



IMPACTO DO USO DE CORTICOSTEROIDES NOS DESFECHOS GESTACIONAIS

IMPACT OF CORTICOSTEROID ADMINISTRATION ON PREGNANCY OUTCOMES

Carolina Godoy^{1*}, Cristina Marschall¹, Manoela Duarte Selbach¹, Rafaela Rossi¹, Jean Carl Silva²

RESUMO: Objetivo: Avaliar o impacto do uso de corticosteroides nos desfechos gestacionais. **Método:** Estudo de corte transversal, com 257 gestantes, com recém-nascidos de 34 semanas ou menos, que fizeram ou não ciclo de corticoide. Desfechos avaliados: ingresso em UTI neonatal (UTIneo), síndrome do desconforto respiratório (SDR), ventilação mecânica (VM), prejuízo neurológico (PN) e morte. **Resultados:** Diferiram quanto ingresso em UTI neonatal (70,8% vs 91,4% p=0,000) e necessidade de ventilação mecânica (60,5% vs 81,7% p=0,000). Não foi encontrada diferença na síndrome do desconforto respiratório (55,4% vs 64,8% p=0,129), prejuízo neurológico (3,1% vs 7,1% p=0,167) e morte neonatal (0,8% vs 3,2% p=0,211), com e sem uso de corticoide respectivamente. **Conclusão:** O corticoide teve impacto positivo na diminuição do tempo de internação em UTI neonatal e ventilação mecânica, enfatizando a importância dos corticoides para melhor evolução do prematuro.

PALAVRAS-CHAVE: Corticoides. Morbidade. Prematuridade. Síndrome do Desconforto Respiratório.

ABSTRACT: Objective: To evaluate the impact of corticosteroids on gestational outcomes. **Method:** Cross-sectional study, with 257 pregnant women, with newborns aged 34 weeks or less, who did or did not receive a corticosteroid cycle. Outcomes assessed: admission to the neonatal ICU (NICU), respiratory distress syndrome (RDS), mechanical ventilation (MV), neurological impairment (NP) and death. **Results:** They differed in admission to the NICU (70.8% vs 91.4% p=0.000) and need for mechanical ventilation (60.5% vs 81.7% p=0.000). No difference was found in respiratory distress syndrome (55.4% vs 64.8% p=0.129), neurological impairment (3.1% vs 7.1% p=0.167) and neonatal death (0.8% vs 3.2% p=0.211), with and without corticosteroid use respectively. **Conclusion:** Corticosteroids had a positive impact on reducing neonatal ICU and mechanical ventilation, emphasizing the importance of corticosteroids for a better outcome in premature babies.

KEYWORDS: Corticosteroids. Morbidity. Preterm Birth. Respiratory Distress Syndrome.

¹Graduando em Medicina pela Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brasil; ²Doutor em Ciências Médicas. Universidade da Região de Joinville (UNIVILLE), Joinville (SC), Brasil.

*Autor correspondente:
Carolina Godoy -
godoyincarolina@hotmail.com.

Recebido: 19 fev. 2024

Aceito: 29 mai. 2024

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons.



INTRODUÇÃO

A administração de corticosteroides antes do nascimento prematuro é uma das terapias pré-natais mais importantes e eficazes disponíveis para melhorar os desfechos gestacionais e o prognóstico dos recém-nascidos¹, e é utilizada para acelerar a maturidade pulmonar fetal e reduzir a incidência da síndrome do desconforto respiratório neonatal desde 1972. Esta prática é considerada o tratamento padrão e tem sido cada vez mais utilizada ao longo dos anos.²

A síndrome do desconforto respiratório (SDR) é uma complicação grave do nascimento prematuro e a principal causa de morte e incapacidade neonatal precoce. Afeta até metade dos bebês nascidos antes das 28 semanas e um terço dos bebês nascidos antes das 32 semanas.³

A insuficiência respiratória nesses bebês ocorre como resultado da deficiência de surfactante, mau desenvolvimento anatômico pulmonar e imaturidade em outros órgãos.³ O desenvolvimento pulmonar fetal pode ser dividido em cinco estágios: embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar. O pulmão aparece pela primeira vez como uma continuação do intestino primitivo, 22 a 26 dias após a concepção. Os pulmões maduros contêm mais de 40 tipos diferentes de células derivadas desse tecido inicial. Das 8 às 16 semanas de gestação, ocorre a formação progressiva das principais vias aéreas brônquicas e unidades respiratórias pulmonares associadas. Neste momento, os vasos sanguíneos pulmonares também começam a crescer paralelamente. Das 17 às 25 semanas de gestação, as vias aéreas desenvolvem-se, formando os bronquíolos terminais, que subsequentemente darão origem aos sacos terminais (alvéolos primitivos). Estas são as unidades funcionais do pulmão.⁴

