9	91	0,39	0,19 – 0,80
$\chi^2 = 6,3$		$p = 0,01$		

Na estratificação por idade gestacional (Tabela 4) manteve-se esse efeito protetor do uso de corticóide e também não se evidenciou interação, mantendo-se similares risco relativo bruto e ajustado.

TABELA 4

Risco relativo de formas graves de doença da membrana hialina de acordo com a utilização de corticóide por estratos de idade gestacional

IDADE GESTACIONAL / GRUPO	FORMAS GRAVES DE DMH		RISCO RELATIVO
	<i>n</i>	%	
26-31 semanas			
Placebo	14/37	38	1,00
Corticóide	6/34	18	0,47
32-34 semanas			
Placebo	9/63	14	1,00
Corticóide	3/66	5	0,32
RR ajustado = 0,41 Intervalo de Confiança a 95% = 0,20 – 0,83			

4.3. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS PERINATAIS DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDE

A frequência de escores de Apgar abaixo de 7 no primeiro e no quinto minuto foi semelhante nos 2 grupos. Escores de Apgar menores que 7 no quinto minuto (asfixia neonatal) ocorreram em aproximadamente 10% dos recém-nascidos. Também não encontrou-se diferença significativa no percentual de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (TABELA 5), que foi em torno de 20% para os dois grupos.

TABELA 5

Resultados perinatais de acordo com a utilização de corticóide: escores de Apgar e peso ao nascer

RESULTADO PERINATAL	CORTICÓIDE (n=100)	PLACEBO (n=100)	RISCO RELATIVO	IC A 95%
Apgar < 7 (1º minuto)	26	28	0,93	0,59 -1,47
Apgar < 7 (5º minuto)	10	13	0,77	0,35-1,67
Recém-nascidos PIG	21	23	0,91	0,54-1,54

Foi comparada a frequência das diversas complicações neonatais entre os dois grupos (Tabela 6). Os riscos relativos de hemorragia intraventricular e persistência do canal arterial foram significativamente **diminuídos** para os recém-nascidos submetidos à corticoterapia antenatal. Os riscos de enterocolite necrotizante e displasia broncopulmonar também foram menores no grupo tratado, porém esta diferença não foi estatisticamente significativa (os limites do intervalo de confiança do risco relativo incluíram a unidade).

TABELA 6

Risco relativo de complicações neonatais de acordo com a utilização de corticóide

COMPLICAÇÃO	CORTICÓIDE (n=100)	PLACEBO (n=100)	RISCO RELATIVO	IC A 95%
Enterocolite necrotizante	02	04	0,50	0,09 – 2,67
Hemorragia intraventricular	06	17	0,35	0,15 – 0,86
Displasia broncopulmonar	01	05	0,20	0,02 – 1,68
Persistência do canal arterial	03	11	0,27	0,08 – 0,95

Quando foi analisada a frequência de infecção neonatal de acordo com a utilização ou não de corticóide, o risco de infecção foi 40% menor entre os recém-nascidos submetidos a corticoterapia antenatal (Tabela 7). Esta redução foi significativa, encontrando-se os limites do intervalo de confiança a 95% abaixo da unidade.

TABELA 7

Risco relativo de infecção neonatal de acordo com a utilização de corticóide

GRUPO	INFECÇÃO		RISCO RELATIVO	IC A 95%
	PRESENTE	AUSENTE		
Placebo (n = 100)	32	68	1,00	
Corticóide (n = 100)	19	81	0,59	0,36 – 0,97

Considerando-se as diversas formas clínicas de infecção neonatal (Tabela 8), verifica-se que não houve diferença significativa entre os dois grupos na incidência de infecção **precoce**. No entanto, o risco de infecção **tardia** e infecção **grave** foi significativamente menor para os neonatos do grupo que recebeu corticóide, com incidência próxima à metade e à quarta parte, respectivamente, daquela encontrada no grupo placebo.

TABELA 8

Risco relativo das diversas formas clínicas de infecção neonatal de acordo com a utilização de corticóide

INFECÇÃO	CORTICÓIDE (n = 100)	PLACEBO (n = 100)	RISCO RELATIVO	IC A 95%
Infecção precoce	6	4	1,5	0,44 – 5,15
Infecção tardia	13	28	0,46	0,26 – 0,84
Infecção grave	3	13	0,23	0,07 – 0,79

Na avaliação da mortalidade perinatal (Tabela 9), não se encontrou diferença significativa na mortalidade intra-uterina: a frequência de natimortos foi semelhante nos dois grupos. A mortalidade neonatal foi significativamente mais elevada entre os recém-nascidos cujas mães receberam placebo, observando-se uma redução de 50% do risco de morte neonatal para a utilização de corticóide. A mortalidade perinatal foi maior no grupo que recebeu placebo, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa.

TABELA 9

Risco relativo de mortalidade perinatal de acordo com a utilização de corticóide

MORTALIDADE	CORTICÓIDE	PLACEBO	RISCO RELATIVO	IC A 95%
Natimortos	10/110 (9,1%)	8/108 (7,4%)	0,81	0,33 – 1,99
Neomortos	14/100 (14%)	28/100 (28%)	0,5	0,28 – 0,89
Mortalidade perinatal	24/110 (21,8%)	36/108 (33,3%)	0,65	0,42 – 1,2

4.4. AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS MATERNNOS DE ACORDO COM A UTILIZAÇÃO DE CORTICÓIDE

As médias dos níveis tensionais (antes e depois do tratamento) e dos principais exames laboratoriais (uréia, creatinina e ácido úrico) foram semelhantes nos dois grupos. As medianas de labstix foram idênticas nos 2 grupos (Tabela 10).

TABELA 10

Comparação dos níveis tensionais e valores laboratoriais de gestantes com pré-eclâmpsia grave de acordo com a utilização de corticóide

VARIÁVEL	CORTICÓIDE (n=100)		PLACEBO (n=100)		p
	MÉDIA	DP	MÉDIA	DP	
PA Sistólica (mmHg) antes do tratamento	173	21	170	19	NS
PA Sistólica (mmHg)	175	15	174	21	NS
PA Diastólica (mmHg) antes do tratamento	116	10	115	10	
PA Diastólica (mmHg) depois do tratamento	117	7	116	7	NS
Uréia (mg%)	46,0	27,2	46,7	31,1	NS
Creatinina (mg%)	0,9	0,4	0,8	0,6	NS
Ácido úrico	6,5	1,5	6,6	1,5	NS
Labstix (mediana)	4 +		4 +		NS

A única complicação com associação significativa com o uso de corticóide foi o diabetes gestacional, com um risco relativo duas vezes maior. Não houve diferença significativa entre os dois grupos para a frequência de edema agudo de pulmão, iminência de eclâmpsia, hipertensão grave, insuficiência renal aguda, síndrome HELLP e coagulopatia. Houve um caso de óbito materno em cada grupo (Tabela 11).

TABELA 11

Risco relativo de complicações maternas de acordo com a utilização de corticóide

COMPLICAÇÃO	CORTICÓIDE (n=110)	PLACEBO (n= 108)	RISCO RELATIVO	IC A 95%
Diabetes gestacional	16/61 (26,2%)	6/62 (9,7%)	2,71	1,14 – 6,46
Edema agudo de pulmão	2 (1,8%)	5 (4,6%)	0,39	0,08 – 1,98
Iminência de eclâmpsia	16 (14,5%)	10 (9,3%)	1,57	0,75 – 3,31
Hipertensão grave	7 (6,4%)	7 (6,5%)	0,98	0,36 – 2,71
Insuficiência renal aguda	4 (3,6%)	4 (3,7%)	0,98	0,25 – 3,85
Síndrome HELLP	6 (5,5%)	4 (3,7%)	1,47	0,43 – 5,07
Coagulopatia	6 (5,5%)	3 (2,8%)	1,96	0,50 – 7,65
Óbito	1 (0,9%)	1 (0,9%)		

Os dois casos de óbito foram avaliados, verificando-se as características maternas. Ambas eram multíparas, com idade superior a 30 anos, diagnóstico na admissão de DHEG superposta e idade gestacional menor que 30 semanas. As causas de morte foram coagulação intravascular disseminada (paciente que recebeu corticoterapia) e embolia pulmonar (paciente que recebeu placebo), verificando-se os dois óbitos maternos no puerpério, depois da realização de operação cesariana com concepto vivo. Esses dados encontram-se minuciosamente descritos no ANEXO 6.

Infecção materna foi analisada à parte (Tabela 12). A frequência global de infecção não apresentou diferença significativa para a utilização de corticóide ou placebo. Também não houve diferença na incidência de corioamnionite e infecção puerperal entre os dois grupos. Houve um único caso de sepse, no grupo submetido à corticoterapia.

TABELA 12

Risco relativo de infecção materna de acordo com a utilização de corticóide

INFECÇÃO MATERNA	CORTICÓIDE (n=110)	PLACEBO (n= 108)	RISCO RELATIVO	IC A 95%
Corioamnionite	3 (2,7%)	5 (4,6%)	0,59	0,14 – 2,40
Infecção puerperal	8 (7,3%)	9 (8,3%)	0,87	0,35 – 2,18
Sepse	1 (0,9%)	-	-	-
Total	11 (10%)	14 (12,9%)	0,77	0,37 – 1,62

DISCUSSÃO

" A corticoterapia antenatal deve ser indicada para todas as mulheres com risco de parto prematuro, com raras exceções, e isto irá resultar em substancial decréscimo da morbimortalidade neonatal, bem como em substancial economia nos custos dos cuidados médicos. O uso de corticosteróides para maturação fetal constitui um raro exemplo de uma tecnologia que produz substancial economia de custos em adição a expressiva melhora da saúde "

NIH Consensus Statement, 1994

5. DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem que a administração antenatal de corticóide em gestantes com pré-eclâmpsia grave constitui uma terapia eficaz para prevenção de doença da membrana hialina e desprovida de efeitos adversos graves tanto para a mãe como para o concepto.

A corticoterapia antenatal com betametasona esteve associada com significativa redução não apenas na incidência de doença da membrana hialina (em torno de 50%), como também de outros eventos neonatais como hemorragia intraventricular e persistência do canal arterial. O efeito protetor em relação à DMH persistiu depois da estratificação por subgrupos de idade gestacional.

A eficácia da corticoterapia na prevenção de DMH, hemorragia intraventricular e PCA já foi descrita por numerosos autores (MORRISON *et al.*, 1978; HOWIE & LIGGINS, 1982; WAFFARN *et al.*, 1981; PAPAGEORGIU *et al.*, 1989) de forma que nossos resultados não são surpreendentes. Na minuciosa metanálise realizada por PATRÍCIA CROWLEY (1990, 1995, 1996) ficou bem claro o significativo efeito protetor dos corticóides em relação à incidência destas complicações neonatais, bem como da mortalidade neonatal,

com magnitude semelhante àquela que encontramos. No entanto, o número de pacientes com pré-eclâmpsia incluídas na maioria destes estudos era em geral insuficiente, mesmo nos ensaios clínicos bem desenhados, randomizados e que incorporavam vasta casuística. Assim, muitos estudos falharam em encontrar diferenças significantes na incidência de doença da membrana hialina entre pacientes com pré-eclâmpsia que usaram e não usaram corticóide.

No estudo pioneiro de LIGGINS E HOWIE (1972), foram incluídas 32 pacientes com hipertensão, em que 19 receberam betametasona e 13 receberam placebo. A incidência de DMH foi de 7% no grupo tratado e 31% no grupo placebo mas, devido ao pequeno tamanho amostral, essa diferença não foi significativa. Por outro lado, o primeiro ensaio clínico multicêntrico realizado nos EUA (COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY, 1981) incluiu apenas 33 pacientes com pré-eclâmpsia no grupo tratado com corticóide e 33 no grupo ao qual foi administrado placebo, não se verificando diferença significativa na frequência de doença da membrana hialina (respectivamente 21% e 27%).

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego, que incluiu pacientes com hipertensão foi o de SCHNEIDER (1989), utilizando dexametasona e placebo. Foram estudadas 43 gestantes com pré-eclâmpsia e 40 com hipertensão crônica, além de 545 normotensas, encontrando-se uma redução de quase

50% na frequência de DMH entre as pacientes com pré-eclâmpsia que receberam dexametasona. Esse efeito protetor da corticoterapia foi equivalente àquele encontrado entre os recém-nascidos prematuros de mães normotensas, porém não foi estatisticamente significativa.

Alguns outros estudos, não-randomizados, foram realizados para avaliar os efeitos da corticoterapia antenatal com betametasona ou dexametasona em pacientes com pré-eclâmpsia (NOMCHISON & PETRIE, 1979; RICKE *et al.*, 1980; SEMCHYSHYN *et al.*, 1983; RUVINSKY *et al.*, 1984), porém a maior preocupação de todos estes foi com a segurança da corticoterapia (efeitos colaterais), e muitos sequer incluíram grupo-controle. Constituíram em sua maioria séries de casos, falhando portanto em mostrar qualquer efeito da corticoterapia sobre a incidência de DMH e o prognóstico perinatal.

Apesar de esses estudos anteriores incluírem número insuficiente de casos de pré-eclâmpsia ou não terem sido realizados com método adequado, seus achados são concordantes com o efeito protetor da corticoterapia demonstrado no presente estudo, o que se encaixa perfeitamente no atual estágio de conhecimento científico acerca da eficácia da corticoterapia para prevenção de DMH. Da mesma forma, uma redução na incidência de desconforto respiratório dos recém-nascidos de mães com pré-eclâmpsia foi encontrada na maioria dos estudos utilizando corticóide comparado com placebo. A ausência de significância estatística observada nessas pesquisas

pode ser creditada ao pequeno tamanho amostral, insuficiente para evidenciar diferenças entre os grupos. Esse poder insuficiente da amostra relacionou-se não apenas ao reduzido número de pacientes com pré-eclâmpsia nos estudos mencionados, mas também à inclusão de pacientes com um largo espectro de variação de idade gestacional, pois grande parte das pacientes encontrava-se em estágios mais avançados da gravidez, entre 33-37 semanas, quando diminui muito a incidência de DMH.

No presente estudo, além de critérios estritos para inclusão das pacientes, envolvendo apenas os casos graves de pré-eclâmpsia, estes se encontravam todos na faixa de 26-34 semanas de idade gestacional, em que a frequência de doença da membrana hialina é caracteristicamente elevada. Além disso, o número total de pacientes nos dois grupos foi bastante expressivo, visto que o estudo foi desenhado especificamente para pacientes com pré-eclâmpsia e o tamanho amostral foi previamente calculado visando a um poder estatístico suficiente para identificar uma redução de pelo menos 50% na incidência de DMH. Não conseguimos encontrar nenhuma referência na literatura consultada, envolvendo os bancos de dados MEDLINE e LILACS, de estudos sobre corticoterapia envolvendo um número tão importante de casos de pré-eclâmpsia Grave. Na realidade, esse número só foi atingido porque a incidência de doença hipertensiva entre as gestantes atendidas em nossa maternidade é muito elevada (em torno de 15%) e, como já referimos

anteriormente (PACIENTES E MÉTODOS), ocorrem mensalmente no IMIP cerca de 30 partos prematuros complicados por pré-eclâmpsia.

Um achado surpreendente de nosso estudo foi a redução do risco de infecção neonatal. CROWLEY referia, em sua metanálise (1995, 1996), uma *odds ratio* típica abaixo de 1,0 (0,83), mas os limites do intervalo de confiança incluíam a unidade, não se caracterizando portanto um risco significativamente diminuído. Não foram consideradas, nessa análise, as formas clínicas de infecção (precoce ou tardia). Em outros estudos, que não foram considerados nessa metanálise, observou-se até mesmo um aumento do risco de infecção tardia (a partir de 72 horas de vida), embora se constatasse uma redução do risco de infecção precoce (antes de 72 horas de vida) (WRIGHT *et al.*, 1995). No entanto, esses últimos estudos foram observacionais, incluindo qualquer forma de corticoterapia (mesmo parcial), e diferenças importantes entre pacientes tratadas e não tratadas poderiam explicar a discrepância dos resultados.

Optou-se neste estudo por não utilizar os termos “infecção perinatal” e “infecção hospitalar”, por serem de difícil definição, preferindo-se adotar as definições de “infecção precoce” e “infecção tardia”. Em nossa opinião, a redução do risco de infecção tardia observada nos recém-nascidos tratados no presente estudo constitui uma consequência direta da diminuição da incidência de DMH, refletindo seguramente a excessiva manipulação dos recém-nascidos,

que é inevitável nos casos de DMH. A necessidade de oxigenioterapia, quer por pressão positiva contínua (CPAP) quer por ventilação mecânica assistida, sobreleva o risco de infecção. A prevenção do desconforto respiratório constitui uma explicação bastante lógica para uma eventual redução da frequência de infecção neonatal.

Desta forma, outro resultado importante de nosso estudo, que vem de encontro a uma antiga preocupação de muitos obstetras, é que não foi encontrado nenhum efeito deletério para os recém-nascidos, com risco de infecção neonatal diminuído, verificando-se um efeito protetor de aproximadamente 40%. Em consequência de todos esses efeitos benéficos, o risco relativo de mortalidade perinatal foi significativamente menor (50%) entre os neonatos cujas mães receberam corticóide.

Já em relação ao prognóstico materno, este não foi afetado pelo tratamento com corticóide no presente estudo e a única complicação que apresentou associação com seu uso foi o diabetes gestacional. A média dos níveis tensionais antes e depois do tratamento foi semelhante entre as gestantes que usaram corticóide e aquelas que receberam placebo. Edema agudo de pulmão, insuficiência renal aguda, síndrome HELLP e iminência de eclâmpsia apresentaram frequência similar nos dois grupos. Em relação ao óbito, ocorreu um caso em cada grupo, ambas as pacientes apresentando quadro clínico de pré-eclâmpsia grave em idade gestacional muito precoce

(abaixo de 30 semanas). Também não houve aumento do risco de infecção puerperal, em qualquer de suas formas clínicas.

Apesar de relativamente poucos estudos sobre corticoterapia fetal terem sido realizados envolvendo gestantes com pré-eclâmpsia grave, alguns autores tentaram estabelecer a segurança de sua utilização nas síndromes hipertensivas da gestação. Merecem relevância os estudos de NOCHIMSON & PETRIE (1979), RICKE *et al.* (1980), SEMCHYSHYN *et al.* (1983), RUVINSKY *et al.* (1984) e SCHNEIDER *et al.* (1989). Nenhum desses estudos pôde evidenciar complicações significativas da corticoterapia. No entanto, todos apresentavam limitações metodológicas importantes, e não puderam estabelecer a inocuidade do uso de corticóide para a gestante com hipertensão.

O estudo de NOMCHISON e PETRIE (1979) incluiu apenas 20 grávidas hipertensas; não foi encontrado nenhum caso de edema agudo de pulmão nem agravamento da hipertensão depois do uso de corticóide. Avaliação semelhante foi realizada por RICKE *et al.* (1980), que trataram 23 gestantes com hipertensão, não sendo descritos quaisquer efeitos adversos. Em ambos os estudos, no entanto, os critérios para definir hipertensão foram confusos, envolvendo tanto formas leves como graves, hipertensão proteinúrica e não-proteinúrica, e não foi incluído um grupo controle.

A ausência de qualquer associação entre uso de corticóide e aumento dos níveis de pressão arterial em nossos casos coincide com os achados de SEMCHYSHYN *et al.* (1983), RUVINSKY *et al.* (1984) e SCHNEIDER *et al.* (1989). No entanto, o desenho destes estudos não está livre de críticas. SEMCHYSHYN *et al.* (1983) conduziram uma coorte de 47 gestantes com hipertensão (apenas 17 com formas graves), em que cada paciente representou seu próprio controle, antes e depois da corticoterapia. Não houve diferença nos níveis tensionais antes, durante e depois da administração de hidrocortisona. Ainda uma vez os critérios para definir hipertensão foram muito amplos e tanto casos de pré-eclâmpsia como hipertensão crônica foram incluídos, com idade gestacional variando entre 26 e 38 semanas. Além do mais, a hidrocortisona foi utilizada por apenas 24 horas, tendo o parto ocorrido nas 24 horas subsequentes, um período excessivamente curto para que se pudesse constatar a elevação da pressão arterial.

RUVINSKY *et al.* (1984) realizaram um ensaio clínico em que 14 pacientes com pré-eclâmpsia Grave e idade gestacional menor que 35 semanas receberam e 16 não receberam dexametasona. Não foi utilizado placebo e o estudo não foi randomizado; a decisão de usar ou não corticóide ficava a critério do médico assistente. Não houve nenhuma diferença entre os dois grupos em relação à gravidade da hipertensão e aos resultados maternos e perinatais. O tamanho da amostra foi obviamente insuficiente para detectar quaisquer diferenças significativas entre os grupos. Outro problema é que a

gestação foi interrompida dentro de 48-96 horas depois do uso da dexametasona, recaindo na mesma limitação que o estudo anterior.

Já SCHNEIDER *et al.* (1989) analisaram, em seu estudo, a frequência de hipertensão “de novo” em normotensas ($n= 543$) e de agravamento de hipertensão pré-existente em pacientes com pré-eclâmpsia e hipertensão crônica ($n=83$), não verificando nenhum efeito desfavorável da corticoterapia antenatal. No entanto, apesar de ter sido realizado um ensaio clínico randomizado e duplo-cego, não foi definido o que seria “hipertensão ‘de novo’” ou “agravamento da hipertensão”, não ficando portanto claro como foram avaliados esses eventos.

Devido a essas limitações metodológicas, várias interrogações persistiram em relação à segurança da corticoterapia na presença de pré-eclâmpsia e qualquer síndrome hipertensiva na gravidez. Teoricamente os glicocorticóides podem afetar o curso da hipertensão em gestantes, devido às suas propriedades mineralocorticóides, que acarretariam elevação dos níveis pressóricos (BALLARD, 1995). Essa preocupação teórica pareceu fundamentada pelos resultados do primeiro ensaio clínico duplo-cego, randomizado, de administração antenatal de corticóide, publicado por LIGGINS & HOWIE em 1972 e atualizado em 1976.

Nesses estudos, os autores sugeriram um aumento das perdas perinatais associada ao uso de corticóide nos casos de hipertensão induzida pela gestação. Foram avaliadas no total 90 pacientes com pré-eclâmpsia; ocorreram 12 casos de morte fetal entre as 47 gestantes tratadas com corticóide e 3 casos entre as 43 controles (RR=3,66 – IC a 95% = 1,11 – 12,10). Configurava-se um risco quase 4 vezes maior de óbito intra-uterino, o que compreensivelmente acarretou uma grande relutância em se administrar corticóide a gestantes com doença hipertensiva.

No entanto, 3 outros ensaios clínicos randomizados realizados subsequentemente incluíram gestantes com pré-eclâmpsia e 2 destes analisaram morte fetal. Não foram encontrados natimortos nem no grupo que recebeu corticóide nem no grupo-placebo (MORRISON *et al.*, 1978; PAPAGEORGIU *et al.*, 1979; COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY, 1981). Os próprios autores do primeiro ensaio (LIGGINS & HOWIE, 1977), revisando os casos de natimortos do estudo original, verificaram que todos os óbitos fetais encontrados no grupo que recebera corticóide tinham ocorrido em casos graves de pré-eclâmpsia com proteinúria maciça, seguidos com conduta conservadora por período superior a 2 semanas. Nenhuma das pacientes do grupo-controle apresentava características semelhantes, o que torna impossível a interpretação dos seus resultados.

Do ponto de vista teórico, a segurança da corticoterapia antenatal parece aliás bem fundamentada, uma vez que foi utilizada a betametasona, um fluorocorticóide que tem ação mineralocorticóide mínima ou ausente (BALLARD, 1995). Não existindo efeito mineralocorticóide, é de se esperar que os níveis tensionais permaneçam inalterados. Em relação ao edema agudo de pulmão (EAP), que já foi relatado como complicação da terapia corticóide, é preciso considerar que a maioria dos casos descritos ocorreu quando foram administrados tocolíticos em associação ao corticóide (KATZ *et al.*, 1981; MORALES *et al.*, 1986), sendo que gestação gemelar e sobrecarga hídrica foram já apontados como fatores predisponentes (ROBERTSON *et al.*, 1981). Não encontramos registro de nenhum caso relacionado à administração isolada de corticóide em pacientes normotensas com gestação única. Em pacientes com pré-eclâmpsia Grave, mesmo sem uso de corticóide, não é rara a ocorrência de EAP (SIBAI *et al.*, 1987), visto que os mecanismos fisiopatológicos da doença hipertensiva predispõem ao acúmulo de líquido no interstício pulmonar: a pré-eclâmpsia cursa com permeabilidade capilar pulmonar aumentada e redução da pressão oncótica e coloidosmótica do plasma, implicadas ambas na gênese do edema pulmonar (BROWN *et al.*, 1989; CUNNINGHAM *et al.*, 1997). Essa complicação, relativamente comum na história natural das formas graves de pré-eclâmpsia, teve frequência semelhante entre as pacientes que receberam corticóide ou placebo no presente estudo e não pode, portanto, ser atribuída ao uso do corticóide.

Um outro achado encorajador refere-se ao risco de infecção materna, outra complicação que já foi atribuída à corticoterapia e não foi evidenciada em nosso estudo. Entretanto, nossos resultados são compatíveis com os de outros autores; na metanálise de CROWLEY (1990, 1995), a *odds ratio* típica de infecção materna foi de 1,11, com um intervalo de confiança a 95% de 0,81-1,51, indicando que o risco permanece inalterado, inclusive na presença de amniorrexe prematura.

Encontramos todavia um aumento do risco de diabetes gestacional (DG), cuja frequência foi quase três vezes maior entre as gestantes submetidas à corticoterapia. A betametasona, da mesma forma que a dexametasona, tem de fato ação hiperglicemiante, e há relatos de que sua utilização possa afetar o rastreamento do diabetes gestacional. Até onde chega nosso conhecimento, este foi o primeiro trabalho a quantificar a magnitude do risco de DG subsequente à administração de corticóide. Vale porém ressaltar que, apesar de o número de pacientes diabéticas nos estudos conduzidos até o presente ser insuficiente para avaliar a interação corticóide/equilíbrio glicêmico, mesmo o diabetes clínico não constitui contra-indicação absoluta à corticoterapia. A recomendação do NIH (1995) é que se mantenha vigilância mais rigorosa dos níveis glicêmicos, reajustando as doses de insulina de forma a manter um controle adequado.

Sabe-se que o risco de diabetes gestacional está aumentado na pré-eclâmpsia (SUHONEN & TERAMO, 1992; LORENTZEN *et al.*, 1998); estudos recentes indicam que a pré-eclâmpsia representa um fator preditivo para hiperinsulinemia e resistência à insulina futuras (LAIVUORI *et al.*, 1996). Assim, é possível que o efeito hiperglicemiante dos corticóides esteja exacerbado em gestantes com pré-eclâmpsia.

As reais implicações desse aumento do risco de diabetes em decorrência da corticoterapia permanecem por ser estabelecidas. Em nosso estudo, apesar desse risco elevado, não houve repercussões maternas e perinatais desfavoráveis. Há duas explicações plausíveis para estes achados: a primeira é que muito pouco tempo transcorreu entre a manifestação de diabetes gestacional e o parto na maioria das pacientes – eram casos de pré-eclâmpsia grave com indicação de interrupção prematura da gravidez, em que se postergou o parto no máximo até a 34ª semana. Outra justificativa, nos poucos casos em que o intervalo entre o diagnóstico de diabetes e o parto foi maior que 1 semana, é que o controle metabólico, instituído precocemente, tenha sido adequado para essas pacientes e assim não se manifestaram os efeitos adversos da hiperglicemia.