É nesta fase que se inicia a interface ar-sangue: processo fundamental para uma troca de ar eficaz, e que ocorre apenas nos bronquíolos terminais. Das 28 às 35 semanas de gestação os alvéolos podem ser contados, e com o aumento da idade, tornam-se mais maduros. O volume pulmonar aumenta quatro vezes entre as 29 semanas e o termo. Ao nascer, existem em média 150 milhões de alvéolos, o que representa metade do número esperado em um adulto. Por sua vez, os alvéolos produzem surfactante. Em um recém-nascido prematuro, o baixo número alveolar provavelmente contribui para a disfunção respiratória.⁴

O pulmão fetal também amadurece bioquimicamente durante a progressão da gestação. Os corpos lamelares, responsáveis pelo armazenamento dos surfactantes, aparecem entre 22 e 24 semanas. O surfactante é uma mistura complexa de lipídios e proteínas, e sua função é manter a estabilidade durante a expiração, evitando o colapso alveolar. Bebês prematuros apresentam deficiência qualitativa e quantitativa de surfactante, o que predispõe à SDR. Com o baixo volume pulmonar associado à expiração, a tensão superficial torna-se muito alta, levando à atelectasia com subsequente shunt intrapulmonar, desequilíbrio na ventilação-perfusão e, por fim, insuficiência respiratória.⁴

Sendo assim, os estudos demonstraram que os corticosteroides antenatais, como a dexametasona intramuscular ou a betametasona, atravessam a placenta e induzem a maturação pulmonar fetal³, uma vez que essas medicações aceleram o aparecimento do surfactante pulmonar. A hipótese é que os corticosteroides atuem para desencadear a síntese do ácido ribonucleico que codifica proteínas específicas envolvidas na biossíntese de fosfolipídios ou na degradação do glicogênio.⁴

Considerando a prevalência de nascimentos prematuros e elevada necessidade de administração de corticosteroides durante a gravidez, que impactam frequentemente no desfecho gestacional, evidencia-se a importância de dados que corroborem com essa teoria. Portanto, o presente estudo tem como objetivo avaliar o impacto da administração de corticosteroides nos desfechos gestacionais.

MÉTODOS

Foi realizado um estudo de corte transversal, com uma amostra composta de puérperas da Maternidade Darcy Vargas em Joinville (SC), divididas em dois grupos conforme o uso ou não de corticoide no período pré-natal.

A pesquisa foi desenvolvida conforme os requisitos da Resolução CNS 466/2012 sendo mantidos os princípios de confidencialidade dos dados. O presente estudo foi apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e submetido à plataforma Brasil (CAAE) 58076122.1.0000.5366 com anuência da maternidade. Os pesquisadores assinaram o termo de compromisso de utilização de dados.

Os critérios de inclusão foram as puérperas de recém-nascidos com 34 semanas ou menos, que fizeram ou não ciclo completo de corticoide no período pré-natal. Foram excluídos prontuários com dados incompletos.

Os parâmetros referentes aos desfechos e os dados sociodemográficos como idade, estado marital e raça, além das informações sobre realização de pré-natal adequada, patologias associadas, uso de álcool e tabagismo foram extraídos dos registros disponíveis no prontuário da maternidade no período de 31/01 e 03/03 de 2023, assim como as características do recém-nascido e os desfechos adversos neonatais, que foram o ingresso em UTI neonatal (UTIneo), ocorrência de síndrome do desconforto respiratório (SDR), necessidade de ventilação mecânica (VM), prejuízo neurológico (PN) e morte.

Os dados computados foram analisados através do software Statistical Package for the Social Science (SPSS) versão 21.0. As variáveis quantitativas foram apresentadas através de médias e desvios-padrão e as qualitativas através de frequências absolutas e relativas. As variáveis qualitativas foram avaliadas pelo Teste qui-quadrado, quando os sujeitos foram igual ou menor a 5 utilizamos o Teste Exato de Fischer. Para as variáveis quantitativas foi realizado o Teste de Normalidade Kolmogorov-Smirnov, para aquelas com distribuição normal foi utilizado teste T de Student. Para as variáveis com distribuição não normal, foi utilizado Teste Mann-Whitney, foram considerados significativos valores p inferiores à 0,05.