Acreditamos, outrossim, que o rastreamento de DG depois da administração de corticóide deva ser obrigatório, no sentido de prevenir esses efeitos. De qualquer forma, os efeitos benéficos da corticoterapia em relação

ao prognóstico perinatal superam nitidamente os eventuais riscos de uma hiperglicemia transitória.

Alguns outros resultados de nosso estudo merecem ainda discussão. Conquanto o prognóstico neonatal tenha sido significativamente melhor no grupo que recebeu corticoterapia antenatal, não encontramos redução significativa do risco de enterocolite necrotizante e de displasia broncopulmonar, efeitos positivos que já foram relatados por diversos outros autores (BAUER *et al.*, 1984; HALAC *et al.*, 1990; VAN MARTEN *et al.*, 1990). É preciso, porém, considerar que o tamanho amostral do presente ensaio clínico foi calculado em função da incidência da DMH, indiscutivelmente o problema de maior magnitude entre recém-nascidos (HJALMARSON, 1981; KRANTZ *et al.*, 1987). Devido à frequência relativamente baixa desses outros eventos, o poder da amostra foi insuficiente para evidenciar um efeito protetor que foi, contudo, sugerido, quando consideramos o risco relativo de 0,5 para a enterocolite necrotizante e 0,2 para a displasia broncopulmonar. Os limites do intervalo de confiança foram bastante amplos nos dois casos e, na realidade, seria necessário um número muito maior de pacientes para que fosse possível verificar se existe uma diferença significativa entre os grupos.

Embora numerosos ensaios clínicos de método acurado, randomizados, duplo-cegos e com grupo-placebo tenham sido realizados para análise da eficácia e segurança da corticoterapia, nenhum desses contemplou número

suficiente de pacientes com hipertensão, e poucos incluíram dentre estas casos de pré-eclâmpsia grave. Além disso, os estudos realizados exclusivamente com gestantes hipertensas apresentavam em sua maioria sérias falhas metodológicas que já foram apresentadas, sendo identificados em geral graves bias de difícil controle.

Assim, apesar de irrefutáveis efeitos benéficos da terapia antenatal com corticóide terem sido já comprovados, os dados acumulados até o presente eram insuficientes para estabelecer sua efetividade e inocuidade nas gestações complicadas por hipertensão. Em decorrência desta escassez de evidências, uma das recomendações do NIH CONSENSUS STATEMENT (1995) foi de que o uso de corticóide em situações clínicas especiais, como hipertensão e amniorrexe prematura, deveria ser pesquisado em investigações futuras, o que nos estimulou a realizar este estudo.

Outra vantagem do presente estudo foi a quantidade relativamente pequena de perdas pós-randomização, que se deveram unicamente aos natimortos (18 casos), para a análise dos efeitos neonatais, e a dois casos de gestantes que se recusaram a continuar o estudo. Os casos de natimortos, por sua vez, entraram na análise global dos efeitos da corticoterapia. Não tivemos também perdas decorrentes do fato de a gestação se prolongar além da idade gestacional prevista, extrapolando os limites de prematuridade, porque a interrupção terapêutica da gestação foi indicada sistematicamente sempre que

as gestantes atingiam a 35ª semana. Essas características do estudo eliminaram a possibilidade de bias de exclusão.

Bias de diagnóstico foram evitados porque nem os neonatologistas envolvidos no seguimento dos recém-nascidos nem os pesquisadores que realizaram a coleta dos dados tinham conhecimento do tipo de solução administrada (corticóide ou placebo). Alguns estudos anteriormente realizados apresentaram um risco elevado desse tipo de bias devido ao fato de os investigadores não se encontrarem “cegos” para esse fato (COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY, 1980; MORALES, 1986).

Acreditamos poder sustentar que o tipo de estudo que realizamos traz evidentes vantagens metodológicas sobre os outros e apresenta evidências convincentes de que a corticoterapia antenatal reduz de forma expressiva a morbimortalidade neonatal na doença hipertensiva específica da gestação, sem causar efeitos maternos desfavoráveis. Esses achados têm extrema relevância e vêm ao encontro das recomendações do NIH CONSENSUS STATEMENT (1995).

À luz das evidências atuais, não se justifica portanto deixar de utilizar a corticoterapia antenatal para aceleração da maturação pulmonar fetal em casos de pré-eclâmpsia Grave. Seu uso deve ser recomendado, portanto, sempre que exista indicação para conduta conservadora, na ausência de maturidade

pulmonar e de risco iminente para a gestante. Todos os fetos entre 24-34 semanas de gestação deveriam ser considerados candidatos para o tratamento corticosteróide (NIH CONSENSUS STATEMENT, 1995; CROWLEY, 1996). a menos que exista indicação de imediata interrupção da gestação.

Conforme já concluía a conferência do NIH CONSENSUS DEVELOPMENT, “a corticoterapia antenatal deve ser indicada para todas as mulheres com risco de parto prematuro, com raras exceções, e isto irá resultar em substancial decréscimo da morbimortalidade neonatal, bem como em substancial economia nos custos dos cuidados médicos. O uso de corticosteróides para maturação fetal constitui um raro exemplo de uma tecnologia que produz substancial economia de custos em adição a expressiva melhora da saúde”.

Incorporar a corticoterapia ao arsenal terapêutico da pré-eclâmpsia grave é uma decisão fundamental no sentido de reduzir as drásticas consequências da síndrome para o recém-nascido, sem agravar as condições clínicas maternas. A conduta conservadora na pré-eclâmpsia grave visa especificamente a melhorar o prognóstico neonatal, reduzindo a incidência de DMH e, desta forma, não há sentido em deixar prosseguir a gestação sem oferecer todas as chances de sobrevivência ao concepto – isso inclui necessariamente a administração de corticóide. Prolongar-se indefinidamente a permanência do concepto intra-útero sem tentar a aceleração farmacológica de

sua maturação pulmonar pode, inclusive, ter o efeito oposto de aumentar o risco de DMH. Persistindo o vasoespasmó e a redução do fluxo sanguíneo útero-placentário, a hipoxia pode se agravar e, portanto, depletar os estoques de surfactante (FANAROFF E MARTIN, 1992).

Novas questões que surgem, devendo nortear investigações futuras, dizem respeito não à eficácia e segurança, já comprovadas, mas a diversos outros aspectos da corticoterapia que precisam ser desvendados, conforme as recomendações do NIH, quais sejam: determinar os efeitos a longo prazo sobre o desenvolvimento cognitivo, comportamental, físico e psicológico do neonato; precisar os mecanismos moleculares da indução da maturação nos diversos órgãos fetais; estabelecer se realmente é necessário repetir-se a dose semanalmente; avaliar os efeitos da corticoterapia na estabilidade hemodinâmica neonatal e o desenvolvimento de terapias alternativas para maturação fetal.

Alguns desses tópicos, inclusive, nunca foram pesquisados em ensaios clínicos randomizados até o presente, como é o caso da repetição a cada 7 dias da administração de corticóide. A hipótese de que doses repetidas de corticóide sejam mais efetivas que uma dose única em situações de risco elevado de prematuridade nunca foi testada (NIH CONSENSUS STATEMENT, 1994; CROWLEY, 1996). Por outro lado, os reais efeitos maternos e neonatais do tratamento fetal com corticóide na amniorrexe prematura permanecem

também por ser elucidados, uma vez que existem ainda controvérsias entre os diversos estudos até hoje realizados.

Uma questão que permanece ainda sem resposta é se de fato a exposição intra-útero aos glicocorticóides sintéticos pode induzir hipertensão futura. Embora os estudos a longo prazo de crianças cujas mães receberam corticoterapia antenatal para aceleração da maturidade pulmonar fetal não tenham incluído verificação sistemática da pressão arterial (CROWLEY, 1996), dados de estudos experimentais recentemente realizados sugerem um risco elevado de hipertensão tanto no período neonatal como na idade adulta (EDWARDS *et al.*, 1993; BENEDIKTISSEON *et al.*, 1993). Frequência aumentada de retardo do crescimento fetal foi também relatada por alguns autores, porém apenas em cobaias (SUN *et al.*, 1993), existindo escassas referências sobre a frequência de retardo do crescimento fetal seguindo-se à corticoterapia em seres humanos (GUILLONEAU, 1996)

Efeitos dos glicocorticóides sobre a frequência cardíaca fetal e os resultados da cardiotocografia merecem igualmente avaliação mais detalhada. Não encontramos em nosso estudo nenhuma evidência de aumento da incidência de sofrimento fetal crônico, expresso por alterações da dopplerfluxometria, perfil biofísico fetal ou cardiotocografia, e tampouco ocorreram diferenças dos escores de Apgar no primeiro e quinto minutos para o uso de corticóide ou placebo. No entanto, alguns estudos têm apontado

alterações da cardiocografia seguindo-se à administração de glicocorticóides, em geral afetando a variabilidade (DERKS *et al.*, 1995). Tanto o aumento como a diminuição desta última já foram descritos (MULDER *et al.*, 1997), dependendo do tipo de corticóide utilizado (dexametasona ou betametasona), mas aparentemente os resultados perinatais não foram afetados por estas alterações (COHLEN *et al.* 1996).

Em resumo, o tratamento antenatal com betametasona deve ser fortemente recomendado a todas as gestantes com pré-eclâmpsia grave e idade gestacional entre 26-34 semanas, desde que não existam indicações de imediata interrupção da gravidez. Não estendemos o limite de idade gestacional além de 34 semanas, apesar de possivelmente o corticóide ter ainda efeito depois deste período (WARD, 1994), porque não se justificam os riscos de conduta conservadora diante de uma baixa frequência de DMH, mesmo sem corticoterapia. A utilização entre 24-26 semanas ainda é controversa, embora existam evidências de uma redução na gravidade (mas não na incidência) de DMH (CROWLEY, 1995). Não incluímos conceptos com esta idade gestacional no presente estudo, de forma que se faz mister investigar posteriormente este ponto.

Extrapolando nossos resultados, gestantes com pré-eclâmpsia leve e outras formas clínicas de hipertensão poderiam igualmente beneficiar-se da terapia corticosteróide quando o risco de parto prematuro for iminente. Não é

provável que ocorram complicações associadas à corticoterapia nessas pacientes, uma vez que estas não têm maior frequência nem nas formas graves, e o efeito protetor para DMH deve-se manter. O que não está claro é se haveria alguma vantagem na indicação sistemática, uma vez que a gestação nesses casos frequentemente se estende até o termo.

Outro aspecto dos mais relevantes diz respeito à divulgação dos resultados favoráveis (e da ausência de resultados desfavoráveis), no sentido de ampliar as indicações de uso de corticóide para aceleração da maturidade fetal. A sugestão do NIH CONSENSUS STATEMENT, ao apontar futuras áreas de pesquisa, foi de que deveriam ser conduzidos “estudos sistemáticos acerca da difusão destas recomendações para a prática clínica”.

O grande problema é que, apesar das numerosas evidências providenciadas pelos ensaios clínicos desde 1972 até o presente, indicando que a corticoterapia antenatal reduz a morbimortalidade perinatal, apenas 20-30% das gestantes com risco de parto prematuro recebem efetivamente esse tratamento, mesmo nas séries mais recentes (VERMONT – OXFORD TRIALS NETWORK, 1993; KHANNA & RICHMOND, 1993; SCOTTISH NEONATAL CONSULTANTS’ COLLABORATIVE STUDY GROUP, 1996; WALLACE *et al.*, 1997). Não encontramos nenhum estudo avaliando a prescrição de corticóide para prevenção de DMH em gestantes com pré-eclâmpsia, mas possivelmente o percentual de utilização deve ser inferior àquele descrito para toda a

população de gestantes.

As causas dessa sub-utilização devem ser estabelecidas, uma vez que não foram estudadas até o momento. CROWLEY (1996) aventa que uma possível explanação seria que o uso antenatal de glicocorticóides para aceleração da maturidade pulmonar fetal não foi ainda promovido pela indústria farmacêutica. Alternativamente, os obstetras poderiam ter sido influenciados pelos relatos de efeitos negativos da corticoterapia ou por estudos mais antigos que indicavam efetividade dos corticóides apenas em determinados subgrupos de conceptos em uma restrita faixa de idade gestacional.

Ressalve-se, contudo, que mesmo a publicação de tantos resultados favoráveis não acarretou a incorporação dos corticosteróides na prática obstétrica. MUGFORD *et al.* (1991), realizando uma revisão da literatura, encontraram que o “feedback” de informações para os clínicos não garantiu necessariamente uma melhora na qualidade da assistência médica. Nitidamente todos os esforços devem ser voltados à mudança da mentalidade dos obstetras nesse sentido.

Acreditamos, portanto, que os resultados desse trabalho devem ser divulgados o mais amplamente possível, sobretudo em um país como o Brasil, onde poucos prematuros têm acesso aos cuidados intensivos requeridos na presença de DMH, mas o tratamento pré-natal com corticóide, de baixo custo,

é acessível à maioria da população e aos serviços públicos de saúde. Assim, a corticoterapia antenatal deveria ser oferecida, sem maiores ressalvas, a todas as gestantes com risco elevado de prematuridade, incluindo aquelas com pré-eclâmpsia. Essa utilização em larga escala, contribuindo para a prevenção de DMH, poderia salvar a vida de numerosos prematuros e poupar os poucos recursos destinados à Saúde Pública em nosso país.

CONCLUSÕES

"O dia é curto, o trabalho é muito.
Não cabe a nós terminar a tarefa,
Mas nem por isso podemos desistir de começar."