RESULTADOS

No presente estudo, participaram 257 gestantes, levando em consideração os critérios de inclusão. A tabela 1 mostra as características maternas, entre elas, as patologias maternas, no qual observou-se predominantemente a doença hipertensiva específica da gravidez (DHEG), diabetes mellitus gestacional (DMG), infecção do trato urinário (ITU) e hipertensão arterial sistêmica crônica. A idade materna média predominante em ambos os grupos foi de 25 a 29 anos.

Tabela 1 – Características Maternas

	Corticoide Sim N=129	Corticoide Não N=128	P
Idade (anos)			0,650*
<20	11 (8,5%)	10 (7,8%)	
20 – 24	32 (24,6%)	31 (24,2%)	
25 – 29	36 (27,7%)	25,8%)	
30 – 34	27 (20,8%)	26 (20,3%)	
35 – 39	15 (11,5%)	20 (15,6%)	
40 – 44	6 (4,6%)	8 (6,3%)	
>40	3 (2,3%)	0	
Estado marital	0,693*		
Casada	19 (14,7%)	26 (20,3%)	
Solteira	99 (76,7%)	92 (71,9%)	
União estável	5 (3,9%)	4 (3,1%)	
Divorciada	6 (4,7%)	6 (4,7%)	
Raça	0,082*		
Branca	97 (73,8%)	110 (85,9%)	
Preta	7 (5,4%)	8 (6,3%)	
Indígena	1 (0,8%)	0	
Fez pré-natal	127 (98,4%)	126 (98,4%)	0,507*
Patol. associadas			
DMG	23 (17,7%)	31 (24,2%)	0,222*
DM prévia	4 (3,1%)	3 (2,3%)	1,000**
DHEG	28 (21,5%)	41 (32,0%)	0,068*
HAS crônica	15 (11,5%)	18 (14,1%)	0,580*
Covid	8 (6,2%)	3 (2,3%)	0,217**
ITU	40 (30,8%)	44 (34,4%)	0,596*
Uso álcool	7 (5,4%)	4 (3,1%)	0,279**
Tabagismo	18 (13,8%)	14 (10,9%)	0,302*

Fonte: Autor; *Teste Q²; **Teste exato de fisher; ***Teste de Mann Whitney

A tabela 2 expõe as características do recém-nascido, onde a idade gestacional média foi ligeiramente mais elevada nas gestantes que receberam corticoide do que nas gestantes que não receberam corticoide. Foi visto maior incidência de parto normal nas gestantes que receberam corticoide, em comparação às que não receberam. O peso médio do recém-nascido foi maior nas gestações com administração de corticoide, e menor nas gestações sem administração do corticoide. Em relação ao uso de sulfato de magnésio, foi observado um uso expressivamente maior em gestantes com corticoide do que nas gestantes sem corticoide.

Tabela 2 – Características do recém-nascido

Recém-nascido	Corticoide Sim N=129	Corticoide Não N=128	P
Idade gestacional	32,1 (±2,72)	30,9 (±2,8)	0,000***
Parto normal	79 (60,8%)	60 (46,9%)	0,017*
Peso	1982,6gr (±580)	1589,2 (±611)	0,000***
Classificação peso	0,099*		
PIG	18 (12,4%)	33 (24,0%)	
AIG	106 (82,2%)	87 (69,6%)	
GIG	5 (3,9%)	5 (4,0%)	
Malformação	1 (0,8%)	3 (2,3%)	0,370***
Sulfato de magnésio	77 (60,6%)	10 (7,7%)	0,000*

Fonte: Autor; *Teste Q²; **Teste exato de fisher; ***Teste de Mann Whitney.

A tabela 3 mostra os desfechos neonatais nos dois grupos estudados, com e sem uso de corticoide durante a gestação. Observou-se que a taxa de internação em UTI neonatal foi significativamente maior no grupo em que não houve administração de corticoides. Além disso, no grupo sem corticoide, foi observado uma maior taxa de necessidade de ventilação mecânica nos recém-nascidos em comparação com o grupo com corticoide. A respeito da taxa de SDR, prejuízo neurológico e morte neonatal, não houve significância estatística, não sendo possível comparar esses fatores no presente estudo.