(Do Rabino Tarfon, no Talmud)

6. CONCLUSÕES

1. A incidência de doença da membrana hialina foi aproximadamente 50% menor entre recém-nascidos de mães com pré-eclâmpsia grave que receberam corticoterapia antenatal com betametasona. Esta diferença se manteve após controle da idade gestacional.
2. A administração de corticóide acompanhou-se de redução ainda maior das formas graves de doença da membrana hialina (em torno de 70%).
3. A incidência de resultados neonatais adversos como hemorragia intraventricular, persistência do canal arterial, infecção e mortalidade perinatal foi menor em recém-nascidos cujas mães receberam corticóide. Não houve diferença na frequência de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, baixos escores de Apgar, enterocolite necrotizante e displasia broncopulmonar.
4. Não houve maior incidência de complicações maternas nos casos tratados com corticóide, exceto uma maior frequência de diabetes gestacional. As médias dos níveis tensionais e valores laboratoriais foram semelhantes nos dois grupos.

SUMMARY

7. SUMMARY

BACKGROUND – Efficacy of antenatal corticosteroid therapy for reduction of incidence of hyaline membrane disease (HMD) in severe preeclampsia as well possible maternal and fetal side effects have never been established in well-controlled studies.

OBJECTIVES – To determine efficacy for prevention of HMD and maternal-perinatal outcomes of corticosteroid therapy in pregnant women with severe preeclampsia.

SUBJECTS AND METHODS – A prospective, double-blind, randomized trial was performed, enrolling 218 pregnant women with severe preeclampsia and gestational age between 26-34 weeks; 110 received betamethasone (12 mg IM, weekly) and 108 received placebo. Inclusion criteria were singleton pregnancies with well-documented gestational age, alive fetus at admission and interval treatment-delivery > 24h. Exclusion criteria were premature rupture of membranes, maternal diseases and congenital malformations. Statistical analysis included means' difference and chi-square test. Relative risk (and 95% confidence interval) of HMD was calculated for corticosteroid use, stratifying for gestational age. It was also calculated the relative risk for corticosteroid therapy of other neonatal events (necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia, neonatal infection and perinatal mortality) and maternal complications (pulmonary edema, aggravating hypertension, HELLP syndrome, maternal infection, acute renal failure and death).

RESULTS – Frequency of HMD was significantly reduced in corticosteroid group (23%) when compared to placebo group (43%), with a relative risk of 0,53 (0,35-0,82) and an adjusted risk by gestational age of 0,56. Relative risk of intraventricular hemorrhage, patent arteriosus ductus and perinatal infection

was significantly decreased in corticosteroid group, 0,35 (0,15-0,86), 0,27 (0,08-0,95) and 0,59 (0,36-0,97), respectively. There was no significant difference in frequency of stillbirth but neonatal mortality was lower in corticosteroid group (14%) than placebo group (28%), with a relative risk of 0,5 (0,28-0,89). Although a reduced frequency of necrotizing enterocolitis and bronchopulmonary dysplasia had been observed in corticosteroid group, this difference was not significant. Means of blood pressure levels were similar and there was no increased risk of any maternal complication excepting gestational diabetes, that was significantly more frequent in corticosteroid group. There was one case of maternal death in each group (pulmonary embolism in placebo group and disseminated intravascular coagulation in corticosteroid group).

CONCLUSIONS – Antenatal corticosteroid therapy with betamethasone for acceleration of fetal lung maturity is a safe and efficient treatment in severe preeclamptic patients between 26-34 weeks, decreasing the incidence of HMD and neonatal morbidity and mortality without increasing the risk of maternal complications or fetal death.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACTOBAT STUDY – Australian Collaborative Trial of antenatal thyrotropin-releasing hormon (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory distress. **Lancet**, **345**: 877-82, 1995.

ALBUQUERQUE, R.M – **Estudo da Mortalidade Materna no Município de Recife - 1992-1993**. [Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP].

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE OPINION – Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 147–December 1994. **Int J Gynaecol Obstet**, **48**: 340-2, 1995.

ANYAEGBUNAM, W.I.; ADETONA, A.B. – Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. **Am Fam Physician**, **56**: 1093-6, 1997.

BALLARD, P.L. – Fetal sex and prenatal betamethasone therapy. **J Pediatr**, **97**: 451-6, 1980a.

BALLARD, P. L. – Hormonal influences during fetal lung development. **Ciba Found Symp**, **78**: 251-74, 1980b.

BALLARD, P.L. ; HOVEY, M.L. ; GONZALES, L.K. – Thyroid hormones stimulation of phosphatidylcholine syntesis in cultured fetal rabbit lung. **J Clin Invest**, **74**: 898-905, 1984.

BALLARD, R.A.; BALLARD, P.L.; CREASY, R.; PADBURY, J.F.; POLK, D.H.; BRACKEN, M.; MOYA, F.R.; GROSS, I. – TRH Study Group. Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. **Lancet**, **339**: 510-15, 1992.

BALLARD, R.A. ; BALLARD, P.L. – Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by pharmacological methods. In: ROBINSON, B.; VAN GOLDE, L.M.G.; BATTENBURG, J.J. (eds.): **Pulmonary surfactant: from molecular biology to clinical practice**. New York, Elsevier Science Publishers, 1992. p. 539-60.

BANIAS, B.B.; DEVOE, L.D.; NOLAN, T.E. – Severe preeclampsia in preterm pregnancy between 26 and 32 weeks' gestation. **Am J Perinatol**, **9**: 357-60, 1992.

BATTAGLIA, F.C. ; LUBCHENCO, L.O. – A practical classification of newborn infants by weight and gestational age. **J Ped**, **71**: 159-63, 1967.

BAUER, C.R.; MORRISON, J.C.; POOLE, W.K.; KORONES, S.B.; BOEHM, J.J.; RIGATTO, H.; ZACHMAN, R.D. – A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. **Pediatrics**, **73**: 682-8, 1984.

BEER, P. ; PASSWEG, D. – [Maternal pulmonary edema as an anesthesia complication after intravenous tocolysis and stimulating of lung maturation] **Gynakol Geburtshilfliche Rundsch**, **32**:2, 100-3, 1992.

BENEDIKTSSON, R.; LINDSAY, R.S.; NOBLE, J.; SECKL, J.R.; EDWARDS, C.R. – Glucocorticoid exposure in utero: new model for adult hypertension . **Lancet**, **341**:339-41, 1993.

BLOCK, M.F.; KLING, O.R.; CROSBY, W.M. – Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. **Obstet Gynecol**, **50**: 186-90, 1977.

BOOG, G.; WINER, N.; DEBILLON, T. ; ROZÉ, J.C. – Les inducteurs de la maturation pulmonaire foetale en dehors des corticoïdes. In: TREISSER, A.; BLANC, B. – **26^{es} Journées nationales de la Société Française de Médecine Périnatale** (Brest 1996). Blackwell, Paris, 1996. p. 57-70.

BOURBON, J.R. ; PIGNOL, B.; MARIN, L.; RIEUTORT, M.; TORDET, C. – Maturation of fetal rat lung in diabetic pregnancies of graduated severity. **Diabetes**, **34**: 734-7, 1985.

BOWEN, J.R. ; LESLIE, G.I.; ARNOLD, J.D.; JONES, M.P.; GALLERY, E.D. – Increased incidence of respiratory distress syndrome in infants following pregnancies complicated by hypertension. **Aust NZ J Obstet Gynaecol**, **28**: 109-112, 1988.

BROWN, E.R.; NIELSEN, H., TORDAY, J.S.; TAUESCH, H.W. – Reversible induction of surfactant production in fetal lambs treated with glucocorticoids. **Pediatr Res**, **13**: 491-494, 1979.

BROWN, M.A. ; ZAMMIT, V.C.; LOWE, S.A. – Capillary permeability and extracellular fluid volumes in pregnancy-induced hypertension. **Clin Sci**, **77**: 599-603, 1989.

BRYAN, H. ; HAWRYLYSHYN, P. ; HOGG-JOHNSON, S.; INWOOD, S.; FINLEY, A.; D'COSTA, M.; CHIPMAN, M. – Perinatal factors associated with the respiratory distress syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, **162**: 476 - 481, 1990.

BUSTOS, R. ; KULOVICH, M.V.; GLUCK, L.; GABBE, S.G.; EVERTSON, L.; VARGAS, C.; LOWENBERG, E. – Significance of phosphatidylglycerol in amniotic fluid in complicated pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, **133**: 899 - 903, 1979.

CAPELESS, E.L.; MEAD, P.B. – Management of preterm rupture of membranes: Lack of a national consensus. **Am J Obstet Gynecol**, **157**: 11-2, 187.

CAPURRO, H. ; KONICHEZKY, S.; FONSECA, D.; CALDEYRO-BARCIA, R. – A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **J Pediatr**, **93**: 120-2, 1978.

CARVALHO, M.A. ; FAÚNDES, A. ; SANTOS, L.C. – Pregnancy-induced hypertension and hyaline membrane disease. **Int J Gynecol Obstet**, **58**: 197-202, 1997.

CHANDER, A. ; FISHER, A.B. – Regulation of lung surfactant secretion. **Am J Physiol**, **258**: 241-6, 1990.

CHARD, T.; SOE, A.; COSTELOE, K. – The risk of neonatal death and respiratory distress syndrome in relation to birth weight of preterm infants. **Am J Perinatol**, **14**: 523-6, 1997.

CHISWICK, M. L. – Prolonged ruptured membranes, preeclamptic toxemia and respiratory distress syndrome. **Arch Dis Child**, **51**: 674-9, 1976.

CLARK, C.E.; CLYMAN, R.I.; ROTH, R.S. ; SNIDERMAN, S.H.; LANE, B.; BALLARD, R.A. – Risk factor analysis of intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. **J Pediatr**, **99**: 625-8, 1981.

CLEMENTS, J.A. ; PLATZKER, A.C.G.; TIERNEY, D.F.; HOBEL, C.J.; CREASY, R.K.; MARGOLIS, A.J.; THIBEAULT, D.W.; TOOLEY, W.H.; OH, W. – Assessment of the risk of respiratory distress syndrome by a rapid test for surfactant in amniotic fluid. **N Engl J Med**, **286**: 1077-82, 1972.

CLYMAN, R.I.; BALLARD, P.L.; SNIDEMAN, S.; BALLARD, R.A.; ROTH, R.; HEYMANN, M.A.; GRANBERG, J.P. – Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. **J Pediatr**, **98**: 123-6, 1981.

COHLEN, B.J.; STIGTER, R.H.; DERKS, J.B.; MULDER, E.J. ; VISSER, G.H. – Absence of significant hemodynamic changes in the fetus following maternal betamethasone administration. **Ultrasound Obstet Gynecol**, **8**: 252-5, 1996.

CORBET, A.; BUCCIARELLI, R.; GOLDMAN, S.; MAMMEL, M.; WOLD, D.; LONG, W. – Decreased mortality rate among small premature infants treated at birth with a single dose of synthetic surfactant: A multicenter randomized trial. **J Pediatr**, **118**: 227-84, 1991.

COLLABORATIVE GROUP ON ANTENATAL STEROID THERAPY – Effect of antenatal dexamethasone therapy on prevention of respiratory distress syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, **141**: 276-87, 1981.

CREASY, R.K. – Preterm labour and delivery. In: CREASY, R.D.D.; RESNIK, R. (eds). **Maternal-fetal medicine**. Philadelphia, W. B. Saunders, 1994. p. 418- 37

CROWLEY, P.; CHALMERS, I.; KEIRSE, M.J.N.C. – The effects of corticosteroid administration before premature delivery. **Br J Obstet Gynaecol**, **97**: 11-25, 1990.

CROWLEY, P. A. – Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972-1994. **Am J Obstet Gynecol**, **173**: 322-35, 1995.

CROWLEY, P.A. – Corticosteroids prior to preterm delivery. In: NEILSON, J.P.; CROWTHER, C.A.; HODNETT, E.D.; HOFMEYR, G.J. (eds.). **Pregnancy and Childbirth Module of the Cochrane Database of Systematic Reviews**. The Cochrane Collaboration, Issue 4, 1997.

CROWTHER, C.A.; HILLER, J.E.; HASLAM, R.R. ; ROBINSON, J.S. - Australian Collaborative Trial of Antenatal Thyrotropin-Releasing Hormone: adverse effects at 12-month follow-up. **Pediatrics**, **99**: 311-7, 1997.

CUNNINGHAM, M.D.; DESAI, N.S.; THOMPSON, S.A.; GREENE, J.M. – Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, **131**: 719-24, 1978.

CUNNINGHAM, D.S.; EVANS, E.E. – The effects of betamethasone on maternal cellular resistance to infection. **Am J Obstet Gynecol**, **165**: 610-5, 1991.

CUNNINGHAM, F.G. ; MAC DONALD, P.C.; GANT, N.F.; LEVENO, K.J.; GILSTRAP, L.C.; HANKINS, G.D.V.; CLARK, S.L. – Hypertensive disorders in pregnancy. In: **Williams Obstetrics**, 20th ed. Norwalk, Appleton e Lange, 1997. p 693-744.

DAVEY, D. A. ; MACGILLIVRAY, I. – The classification and definition of the hypertensive disorders in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, **158**: 892-8, 1988.

DECLARACION DE HELSINKI – Recomendacions para guiar a los medicos en la investigacion biomedica en seres humanos. In: **COLEGIO MEDICO DE**

CHILE (A.G.). NORMAS Y DOCUMENTOS. Etica Medica. Santiago de Chile, Editorial Antartica, 1986.

DERKS, J.B.; MULDER, E.J.H.; VISSER, G.H.A. – The effects of maternal bethametasone administration on the fetus. **Brit J Obstet Gynecol**, **102**: 40-5, 1995.

DEVASKAR, U. ; NITA, K.; SZEWCZYK, K.; SADIQ, H.F.; DEMELLO, D. – Transplacental stimulation of functional and morphologic fetal rabbit lung maturation: effect of thyrotropin-releasing hormone. **Am J Obstet Gynecol**, **157**: 460-3, 1987.

DRISCOLL, S.G.; YEN, S.B. – Neonatal pulmonary hyaline membrane disease: Some pathologic and epidemiologic aspects. In: VILLEE, C.A.; VILLEE, D.B. ; ZUBERMAN, J. (eds.). **Respiratory distress syndrome**. New York, Academic Press, 1973. p. 61.

EDWARDS, C.R. ; BENEDIKTSSON, R.; LINDSAY, R.S. ; SECKL, J.R. – Dysfunction of placental glucocorticoid barrier: link between fetal environment and adult hypertension? **Lancet**, **341**: 355-7, 1993.

FANAROFF, A.A. ; MARTIN, R.J. – The respiratory distress syndrome and its management. In: Fanaroff AA, Martin RJ. **Neonatal - Perinatal Medicine. Diseases of the fetus and infant** (Vol. 2, Part Three). Mosby Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, 1992. p. 810 – 819.

FANAROFF, A.A. ; MARTIN, R.J. ; MILLER, M.J. – Identification and Management of High-Risk Problems in the Neonate. In: CREASY, R.K. ; RESNIK, R. **Maternal-Fetal Medicine**. 3rd ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1994.

FARREL, P.M.; AVERY, M.E. – Hyaline membrane disease. **Am Rev Respir Dis**, **111**: 657-63, 1975.

FLOROS, J. ; NIELSEN, H.C. ; TORDAY, J.S. – Dihydrotestosterone blocks fibroblast-pneumocyte factor at a pretranslational level. **J Bio Chem**, **262**: 13592 -8, 1987.

FRIEDMAN, S.A. ; SCHIFF, E.; KAO, L.; SIBAI, B.M. – Neonatal outcome after preterm delivery for preeclampsia. **Am J Obstet Gynecol**, **172**: 1785-92, 1995.

GAMSU, H.R.; MULLINGER, B.M.; DONNAI, P.; DASH, C.H. – Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of a UK multicentre trial. **Br J Obstet Gynaecol**, **96**: 401-10, 1989.

GARITE, T.J.; FREEMAN, R.K.; LINZEY, E.M.; BRALY, P.S.; DORCHESTER, W.L. – Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of the membranes and the premature gestation. **Am J Obstet Gynecol**, **141**: 508-15, 1981.

GARITE, T.J.; RUMNEY, P.J.; BRIGGS, G.G.; HARDING, J.A.; NAGEOTTE, M.P.; TOWERS, C.V.; FREEMAN, R.K. – A randomized placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24-28 weeks gestation. **Am J Obstet Gynecol**, **166**: 646-50, 1992.

GLUCK, L.; KULOVICH, N. V. ; BORER, R.C.; BRENNER, P.H.; ANDERSON, G.G.; SPELLACY, W.N. – Diagnosis of respiratory distress syndrome by amniocentesis. **Am J Obstet Gynecol**, **109**: 440-5, 1971.

GLUCK, L. ; KULOVICH, M.V. – Lecithin / sphingomyelin ratios in amniotic

fluid in normal and abnormal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol**, **115**: 539-46, 1973.

GROSS, I.; SMITH G.J.; WILSON, C.M.; MANISCALCO, W.M.; INGLESÓN, L.D.; BREHIER, A.; ROONEY, S.A. – The influence of hormones on the biochemical development of fetal rat lung in organ culture. II. Insulin. **Pediatr Res**, **14**: 834 - 836, 1980.

GUILLONEAU, M.; JACQZ AIGRAIN, E. – [Maternal corticotherapy. Pharmacology and effect on the fetus]. **J Gynecol Obstet Biol Reprod**, **25**: 160-7, 1996.

GUYER, B.; Martin, J.A.; MacDorman, M.F.; Anderson, R.N.; Strobino, D.M. – Annual summary of vital statistics–1996. **Pediatrics**, **100**: 905-18, 1997.

HALAC, E.; HALAC, J.; BÉGUÉ, E.F.; CASAÑAS, J.M.; INDIVERI, D.R.; PETIT, J.F.; FIGUEROA, M.J.; OLMAS, J.M.; RODRÍGUEZ, L.A.; OBREGÓN, R.J. – Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: A controlled trial. **J Pediatr**, **117**: 132-8, 1990.

HALLAK, M.; BOTTOMS, S.F. – Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes: A myth. **Am J Obstet Gynecol**, **169**: 1045-9, 1993.

HALLMAN, M.; KULOVICH, M.V.; KIRKPATRICK, E.; SUGARMAN, R.G.; GLUCK, L. – Phosphatidylinositol and phosphatidylglycerol in amniotic fluid: indices of lung maturity. **Am J Obstet Gynecol**, **51**: 81-86, 1976.

HJALMARSON, O. – Epidemiology and classification of acute, neonatal respiratory disorders. **Acta Paediatr Scand**, **70**: 773-82, 1981.

HOWIE, R.N.; LIGGINS, G.C. – The New Zealand study of antepartum glucocorticoid treatment. In: FARREL, P. M. (ed.) – **Lung Development: Biological and Clinical Perspectives**, vol. 2. New York, Academic Press, 1982. p. 255 -65

IAMS, J.D.; TALBERT, M.L. ; BARROWS, H.; SACHS, L. – Management of preterm prematurely ruptured membranes: A prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and timed delivery. **Am J Obstet Gynecol**, **151**: 32-8, 1985.

JOBE, A.H. – Lung maturational agents and surfactant treatments: Are they complementary in preterm infants? **J Perinat**, **9**: 14-8, 1989.

JOBE, A.H.; MITCHELL, B.R.; GUNKEL, J.H. – Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. **Am J Obstet Gynecol**, **168**: 508-13, 1993.

KATZ, M.; ROBERTSON, P.A.; CREASY, R.K. – Cardiovascular complications associated with terbutaline treatment for preterm labor. **Am J Obstet Gynecol**, **139**: 605-8, 1981.

KJOS, S.L. ; WALTHER, F.J.; MONTORO, M.; PAUL, R.H.; DIAZ, F.; STABLER, M. – Prevalence and etiology of respiratory distress in infants of diabetic mothers: Predictive value of fetal lung maturation tests. **Am J Obstet Gynecol**, **163**: 898 - 903, 1990.

KHANNA, R.; RICHMOND, S. – The OSIRIS Trial (letter). **Lancet**, **341**: 174, 1993.

KHOSLA, S.S. ; SMITH, G.J. ; PARKS, P.A.; ROONEY, S.A. – Effects of estrogen on fetal rabbit lung maturation: morphological and biochemical studies.

Pediatr Res, 15: 1274-7, 1981.

KONDO, M.M. – Provas de Maturidade Fetal. In: CHA, S.C. ; ZUGAIB, M. **Medicina Fetal.** São Paulo, Atheneu, 1993. p. 119-25.

KRANTZ, M.E.; HJALMARSON, O. – Need of hospital care for newborn infants. A population analysis of preterm infants and infants with respiratory disturbances. **Acta Paediatr Scand, 76:** 201-8, 1987.

KWONG, M.S. ; EGAN, E.A. – Reduced incidence of hyaline membrane disease in extremely premature infants following delay of delivery in mother with preterm labor: Use of ritodrine and betamethasone. **Pediatrics, 78:** 767-74, 1986.

LAIVUORI, H.; TIKKANEN, M.J.; YLIKORKALA, O. – Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab, 81:** 2908-11, 1996.

LAMONT, R.F.; DUNLOP, P.D.; LEVENE, M.I.; ELDER, M.G. – Use of glucocorticoids in pregnancies complicated by severe hypertension and proteinuria. **Br J Obstet Gynaecol, 199:** 199-202, 1983.

LEE, K.S. ; EIDELMAN, A.I.; TSENG, P.I.; KANDALL, S.R.; GARTNER, L.M. – Respiratory distress syndrome of the newborn and complications of pregnancy. **Pediatrics, 58:** 675-80, 1976.

LIGGINS, G.C. – Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. **J Endocrinol, 45:** 515-23, 1969.

LIGGINS, G.C.; HOWIE, R.N. – A controlled trial of antepartum glucocorticoid

treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. **Pediatrics**, **50**: 515-25, 1972.

LIGGINS, G. C.; HOWIE, R.N. – The prevention of RDS by maternal steroid therapy. In: GLUCK, L. (ed.). **Modern Perinatal Medicine**. Chicago, Year Book, 1974.

LIGGINS, G.C. – Prenatal glucocorticoid treatment: Prevention of respiratory distress syndrome. 70th Ross Conference on Pediatric Research, Puerto Rico, 1976. Columbus, Ohio, Ross Laboratories, 1976. p. 97-195.

LONG, W.; THOMPSON, T.; SUNDELL, H.; SCHUMACHER, R.; VOLBERG, F.; GUTHRIE, R. – Effects of two rescue doses of a synthetic surfactant on mortality rate and survival without bronchopulmonary dysplasia in 700 - to 1350 - gram infants with respiratory distress syndrome. **J Pediatr**, **118**: 595 - 605, 1991.

LORENTZEN, B.; BIRKELAND, K.; ENDRESEN, M.J; HENRIKSEN, T. – Glucose intolerance in women with preeclampsia. **Acta Obstet Gynecol Scand**, **77**: 22-7, 1998.

MAGANN, E.F.; GRAVES, G.R.; ROBERTS, W.E; BLAKE, P.G.; MORRISON, J.C.; MARTIN, J.N. Jr. – Corticosteroids for enhanced fetal lung maturation in patients with HELLP syndrome: impact on neonates. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, **33**: 131-5, 1993a.

MAGANN, E.F.; MARIN, R.W.; ISAACS, J.D.; BLAKE, P.G.; MORRISON, J.C.; MARTIN, J.N. Jr. – Corticosteroids for enhanced fetal lung maturity: Impact on the gravida with preeclampsia and the HELLP syndrome. **Aust N Z J Obstet Gynaecol**, **33**: 127-31, 1993b.

MAIN, D. M. ; GABBE, S. G.; RICHARDSON, D.; STRONG, S. – Can preterm birth be prevented? **Am J Obstet Gynecol**, **151**: 892-8, 1985.

MARTIN, R. J. ; KLAUS, M. H. ; FANAROFF, A. A. – Respiratory problems. In: KLAUS, M. H. ; FANAROFF, A. A. (eds): **Care of the High Risk Neonate**. 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1986.

MCMILLAN, E.M. ; KING, G.M. ; ADAMSON, I.Y.R. – Sex hormones influence growth and surfactant production in fetal lung explants. **Exp Lung Res**, **15**: 167-80, 1989.

MENDELSON, C.R. ; JOHNSTON, J.M.; MACDONALD, P.C.; SNYDER, J.M. – Multihormonal regulation of surfactant synthesis by human fetal lung in vitro. **J Clin Endocrinol Metab**, **53**: 307-17, 1981.

MILLIEZ, J.; BLOT, P.; SUREAU, C. – A case report of maternal death associated with betamimetics and betamethasone administration in premature labor. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, **11**: 95-100, 1980.

MIMOUNI, F. ; MODOVNIK, M.; WHITSETT, J.A.; HOLROYDE, J.C.; SIDDIQI, T.A; TSANG, R.C. – Respiratory distress syndrome in infants diabetic mothers in the 1980s: no direct adverse of maternal diabetes with modern management. **Obstet Gynecol**, **69**: 191 - 201, 1987.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Mãe, uma vida que vale por duas**. Fundo de População das Nações Unidas. Ministério da Saúde. Coordenação Materno-Infantil, 1993.

MORALES, W.J.; DIEBEL, N.D.; LAZAR, A.J.; ZADROZNY, D. – The effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory

distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. **Am J Obstet Gynecol**, **154**: 591-5, 1986.

MORRISON, J.C.; WHYBREW, W. D.; BUCOVAZ, E. T.; SCHNEIDER, J. M. – Injection of corticosteroids to the mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, **13**: 358-66, 1978.

MUGFORD, M.; BANFIELD, P.; O'HANLON, M. – Effects of feedback of information on clinical practice: a review. **BMJ**, **303**: 398-402, 1991.

MULDER, E.J. ; DERKS, J.B. ; VISSER, G.H. – Antenatal corticosteroid therapy and fetal behaviour: a randomised study of the effects of betamethasone and dexamethasone. **Br J Obstet Gynaecol**, **104**:1239-24, 1997.

NATIONAL HIGH BLOOD PRESSURE WORKING GROUP – Report on High Blood Pressure in Pregnancy (Consensus Report). **Am J Obstet Gynecol**, **163**: 1689-712, 1990.

NIH CONSENSUS STATEMENT – Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, **12**: 1- 24, 1994.

NIH CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL ON THE EFFECT OF CORTICOSTEROIDS FOR FETAL MATURATION ON PERINATAL OUTCOME – Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. **JAMA**, **273**: 413-18, 1995.

NOCHIMSON, D.J. ; PETRIE, R.H. – Glucocorticoid therapy for the induction of pulmonary maturity in severely hypertensive gravid women. **Am J Obstet Gynecol**, **133**: 449-53, 1979.

OLDENBORG, V.; VAN GOLDE, L.M.G. – The enzymes of phosphatidylcholine biosynthesis in the fetal mouse lung. Effects of dexamethasone. **Biochim Biophys Acta**, **489**: 454-7, 1977.

O'SULLIVAN, J.B. ; MAHAN, C.M. – Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. **Diabetes**, **13**: 278-93, 1964.

PAPAGEORGIU, A. N.; DESGRANGES, M.F.; MASSON, M.; COLLE, E.; SHATZ, R.; GELFAND, M.M. – The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study. **Pediatrics**, **63**: 73-9, 1979.