Tabela 3 – Desfechos adversos neonatais

	Corticoide Sim N=129	Corticoide Não N=128	P
UTIneo	92 (71,3%)	117 (91,4%)	0,000*
SDR	72 (55,4%)	83 (64,8%)	0,129*
Ventilação mecânica	78 (60,5%)	103 (81,7%)	0,000*
Prejuízo neurológico	4 (3,1%)	9 (7,1%)	0,167**
Morte	1 (0,8%)	4 (3,2%)	0,211**

Fonte: Autor; *Teste Q²; **Teste exato de fisher; ***Teste de Mann Whitney.

DISCUSSÃO

A administração de corticoides durante a gestação se mostrou ferramenta importante no cuidado e no desenvolvimento adequado do prematuro. O corticoide desempenha um papel fundamental no desenvolvimento intrauterino, principalmente ao se aproximar do final da gestação, onde atua no desenvolvimento de órgãos e tecidos que permitem que o recém-nascido consiga sobreviver a vida extrauterina¹⁰, sendo o pulmão um dos órgãos mais importantes para sobrevivência imediata.¹¹ Em consoante, os resultados exibidos no presente estudo salientam que o uso de corticoides em recém-

nascidos prematuros reduz o risco de internação em UTI neonatal. Isso ocorre provavelmente por diminuírem complicações respiratórias, uma vez que a terapia com corticoides promove a maturação do pulmão fetal, sendo regulada através da secreção de cortisol.¹⁴ Seu mecanismo envolve a liberação ou elevação de surfactante, além de promover uma absorção acelerada do líquido pelos pulmões.¹³

O estudo também evidenciou uma menor necessidade de ventilação mecânica em recém-nascidos com uso de corticoide. Tal hipótese é consistente com Diretrizes do Consenso Europeu sobre o Tratamento da Síndrome do Desconforto Respiratório de 2019, no qual relata que a administração de corticoides até a 34ª semana de gestação em gestações gemelares diminuiu cerca de 50% da necessidade do uso de ventilação mecânica.⁸ Além disso, a administração de corticoides pode, por vezes, evitar a intubação⁸, sendo um fator positivo na recuperação do prematuro.

O estudo não obteve relevância estatística na comparação entre ocorrência de SDR no grupo com e sem uso de corticoide. No entanto, torna-se necessário mais estudos para investigar se o uso do corticoide previne as formas graves da doença, uma vez que a fisiopatologia da SDR envolve imaturidade pulmonar e deficiência de produção de surfactante endógeno.⁹ Sabe-se que a terapia com corticoides se baseia no fato de que prematuros não obtiveram a exposição adequada aos corticoides endógenos para maturação dos órgãos.¹⁴ Dessa forma, sua administração exógena tem como função mimetizar o aumento de corticoide endógeno, que ocorreria naturalmente em uma gestação a termo, de modo a preparar o feto para vida extrauterina.¹²

O presente estudo não encontrou associações estatisticamente significativas entre o não uso do corticoide com algum prejuízo neurológico. Em contrapartida, alguns estudos observaram um impacto positivo no desenvolvimento neurológico de lactentes com o uso de corticoides durante a gestação^{13,15}, sendo, portanto, necessário uma maior investigação acerca dessa hipótese.

Não foram encontrados resultados estatisticamente significativos quando comparado morte neonatal com o uso ou não do corticoide. Tal razão se deve provavelmente ao pequeno grupo de amostra para uma efetiva comparação desse fator.

Os corticosteroides são medicamentos acessíveis, fáceis de se administrar e eficazes no período gestacional. Seus benefícios incluem o desenvolvimento pulmonar intrauterino, a redução de complicações respiratórias diminuindo a necessidade de ventilação mecânica no recém-nascido, bem como impacto positivo na morbimortalidade neonatal. Seu uso pode gerar efeitos benéficos no sistema econômico e no sistema de saúde de forma global. Por fim, são necessários mais estudos para investigar os efeitos dos corticosteroides, abrangendo sua influência nas mudanças de crescimento, no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e no desenvolvimento neuropsicomotor.

CONCLUSÃO

O vigente estudo evidenciou piores desfechos neonatais quando não houve administração de corticoide durante a gestação, enfatizando a importância desse medicamento na prevenção de morbidade em prematuros. Seu uso correto e bem indicado melhora o suporte respiratório, bem como auxilia no desenvolvimento adequado do recém-nascido prematuro. Seu benefício é comprovado, porém mais estudos para corroborar seus efeitos no feto, como desenvolvimento neurológico, são fundamentais para aumentar a segurança do seu uso na prática, bem como assegurar os profissionais da área que sua administração é indicada. Também deve ser notado que foram encontradas algumas limitações neste estudo, tal qual pequeno número amostral final, devido aos critérios de inclusão e exclusão da pesquisa.