PAPAGEORGIU, A.N. ; DORAY, J. L. ; AARDILA, R.; KUNOS, I. – Reduction of mortality, morbidity and respiratory distress syndrome in infants weighing less than 1000 grams by treatment with betamethasone and ritodrine. **Pediatrics**, **83**: 493 -7, 1989.

PARPINELLI, M.A.; FAÚNDES, A.; PINTO E SILVA, J.L. – Influência da época do diagnóstico e duração da hipertensão arterial sobre os resultados gestacionais e perinatais. **RBM. Ginecologia e Obstetrícia**, **5** (6): 512-521, 1994.

PERELMAN, R.H. ; FARREL, P.M. – Analysis of causes of neonatal death in the U.S. with specific emphasis on fatal hyaline membrane disease. **Pediatrics**, **70**: 570-6, 1982.

PERKINS, R.P. – The neonatal significance of selected perinatal events among infants of low birthweight. II. The influence of ruptured membranes. **Am J Obstet Gynecol**, **142**: 7 - 13, 1982.

POST, M. ; BARSOUMIAN, A. ; SMITH, B.T. – The cellular mechanism of glucocorticoid acceleration of fetal lung maturation: fibroblast-pneumocyte factor stimulates cholinephosphate cytidyltransferase activity. **J Biol Chem**, **261**: 2179-85, 1986.

PRITCHARD, J.A. – Management of severe preeclampsia and eclampsia. **Semin Perinatol**, **2**: 83-8, 1978.

QUIRK, J.G.; RAKER, R.K.; PETRIE, R.H.; WILLIAMS, A.M. – The role of glucocorticoids, unstressful labor, and atraumatic delivery in the prevention of respiratory distress syndrome. **Am J Obstet Gynecol**, **134**: 768-74, 1979.

REPORT OF THE EXPERT COMMITTEE ON THE DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION OF DIABETES MELLITUS. **Diabetes Care**, **21** (Suppl 1), 1998.

ROBERT, M.F. ; NEFF, R.K.; HUBBELL, J.P.; TAEUSCH, H.W.; AVERY, M.E. – The association between maternal diabetes and the respiratory distress syndrome in the newborn. **N Engl J Med**, **294**: 357-9, 1976.

ROBERTS, W.E.; MORRISON, J.C. – Pharmacologic induction of fetal lung maturation. **Clin Obstet Gynecol**, **34**: 319-27, 1991.

ROBERTSON, P.A. ; HERRON, M.; KATZ, M.; CREASY, R.K. – Maternal morbidity associated with isoxsuprine and terbutaline tocolysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, **11**: 371-8, 1981.

ROBERTSON, B. – Corticosteroids and surfactant for prevention of neonatal RDS. **Ann Med**, **25**: 285-8, 1993.

ROMAGUERA, J.; RAMIREZ, M.; ADAMSONS, K. – Intra-amniotic thyroxine to

accelerate fetal maturation. **Semin Perinatol**, **34**: 260-6, 1993.

ROONEY, S. A.; GROSS, I. ; GASSENHEIMER, L. N. ; MOTOYAMA, E. K.
– Stimulation of glycerophosphate phosphatidyltransferase activity in fetal rabbit lung by cortisol administration. **Biochim Biophys Acta**, **398**: 433-7, 1975.

RUDD, E.G. – Premature rupture of the membranes. A review. **J Reprod Med**, **30**: 841-6, 1985.

RUVINSKY, E. ; DOUVAS, S.G. ; RHODES, P.G. ; MORRISON, J.C. –
The maternal administration of dexamethasone in pregnancy induced hypertension. **Am J Obstet Gynecol**, **149**: 722-6, 1984.

SANTOS, L.C.; CARVALHO, M.M.R.A.; PORTO, A. M.; GUIMARÃES, V. –
OBSTETRÍCIA (IMIP) – DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO. Editora MEDSI, Rio de Janeiro, 1997. p.355-73.

SCHIFF, E.; FRIEDMAN, S.A.; MERCER, B.M.; SIBAI, B.M. – Fetal lung maturation is not accelerated in preeclamptic pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, **169**: 1096-101, 1993.

SCHMIDT, P.L.; SIMS, M.E.; STRASSNER, H.T.; PAUL, R.H.; MUELLER, E, McCART, D. – Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. **Am J Obstet Gynecol**, **148**: 178-86, 1984.

SCHNEIDER, J.M. ; MORRISON, J.C. ; CURET, L.B.; RAO, A.V.; POOLE, K.; BURKETT, E.; ANDERSON, G.D.; RIGATTO, H. – The use of corticosteroids to accelerate fetal lung maturity among parturients with hypertensive disorders. **Clin Exper Hiper Pregnancy**, **B8 (1)**: 41-52, 1989.

SCHUTTE, M.F. ; TREFFERS, P.E. ; KOPPE, J.G. – Threatened preterm labour: the influence of time factors on the incidence of respiratory distress syndrome. **Obstet Gynecol**, **62**: 287-95, 1983.

SCHWARCZ, R. ; CAPURRO, H. – **Manejo Perinatal de la Premature**. Centro latinoamericano de Perinatología e desarrollo humano. Montevideo, Uruguay. Pub. Cient. 755, 1978.

SCOTTISH NEONATAL CONSULTANTS' COLLABORATIVE STUDY GROUP
– Trends and variations in use of antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome: recommendations for national and international comparative audit. **Br J Obstet Gynecol**, **103**: 534-40, 1996.

SEMCHYSHYN, S. ; ZUSPAN, F.P. ; CORDERO, L. – Cardiovascular response and complications of glucocorticoids therapy in hypertensive pregnancies. **Am J Obstet Gynecol**, **145**: 530-4, 1983.

SEN, N. ; CAKE, M.H. – Enhancement of disaturated phosphatidylcholine synthesis by epidermal growth factor in cultured fetal lung cells involves a fibroblast-epithelial cell interaction. **Am J Resp Cell Mol Biol**, **5**: 337-40, 1991.

SIBAI, B. M.; MABIE, B.C.; HARVEY, C.J.; GONZALEZ, A.R. – Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: Analysis of thirty-seven consecutive cases. **Am J Obstet Gynecol**, **156**: 1174-9, 1987.

SIBAI, B.M. – The HELLP Syndrome (Hemolysis, Elevated liver enzymes and low platelets): Much ado about nothing? **Am J Obstet Gynecol**, **162**: 311-6, 1990.

SIMPSON, G.F.; HARBERT, G.M.Jr. – Use of betamethasone in management of preterm gestation with premature rupture of membranes. **Am J Obstet**

Gynecol, 66: 168-72, 1985.

SKJAERAASEN, J. – Amniotic fluid phospholipid concentrations in pregnancies with preeclampsia and/or intrauterine growth retardation of the fetus. **Acta Obstetr Gynecol Scand, 58:** 191-5, 1979.

SMITH, B.T.; GIROUD, C.J.; ROBERT, M.; AVERY, M.E. – Insulin antagonism of cortisol action on lecithin synthesis by cultured fetal lung cells. **J Pediatr, 87:** 953-5, 1975.

SMITH, B.T.; WORTHINGTON, D. ; PIERCEY, W.N. – The relationship of cortisol and cortisone to saturate lecithin concentration in ovine amniotic fluid and fetal lung liquid. **Endocrinology, 101:** 104-6, 1977.

SNYDER, J.M.; RODGERS, H.H.; O'BRIEN, J.A.; MAHLI, N.; MAGLIATO, S.A.; DURHAM, P.L. – Glucocorticoid effects on rabbit fetal lung maturation in vivo: an ultrastructural morphometric study. **Anat Rec, 232:** 133-40, 1992.

SPINILLO, A.; CAPUZZO, E.; OMETTO, A.; STRONATI, M.; BALTARO, F.; IASCI, A. – Value of antenatal corticosteroid therapy in preterm birth. **Early Hum Dev, 42:** 37 - 47, 1995.

STEINFELD, J.D.; SAMUELS, P.; BULLEY, M.A.; COHEN, A.W.; GOODMAN, D.B.; SENIOR, M.B. – The utility of the TDx test in the assessment of fetal lung maturity. **Obstet Gynecol, 79:** 460-4, 1992.

SUHONEN, L.; TERAMO, K. – Hypertension and pre-eclampsia in women with gestational glucose intolerance. **Acta Obstet Gynecol Scand, 72:** 269-72, 1992.

SUN, B.; JOBE, A.; RIDER, E.; IKEGAMI, M. – Single dose versus two doses of betamethasone for lung maturation in preterm rabbits. **Pediatr Res**, **33**: 256-60, 1993.

TAEUSCH, H.W.Jr.; FRIGOLETTO, F.; KITSMILLER, J.; AVERY, M.E.; HEHRE, A.; FROMM, B.; LAWSON, E.; NEFF, R.K. – Risk of respiratory distress syndrome after prenatal dexamethasone treatment. **Pediatrics**, **63**: 64-72, 1979.

TORDAY, J.S. – Formal demonstration of glucocorticoid dependent fetal lung SPC synthesis. **Pediatr Res**, **19**: 164A, 1985a.

TORDAY, J.S. – Dihydrotestosterone inhibits fibroblast-pneumocyte factor mediated synthesis of saturated phosphatidilcholine by fetal rat lung cells. **Biochim Biophys Acta**, **935**: 23-6, 1985b.

TSAI, M.Y.; SCHULTZ, E.K.; NELSON, J.A. – Amniotic fluid phosphatidylglycerol in diabetic and control pregnant patients at diferent gestational lengths. **Am J Obstet Gynecol**, **149**: 388-92, 1984.

TUBMAN, T.R.; ROLLINS, M.D.; PATTERSON, C.; HALLIDAY, H.L. – Increased incidence of respiratory distress syndrome in babies of hypertensive mothers. **Arch Dis Child**, **66**: 52 - 54, 1991.

USHER, R.H.; ALLEN, A.C. ; MCLEAN, F.H. – Risk of respiratory distress related to gestational age, route of delivery, and maternal diabetes. **Am J Obstet Gynecol**, **111**: 826-33, 1971.

VAN MARTER, L.J.; LEVITON, A.; KUBAN, K.C.; PAGANO, M.; ALLRED, E.N. – Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary

dysplasia. **Pediatrics**, **86**: 331-6, 1990.

VERMONT-OXFORD TRIALS NETWORK DATABASE PROJECT INVESTIGATORS. – Very-low birthweight outcomes for 1990. **Pediatrics**, **91**: 540-5, 1993.

WALLACE, E.M.; CHAPMAN, J.; STENSON, B.; WRIGHT, S. – Antenatal corticosteroid prescribing: setting standards of care. **Br J Obstet Gynecol**, **104**: 1262-6, 1997.

WAFFARN, F.; SIASSI, B.; CABAL, L.A.; SCHMIDT, P.L. – Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. **Am J Dis Child**, **137**: 336-8, 1983.

WARD, R.M. – Aceleração farmacológica da maturação do pulmão fetal. In: KOREN, G.; ITO, S. (Eds). **Clínicas de Perinatologia**, **3**: 515-33, 1994. Rio de Janeiro, Interlivros. Trad. e adaptação do Vol. 21, Nº 3, do original **Clinics in Perinatology**, W. B. Saunders Company, 1994.

WHITE, E.; SHY, K.K.; BENEDETTI, T.J. – Chronic fetal stress and the risk of infant respiratory distress syndrome. **Obstet Gynecol**, **67**: 57-62, 1986.

WHITE, E.; SHY, K.K.; DALING, J.R. – An investigation of relationship between cesarean section birth and respiratory distress syndrome of the newborn. **Am J Epidemiol**, **121**: 651-5, 1985.

WHITTLE, M.J. – Lung Maturation. **Clinics in Obstetrics and Gynaecology**, **2**: 353-72, 1984.

WRIGHT, L.L.; HORBAR, J.D.; GUNKEL, H.; VERTER, J.; YOUNES, N.; ANDREWS, E.B.; LONG, W. – Evidence from multicenter networks on the

current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. **Am J Obstet Gynecol**, **173**: 263-9, 1995.

YESHAYA, A.; ORVIETO, R.; BEN-SHEM, E.; DEKEL, A.; PELEG, D.; DICKER, D.; BEN-RAFAEL, Z. – Uterine activity after betamethasone administration for the enhancement of fetal lung maturation. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, **67**: 139-41, 1996.

ZSOLNAI, B. ; GYÉVAI, A. ; PUCSOK, J. – Lung maturation and prevention of hyaline membrane disease. **Acta Physiol Hung**, **65**: 479-89, 1985.

ZUSPAN, F.P. – Treatment of severe preeclampsia and eclampsia. **Clin Obstet Gynecol**, **9**: 954-72, 1966.

BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

1. HERANI, M.L.G. – Normas para apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

2. NORMAS E PROCEDIMENTOS PARA PUBLICAÇÃO DE DISSERTAÇÕES E TESES. Edição SAD – Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, 1997. 6 p.

ANEXOS

ANEXO 1. FORMULÁRIO

PESQUISA: USO DE CORTICOSTERÓIDES NA PRÉ-ECLÂMPسيا

Formulário nº

Pesquisador _____

IDENTIFICAÇÃO E DADOS GERAIS

Registro da paciente

Idade

Gesta

Para

DUM ___/___/___

Data da admissão ___/___/___

(anotar apenas se dados confiáveis)

Diagnóstico 1. Pré-eclâmpsia pura 2. Pré-eclâmpsia superposta

Grupo de estudo A B

EVOLUÇÃO NO INTERNAMENTO

USG 1. Sim 2. Não

Data da USG ___/___/___

(exame mais próximo ao parto)

IG na USG Grau placentar Oligoâmnio 1. Sim 2. Não
3. Sem USG

Dopplerfluxometria 1. Sim 2. Não Data ___/___/___

Resultado: 1. Normal 2. Relação A/B aumentada 3. Diástole Zero
4. Diástole Reversa 5. Não realizada

PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS ANTES DA ADMINISTRAÇÃO DA DROGA (CORTICÓIDE OU PLACEBO)

PA máxima registrada X LABSTIX (+)

Uréia (mg%) . Creatinina (mg%) . Ácido úrico (mg%) .

Proteinúria 24 horas . GPP (mg%)

Drogas hipotensoras utilizadas

- 1. Hidralazina
- 2. Alfametildopa
- 3. Pindolol
- 4. Verapamil

Dosagem máxima utilizada

(mg/dia)
 (mg/dia)
 (mg/dia)
 (mg/dia)

PARÂMETROS CLÍNICOS E LABORATORIAIS APÓS ADMINISTRAÇÃO DA DROGA - CONSIDERAR OS DADOS DISPONÍVEIS NO DIA DA INTERRUÇÃO OU NO DIA IMEDIATAMENTE ANTERIOR (24 HORAS)

Diabetes Gestacional 1. Sim 2. Não Data da GTT ___/___/___
 Classe do Diabetes 1. A1 2. A2

PA máxima registrada X LABSTIX (+)

Uréia (mg%) . Creatinina (mg%) .

Ácido úrico (mg%) . Proteinúria 24 horas .

Drogas hipotensoras utilizadas

- 1. Hidralazina
- 2. Alfametildopa
- 3. Pindolol
- 4. Verapamil

Dosagem máxima utilizada

(mg/dia)
 (mg/dia)
 (mg/dia)
 (mg/dia)

PESQUISA DE MATURIDADE PULMONAR FETAL

Amniocentese 1. Sim 2. Não Data ___/___/___

Aspecto do LA 1. Claro sem grumos 2. Claro com poucos grumos 3. Claro com muitos grumos
 4. Amniocentese não realizada

Resultado do Teste de Clements 1. NEGATIVO 2. INTERMEDIÁRIO 3. POSITIVO
 (Ver folha de instruções) 4. Não realizado

DADOS DO PARTO

Indicação de interrupção da gestação 1. Maturidade fetal 2. Sofrimento Fetal 3.
Complicações maternas - Qual ? _____ 4. Amniorrexe + TP
5. TP avançado 6. Hipertonia uterina 7. 34 semanas completas
8. Outras _____

Data do Parto ____/____/____

Trabalho de Parto 1. Espontâneo 2. Induzido 3. Cesárea eletiva

Tipo de Parto 1. Normal 2. Fórceps 3. Cesárea eletiva 4. Cesárea intra-parto

Duração do trabalho de parto (horas) Tempo de bolsa rota (horas)

Indicação da cesárea _____ (Ver folha de instruções)

DADOS DO RECÉM-NASCIDO

Idade gestacional do RN DUM USG CAPURRO

Sexo 1. Masculino 2. Feminino

Peso(gramas) APGAR 1º min APGAR 5º min

Classificação 1. PIG 2. AIG 3. GIG

EVOLUÇÃO DO RECÉM-NASCIDO (Consultar folha de instruções para checar diagnóstico)

Doença da Membrana Hialina	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Hemorragia Intraventricular	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Persistência do Canal Arterial	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Enterocolite Necrotizante	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Displasia Broncopulmonar	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Infecção Neonatal	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não

PARA OS CASOS COM INFECÇÃO

Diagnosticada antes de 72 horas de vida? 1. Sim 2. Não

Forma Clínica (tipo e localização) _____

Gravidade (comprometimento meníngeo) 1. Sim 2. Não

Outros diagnósticos do recém-nascido: _____
(Ver folha de instruções)

Classificação da DMH (graus)

Oxigenioterapia 1. CPAP 2. Respirador 3. Outros _____ 4. Não necessária
Duração (dias)

Resultado do recém-nascido - 1. ALTA 2. ÓBITO

Causa do óbito _____

1. Associado à DMH 2. Não associado à DMH
3. Indeterminada 4. Não houve óbito

Data do Egresso (alta ou óbito) ____/____/____

EVOLUÇÃO MATERNA

Complicações maternas:

HELLP Síndrome	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Eclâmpsia	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Hipertensão Refratária	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
DPPNI	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Oligúria	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Insuficiência Renal Aguda	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Edema Agudo de Pulmão	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Coagulopatia/CIVD	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Hemorragia Digestiva	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não
Óbito Materno	1. <input type="checkbox"/> Sim	2. <input type="checkbox"/> Não

Outras (descrever) _____

Permanência em UTI 1. Sim 2. Não N° de dias

Infecção

1. Sim

2. Não

Forma Clínica da Infecção

1. Corioamnionite
2. Endometrite/Endometriometrite
3. Infecção de F.O.
4. Infecção de episiorrafia
5. Celulite
6. Infecção precoce de F.O.
7. Abscesso Pélvico/ Peritonite
8. Fasceíte necrotizante
9. Sepsis

Data do Egresso (Alta /Óbito) ____/____/____

ANEXO 2. CHECK LIST

PARTE 1. CRITÉRIOS PARA ADMISSÃO DA PACIENTE NO ESTUDO

(Ler com atenção antes de admitir a paciente no estudo)

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Diagnóstico confirmado de pré-eclâmpsia grave (avaliação clínica e laboratorial) em gestantes admitidas na enfermaria de Gestação de Alto-Risco para manutenção de conduta conservadora
- Idade gestacional maior ou igual a 26 e menor que 35 semanas (até 34 semanas e 6 dias)
- Idade gestacional confirmada pela data da última menstruação (DUM) e/ou ultrassonografia
- Gestação única
- Feto vivo (na admissão)
- Imaturidade pulmonar (resultados negativos do teste de Clements ou idade gestacional menor que 30 semanas)
- Autorização por escrito da paciente para participação no estudo

Parâmetros diagnósticos pré-eclâmpsia e pré-eclâmpsia grave (só incluir os casos que atendam aos requisitos mencionados)

- Pressão arterial (PA) sistólica de 140 mmHg ou superior e pressão arterial diastólica de 90 mmHg ou superior, verificada a PA pelo menos 2 vezes, com intervalo de 6 horas entre as duas aferições.
- Proteinúria nas 24 horas > 300mg/l
ou
- Proteinúria de fita (LABSTIX) de 1+ constatada em pelo menos 2 amostras (com intervalo mínimo de quatro horas entre as colheitas) ou 2+ ou mais em qualquer dosagem isolada.

PRÉ-ECLÂMPZIA GRAVE - definida pelo diagnóstico, em paciente com pré-eclâmpsia, de qualquer um dos seguintes sinais ou sintomas :

- Pressão arterial maior ou igual que 160/110 mmHg.
- Proteinúria nas 24 horas maior ou igual que 2g/l ou proteinúria de fita de 3+ ou superior.
- Oligúria / oligoanúria (abaixo de 25 ml de diurese/hora).

- Creatinina sérica > 1.2 mg%.
- Sinais e sintomas de eclâmpsia iminente: cefaléia, náuseas, vômitos, epigastralgia ou dor em hipocôndrio direito, distúrbios visuais (diplopia, escotomas, visão turva), hiperreflexia.
- Achados fundoscópicos: hemorragias, exsudatos retinianos e papiledema

PRÉ-ECLÂMPسيا SUPERPOSTA - associação dos parâmetros clínicos ou laboratoriais da DHEG (hipertensão, proteinúria e hiperuricemia) em paciente com hipertensão arterial crônica documentada na gravidez atual antes da 20ª semana ou fora da gravidez.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Indicação de imediata interrupção da gestação constatada nas primeiras 72 horas de internamento, quer devido a complicações maternas (clínicas ou laboratoriais) quer fetais (comprometimento da vitalidade fetal)
- Doenças maternas associadas:
- Diabetes - gestacional ou clínico - diagnosticado **antes** do início da corticoterapia, considerando-se diabetes gestacional a presença de curva glicêmica alterada, de acordo com os valores de O'SULLIVAN E MAHAN (1964) ou perfil glicêmico com qualquer dos valores pós-prandiais acima de 120 mg% e diabetes clínico uma glicemia de jejum acima de 120 mg%.
- Colagenoses, cardiopatia, asma (bem como outras condições associadas ao stress crônico intra-útero).
- Placenta Prévia - ou qualquer episódio hemorrágico de 2º ou 3º trimestre.
- Doença Hemolítica Perinatal - qualquer caso de gestante Rh-negativa que apresente positividade do Coombs indireto.

PARTE 2. CONTROLE DA ESTOCAGEM E ADMINISTRAÇÃO DAS SOLUÇÕES

As ampolas contendo a solução A ou B serão mantidas em envelopes rotulados sequencialmente de 1 a 220 (conjuntos de 8 ampolas), distribuídas de acordo com a tabela de números randômicos já gerada em computador. Esses envelopes serão estocados no setor de Alto-Risco do CAM-IMIP, sob responsabilidade da enfermeira-chefe.

À medida que as pacientes forem sendo admitidas no estudo, destinar-se-á um envelope para cada uma delas, partindo sucessivamente do número 1. Nem o pesquisador principal nem os assistentes deverão tomar conhecimento do tipo de solução em questão.

PARTE 3. CRITÉRIOS PARA DESCONTINUAÇÃO DO ACOMPANHAMENTO

- Idade gestacional determinada pelo Capurro depois de 32 semanas diferindo da idade gestacional obstétrica (DUM ou USG) em mais de 2 semanas
- Idade gestacional no parto maior que 34 semanas e seis dias por qualquer dos parâmetros
- Líquido Amniótico Meconizado
- Amniorrexe prematura (quando o período entre a amniorrexe e o parto for superior a 12 horas)
- Coombs direto positivo no recém-nascido Rh-positivo filho de mãe Rh-negativa
- Recém-nascidos apresentando malformações congênitas
- Casos com diagnóstico suspeito ou confirmado de pneumonia por estreptococos do grupo B, cujo quadro clínico/radiológico é indistinguível da DMH (diagnóstico suspeito pela associação com sinais clínicos e laboratoriais de infecção e/ou comprovado pela hemocultura positiva para estreptococos).

PARTE 4. DEFINIÇÃO DE CONCEITOS E VARIÁVEIS

PREMATURIDADE

Serão incluídos nos dois grupos os recém - nascidos entre 26 e 34 semanas completas, desde que a idade gestacional seja confirmada pela concordância de pelo menos dois dos seguintes parâmetros:

- DUM (Data da última menstruação) - anotada apenas se a gestante tinha certeza da data.
- Ultrassonografia (considerando - se a estimativa mais precoce de idade gestacional obtida pela medição do comprimento do fêmur).
- Capurro (CAPURRO, 1978) - considerando-se as características somáticas avaliadas pelo neonatologista assistente. As características neurológicas não serão utilizadas para evitar o subdimensionamento da idade gestacional em recém-nascidos hipoxiados.

Uma discrepância de até 2 semanas será permitida. Para análise, será adotada a idade gestacional determinada pela DUM quando esta for conhecida e houver história de ciclos regulares. Caso contrário, será utilizada a idade gestacional calculada pela ecografia mais precocemente realizada. Se a idade gestacional assim estimada apresentar diferença maior que 2 semanas com aquela determinada pelo método de Capurro em recém-nascidos com 32 semanas ou mais, esses casos serão excluídos.

AValiação PRÉ-NATAL DA Maturidade Pulmonar

Para esta avaliação, serão considerados os resultados do teste de Clements, realizado a partir de 30 semanas, classificando os testes como:

TESTE NEGATIVO (= IMaturidade Pulmonar) - resultado negativo no segundo e no terceiro tubo e negativo ou intermediário no primeiro tubo.

TESTE POSITIVO (= Maturidade Pulmonar) - resultado positivo nos 2 primeiros tubos e positivo ou intermediário no terceiro

TESTE INTERMEDIÁRIO - todas as condições restantes

SOFRIMENTO FETAL ANTEPARTO - caracterizado pela alteração de uma ou mais provas de vitalidade fetal (cardiotocografia, perfil biofísico fetal e dopplerfluxometria)

Dopplerfluxometria

- Centralização
- Aumento da resistência
- Diástole zero ou reversa

Cardiotocografia (CTG)

- Traçado não-reativo (mesmo depois de utilizado o estímulo sonoro), com desacelerações patológicas, mantendo-se em 2 avaliações consecutivas.

Perfil Biofísico Fetal

- Índice < 4 em dois exames repetidos no mesmo dia
- Índice < 6 com oligoâmnio ou associado a traçado anormal da CTG

GRAU PLACENTAR - utilizados os critérios de Grannum, adotados no IMIP, correspondendo aos graus O, I, II e III.

OLIGOÂMNIO - índice do líquido amniótico inferior a 8.0

DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA (SÍNDROME DE ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA DO RECÉM-NASCIDO).

Serão utilizados os critérios empregados na Unidade de Neonatologia do IMIP para diagnóstico da síndrome, quais sejam:

- Sinais de insuficiência respiratória nas primeiras horas de vida, como dispnéia, aumento progressivo da frequência respiratória (taquipnéia >60/minuto), retração esternal, tiragem intercostal, cianose central e gemido expiratório. Piora progressiva, com

surgimento de crises de apnéia, com pico entre 48-72 horas; neste período, ocorre o óbito ou inicia-se a recuperação.

- Achados radiológicos - padrão reticulogranular difuso, com ou sem aerobroncograma.
- Necessidade de assistência respiratória com 24 horas de vida.

Para avaliação da severidade da doença, serão utilizados os seguintes parâmetros:

- Classificação da Doença da Membrana Hialina (CLAP) - graus I, II, III e IV, de acordo com o aspecto radiológico, conforme exposto no Quadro 1.
- Morte neonatal

QUADRO 1

CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA DE ACORDO COM O ASPECTO RADIOLOGICO.