REFERÊNCIAS

1. El-Sayed YY, Borders AEB, Gyamfi-Bannerman C. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. *Obstetrics & Gynecology*. 2017 Aug;130(2):e102–9. doi: 10.1097/aog.0000000000002237
2. Tsai HJ, Wallace BI, Waljee AK, Hong X, Chang SM, Tsai YF, et al. Association between antenatal corticosteroid treatment and severe adverse events in pregnant women. *BMC medicine* [Internet]. 2023 Oct 31 [cited 2023 Dec 8];21(1):413. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37907932/> doi: 10.1186/s12916-023-03125-w
3. Saito K, Nishimura E, Ota E, Namba F, Toshiyuki Swa, Ramson J, et al. Antenatal corticosteroids in specific groups at risk of preterm birth: a systematic review. *BMJ Open*. 2023 Sep 1;13(9):e065070–0. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065070
4. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2017 Mar 21;3(3). Available from: https://www.cochrane.org/CD004454/PREG_antenatal-corticosteroids-accelerating-fetal-lung-maturation-women-risk-preterm-birth doi: 10.1002/14651858.cd004454.pub3
5. Kimpton J, Sammut A, Cox DJ. Antenatal corticosteroids and longer term outcomes. *The BMJ*. 2023 Aug 2;p1722–2. doi: 10.1136/bmj.p1722
6. Ninan K, Gojic A, Wang Y, Asztalos EV, Beltempo M, Murphy KE, et al. The proportions of term or late preterm births after exposure to early antenatal corticosteroids, and outcomes: systematic review and meta-analysis of 1.6 million infants. *BMJ* [Internet]. 2023 Aug 2;382:e076035. Available from: <https://www.bmj.com/content/382/bmj-2023-076035>. doi: 10.1136/bmj-2023-076035
7. Puia-Dumitrescu M, Wood TR, Comstock BA, Law JB, German K, Perez KM, et al. Dexamethasone, Prednisolone, and Methylprednisolone Use and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants. *JAMA Network Open* [Internet]. 2022 Mar 11 [cited 2022 Sep 30];5(3):e221947–7. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2789922>. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.1947
8. Daskalakis G, Vasilios Pergialiotis, Magnus Domellöf, Ehrhardt H, Di C, Esin Koç, et al. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2023 Jan 23;36(1). doi: 10.1080/14767058.2022.2160628
9. Morhart P, Gartner J, Weiss C, Stumpee FM, Dammer U, Faschingbauer F, et al. Influence of Timing of Antenatal Corticosteroid Administration on Morbidity of Preterm Neonates. *In Vivo* [Internet]. 2022 Jul 3 [cited 2023 Nov 16];36(4):1777–84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9301426/>. doi: 10.21873/invivo.12891
10. Agnew EJ, Ivy JR, Stock SJ, Chapman KE. Glucocorticoids, antenatal corticosteroid therapy and fetal heart maturation. *Journal of Molecular Endocrinology* [Internet]. 2018 Jul;61(1):R61–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5976079/>. doi: 10.1530/jme-18-0077

11. Cole TJ, Short KL, Hooper SB. The science of steroids. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2020 Dec 18];24(3):170–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147162/>. doi: 10.1016/j.siny.2019.05.005
12. Thevathasan I, Said J. Controversies in Antenatal Corticosteroid Treatment. *Prenatal Diagnosis*. 2020 Feb 10;40(9). doi: 10.1002/pd.5664
13. Dehaene I. Updating the balance between benefits and harms of antenatal corticosteroids requires appropriate causal inference. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2023 Feb;229(1). doi: 10.1016/j.ajog.2023.02.004
14. Almeida FT de, Oliveira RD. Uso de corticosteroides em trabalho de parto prematuro: uma revisão de literatura. *dspaceuniceplac.edu.br* [Internet]. 2021 Nov 9; Available from: <https://dspace.uniceplac.edu.br/handle/123456789/1406>
15. Cartwright RD, Crowther CA, Anderson PJ, Harding JE, Doyle LW, McKinlay CJD. Association of Fetal Growth Restriction With Neurocognitive Function After Repeated Antenatal Betamethasone Treatment vs Placebo: Secondary Analysis of the ACTORDS Randomized Clinical Trial. *JAMA network open* [Internet]. 2019 Feb 1;2(2):e187636. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30707225/>. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.7636p