Aspecto radiológico	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV
Padrão microrreticulogranular	Pouco visível e mais periférico	Generalizado	Intenso	Mais intenso e generalizado
Aerobroncograma	Ausente ou, se presente, nunca fora da área cardíaca	Fora do contorno cardíaco	Extenso	Extenso e marcado
Silhueta cardíaca	Nítida	Pouco nítida	Borrada	Não visualizada
Parênquima pulmonar	Translúcido	Discretamente borrado	Escassa transparência	Opacidade completa

DISPLASIA BRONCOPULMONAR - necessidade de oxigenioterapia que persiste após a segunda semana de vida, com aumento do desconforto respiratório, cianose e achados radiológicos característicos.

ENTEROCOLITE NECROTIZANTE - definida pela evidência radiológica de pneumatose intestinal, indicando ar dentro da subserosa intestinal (grau 2) ou pneumoperitônio, refletindo perfuração intestinal (grau 3).

HEMORRAGIA INTRACRANIANA - diagnóstico por ecografia transfontanela de hemorragia dentro do sistema ventricular ou periventricular e/ou diagnóstico por autópsia nos casos em que esta tiver sido realizada.

PERSISTÊNCIA DO CANAL ARTERIAL (PCA) - diagnosticada pela ecocardiografia realizada no neonato, evidenciando shunt esquerda-direita.

INFECÇÃO NEONATAL - definida a partir dos parâmetros utilizados no setor de Neonatologia do IMIP, quais sejam:

- Quadro Clínico sugestivo - recém-nascido que “não vai bem”, com comprometimento do estado geral, alteração da atividade e modificação da aceitação alimentar, distúrbios, perda de peso ou ganho ponderal insuficiente. Outras manifestações clínicas incluem icterícia, anemia, sinais respiratórios (dispnéia, apnéia, cianose), taquicardia, hepatoesplenomegalia, alterações do tônus e reflexos, convulsão, vômitos, diarreia e distensão abdominal.

Alterações laboratoriais

- Hemograma: leucocitose ($> 25.000/mm^3$) com desvio à esquerda, reticulocitose, alterações degenerativas dos leucócitos, leucopenia ($< 3.500/mm^3$), anemia (esses achados devem ser interpretados com cautela devido às características do hemograma do recém-nascido).
- Positividade das culturas - hemocultura, cultura de urina, líquido (LCR), aspirado gástrico e pavilhão auricular; cultura da ponta do cateter (recém-nascidos com punção venosa) e do tubo endotraqueal; outras culturas de acordo com a clínica (secreção ocular e outras).
- Proteína C Reativa - positiva em cerca de 70% dos recém-nascidos com infecção.
- Raio-X de Tórax - recém-nascidos com infecção respiratória.

Distinguir-se-á aqui a presença de uma das seguintes formas clínicas:

INFECÇÃO PRECOCE - infecção diagnosticada antes de completadas 72 horas de vida.

INFECÇÃO TARDIA - infecção diagnosticada a partir de 72 horas do nascimento em recém-nascido sem comprometimento infeccioso prévio.

Gravidade - serão consideradas formas graves de infecção neonatal aquelas em que ocorrer comprometimento meníngeo (positividade da cultura do líquido e/ou do esfregaço corado pelo Gram, contagem de leucócitos anormal, hipoglicorraquia - glicose $< 10 mg\%$ e concentração de proteínas elevada ou normal).

CORIOAMNIONITE - diagnóstico ante ou intraparto de infecção da câmara amniótica, caracterizada pelos seguintes sinais e sintomas:

- Temperatura igual ou superior a 37.5°C.
- Taquicardia materna (FC > 100 bpm) e fetal (> 160 bpm).
- Sensibilidade uterina aumentada - dor intensa à palpação uterina.
- Líquido amniótico de odor fétido ou francamente purulento.
- Achados laboratoriais: leucograma infeccioso, proteína C Reativa positiva, positividade da cultura e/ou do Gram do líquido amniótico, contagem de leucócitos do líquido amniótico > 10/mm³)

INFECÇÃO PUERPERAL - presença de temperatura de pelo menos 38°C, durante dois dias quaisquer dos primeiros 10 dias pós-parto, excluindo-se as 24 horas iniciais, em qualquer de suas formas clínicas (endometrite, endomiometrite, parametrite, anexite, peritonite, infecção de ferida operatória ou de episiotomia, tromboflebite pélvica e choque séptico).

ASFIXIA NEONATAL - serão incluídos como casos de asfixia neonatal todos os recém-nascidos que apresentarem scores de APGAR no 5º minuto abaixo de 7.

RETARDO DO CRESCIMENTO (RECÉM-NASCIDOS PIG) - serão classificados como recém-nascidos com retardo do crescimento intra-uterino todos aqueles recém-nascidos pequenos para a idade gestacional, ou seja, que se encontrarem abaixo do percentil 10 para a idade gestacional da curva de Lubchenco.

ANEXO IV. SOLUÇÕES UTILIZADAS NA PESQUISA

[Foto]

ANEXO V. CONSENTIMENTO DAS PACIENTES

PESQUISA: CORTICOTERAPIA PARA ACELERAÇÃO DA MATURIDADE PULMONAR FETAL NA DHEG

CONSENTIMENTO

Eu, _____, declaro através deste documento que, após esclarecimento prestado por _____, consenti em participar de uma pesquisa realizada nesta Instituição sobre o uso de corticóide (medicação para amadurecer o pulmão fetal), estando plenamente informada de que:

- A doença que motivou meu internamento (Pré-eclâmpsia) acarreta um elevado risco de prematuridade;
- A principal causa de problemas em recém-nascidos prematuros é a Doença da Membrana Hialina (sofrimento respiratório devido à falta de maturidade do pulmão do nenê);
- A maioria dos estudos em prematuros mostra que o corticóide diminui a chance dessa doença;
- O uso de corticóide na pré-eclâmpsia ainda não foi bem estudado em mulheres com pré-eclâmpsia e seus bebês; houve um estudo em que se mostrou um risco maior de morte do bebê dentro do útero porém este risco não foi confirmado na maioria dos outros estudos;
- De acordo com as informações científicas até agora existentes não parece ocorrer maior frequência de complicações importantes tanto para a mãe como para a criança;
- Devido a um sorteio anteriormente realizado, poderei estar recebendo através de injeção no músculo ou o corticóide ou uma solução sem nenhuma substância ativa;
- Essa outra solução não contém nenhuma droga (medicamento), de forma que não irá causar problemas para mim ou para meu filho, mas também não tem efeito sobre o amadurecimento do pulmão do bebê;
- Continuarei recebendo os mesmos cuidados pela equipe de Obstetrícia deste Hospital, uma vez que a pesquisa não irá interferir na conduta médica já determinada pelas normas do serviço;

Recife, ____/____/____

(NOME DA PACIENTE E ASSINATURA LEGÍVEL)

ANEXO 6. RELATO DOS CASOS DE ÓBITO MATERNO

CASO 1

S.T.A., 35 anos, Gesta V Para II, A=2, admitida no CAM-IMIP em 23/06/97 com gestação no curso da 25ª semana (ultrassonografia), DUM desconhecida. Encaminhada de outra maternidade do interior do estado com história de hipertensão crônica, usando alfametildopa 1 grama/dia, e elevação dos níveis tensionais sem controle na última semana. Não estava fazendo pré-natal.

Antecedentes pessoais: hipertensão crônica diagnosticada há 5 anos. Negava diabetes e outras doenças.

Antecedentes Obstétricos: dois partos normais, o primeiro aos 21 e o último aos 25 anos, a termo, sem complicações. Dois abortamentos espontâneos no segundo e terceiro mês, fez curetagem uterina. A gestação em curso era a primeira com o atual parceiro.

Encontrava-se na admissão com PA de 170 x 130 mmHg, assintomática. Estado geral regular, exame obstétrico sem anormalidades. Proteinúria de fita = 3+. Hipótese diagnóstica: **pré-eclâmpsia superposta.**

Foi realizada profilaxia anticonvulsivante com sulfato de Magnésio, aumentando-se a dose de alfametildopa para 1,5 gramas/dia, decidindo-se em reunião clínica manter conduta conservadora. Ultrassonografia em 24/06/97 mostrava feto com boa vitalidade, líquido amniótico normal, peso estimado=800 gramas, idade gestacional em torno de 25/26 semanas. Uréia = 45mg%, creatinina=0,8 mg%, ácido úrico = 6,6 mg%, plaquetas=180.000/mm³, TGO=25, TGP=30 em 24/06/97. Proteinúria 24 horas=2g/l em 26/06/97. Dopplerfluxometria das artérias uterinas e umbilical normal em 25/06/97.

Evoluiu com níveis tensionais elevados, mas obteve controle após aumento da dose de alfametildopa para 2 gramas/dia e início de pindolol 10 mg/dia, mantendo pressão arterial diastólica em torno de 90/100 mmHg.

Foi randomizada para o estudo, recebendo placebo, com início em 26/06/97, em um total de 3 doses.

Em 10/7/97 fez ultrassonografia que evidenciou oligoâmnio, índice do líquido amniótico = 4,0. Peso estimado=1120 gramas, idade gestacional=28 semanas.

Começou a apresentar deterioração da função renal com elevação das taxas de uréia e creatinina, em 10/07/97 realizou os seguintes exames: uréia=73 mg%, creatinina=1,4mg%, ácido úrico=9,0mg%. Devido ao risco materno, foi indicada interrupção da gestação. Realizada cesariana eletiva sob raquianestesia em 11/7/97. Nesse mesmo dia apresentou pico pressórico, de 220 x 130 mmHg. RN vivo do sexo feminino, pesando 1200 gramas, Apgar 8 no primeiro e 9 no quinto minuto, Capurro somático de 30 semanas. Paciente fez sulfato de magnésio por 24 horas pós-parto. Evoluiu com níveis tensionais elevados no puerpério, iniciando

hidroclorotiazida 50 mg/dia. Apresentou oligúria que reverteu com aumento da hidratação e uso de furosemida. Permaneceu internada para controle dos níveis tensionais. Em 15/07/97, ao levantar-se do leito às 9h30minutos, referiu tontura exagerada e sensação de mal-estar. Ao exame médico, encontrava-se hipotensa, com sudorese e palidez de extremidades, pulso filiforme, taquidispnéica, evoluindo rapidamente para parada cardíaca, não respondendo às manobras de reanimação. Foi constatado óbito às 10 horas do mesmo dia. Autópsia evidenciou **EMBOLIA PULMONAR MACIÇA**.

O recém-nascido evoluiu sem doença da membrana hialina, obtendo alta do berçário em 14/08/97.

CASO 2

M.J.S., 33 anos, Gesta IV Para III (A=0), admitida no IMIP em 25/05/98 no curso da 27ª semana de gestação (DUM). Encaminhada do pré-natal de outro serviço com história de hipertensão crônica até então compensada com alfametildopa 750 mg/dia, mas com elevação da PA na consulta do mesmo dia.

Antecedentes pessoais: hipertensão crônica diagnosticada há 1 ano (aproximadamente). Negava diabetes e outras doenças.

Antecedentes obstétricos: 2 partos normais a termo e 1 cesárea, primeiro parto aos 20 anos, último (cesárea) aos 28 anos, mesmo parceiro. História de "pressão alta" na última gestação, sendo submetida a cesárea no sétimo mês, com óbito neonatal no segundo dia de vida. Dois filhos vivos, em casa.

Pressão na admissão= 220 x 130 mmHg. Referia discreta epigastralgia. Labstix 3+. Exame obstétrico sem alterações. Edema acentuado de membros inferiores. Hipótese diagnóstica: **pré-eclâmpsia superposta**.

Recebeu profilaxia anticonvulsivante com sulfato de magnésio por 24 horas, sendo aumentada a dose de alfametildopa para 1,5 grama/dia. Ultrassonografia em 25/05/97 mostrava feto com boa vitalidade, líquido amniótico normal, peso estimado=900 gramas, idade gestacional em torno de 26/27 semanas. Uréia = 48mg%, creatinina=1,0 mg%, ácido úrico = 6,6 mg%, plaquetas=130.000/mm³, TGO=20, TGP=25 em 25/05/98. Proteinúria 24 horas=2g/l em 26/06/98. Dopplerfluxometria das artérias uterinas com incisura diastólica, presença de centralização da circulação fetal em 26/05/98. A proposta na reunião clínica foi de conduta conservadora.

Foi randomizada para o presente estudo e recebeu corticóide (betametasona), primeira dose em 27/05/98, fez 2 doses.

Evoluiu com controle dos níveis tensionais, assintomática, monitorização clínica e laboratorial dentro dos parâmetros da normalidade.

Em 7/6/98 fez ultrassonografia que evidenciou oligoâmnio (ILA = 5,0) e perfil biofísico fetal comprometido, sendo indicada interrupção da gestação por via alta.

Foi submetida a cesariana eletiva no mesmo dia, com RN vivo do sexo feminino, pesando 1100 gramas, idade gestacional de 29 semanas pelo método de Capurro, Apgar 7 no primeiro minuto e 8 no segundo minuto.

Durante a cesariana foi constatado sangramento aumentado em tecido celular subcutâneo, com dificuldade de hemostasia. Foi solicitado coagulograma 1 hora depois da cesárea. Plaquetas=70.000/mm³. TTPA e TS alargados, restantes provas normais. Iniciou-se transfusão de plasma fresco congelado.

Quatro horas depois da cesárea paciente evoluiu com sangramento profuso por ferida operatória e locais de venipunção, além de hemorragia genital e gengivorragia. Prosseguiu transfusão de plasma e plaquetas, fez também 2 concentrados de hemácias, porém o quadro de sangramento persistiu. Apresentou choque e parada cardíaca irreversível às 20 horas do dia 7/6/98. Diagnóstico clínico e laboratorial de Coagulação Intravascular Disseminada. A família não permitiu autópsia.

RN evoluiu sem doença da membrana hialina e sem complicações no berçário. Obteve alta em 29/06/98.