

# Promoção da maturidade pulmonar

- 1 Introdução
- 2 Benefícios da administração pré-natal de corticosteróides
  - 2.1 Síndrome de angústia respiratória
  - 2.2 Outras causas de morbidade e mortalidade neonatais
- 3 Potenciais riscos da administração pré-natal de corticosteróides
  - 3.1 Riscos para a mãe
  - 3.2 Riscos para o bebê
- 4 Administração pré-natal de corticosteróides em situações especiais
  - 4.1 Doença hipertensiva
  - 4.2 Restrição ao crescimento intra-uterino
  - 4.3 Diabetes mellitus
  - 4.4 Isoimunização por fator Rh
- 5 Outros agentes que promovem a maturidade pulmonar
  - 5.1 Ambroxol
  - 5.2 Hormônio de liberação da tireotrofina
- 6 Conclusões

## 1 Introdução

A síndrome de angústia respiratória é a complicação mais comum do parto pré-termo, afetando mais de 50% dos bebês nascidos antes de 32 semanas de gestação. Ainda é uma causa importante de mortalidade e morbidade grave em lactentes pré-termo.

Vários agentes podem estimular a maturação pulmonar fetal e assim reduzir o risco de síndrome de angústia respiratória no recém-nascido. Apenas três desses agentes foram avaliados em estudos controlados: corticosteróides, ambroxol e hormônio de liberação da tireotrofina (TRH), administrados em associação com corticosteróides. Desses, os corticosteróides e o TRH associado a corticosteróides foram avaliados completamente, e somente os corticosteróides pré-natais são benéficos.

## 2 Benefícios da administração pré-natal de corticosteróides

### 2.1 Síndrome de angústia respiratória

A administração pré-natal de corticosteróides que atravessam a placenta e passam para o feto causa diminuição clini-

camente importante e estatisticamente significativa do risco de síndrome de angústia respiratória. Tanto a betametasona (24 mg) quanto a dexametasona (24 mg) estão associadas a uma redução importante e estatisticamente significativa de síndrome de angústia respiratória. A redução do risco é de aproximadamente 40-60%. A hidrocortisona foi avaliada somente em alguns estudos pequenos, sem capacidade suficiente para demonstrar um efeito estatisticamente significativo.

O benefício máximo é observado nos bebês nascidos mais de 24 horas e menos de 7 dias após o início da medicação. As reduções na incidência de angústia respiratória observadas em bebês nascidos fora do período ideal não alcançam significado estatístico nos estudos realizados, embora a tendência sugira um benefício.

Não foi demonstrado efeito benéfico nos estudos de bebês nascidos mais de 7 dias após o primeiro curso de esteróides pré-natais. Por causa disso, tornou-se prática comum administrar corticosteróides a intervalos semanais no período pré-natal a mulheres que ainda não deram à luz e que correm risco de parto pré-termo. Ainda não se sabe se os esteróides pré-natais devem ou não ser repetidos, se a mulher ainda não tiver dado à luz e correr risco de parto pré-termo 7 dias ou mais após um curso inicial, e essa questão está sendo avaliada atualmente por estudos randomizados (ver também Seção 3.2).

A administração de corticosteróides a lactentes nascidos com menos de 28 semanas de gestação causou reduções do risco de angústia respiratória semelhantes àquelas observadas nos bebês pré-termo como um todo, embora os números disponíveis para análise não fossem suficientes para demonstrar significado estatístico. A angústia respiratória é rara em bebês nascidos após 34 semanas de gestação, de forma que os efeitos benéficos serão menores em termos absolutos, mas a redução relativa do risco é semelhante àquela encontrada em menores idades gestacionais. O sexo do bebê não modifica os efeitos da administração pré-natal de corticosteróides.

### 2.2 Outras causas de morbidade e mortalidade neonatais

Um importante benefício secundário dos corticosteróides é a redução da duração e do custo da internação hospitalar

neonatal. A necessidade de surfactante é reduzida. Os corticosteróides reduzem o risco, não apenas de morbidade respiratória, mas também de outras formas graves de morbidade neonatal. O risco de hemorragia periventricular é menor que a metade do risco observado sem o uso de corticosteróides. Esse efeito provavelmente está relacionado à redução do risco de angústia respiratória, embora também possa refletir um efeito dos corticosteróides sobre a rede vascular periventricular. Não foram observados efeitos estatisticamente significativos sobre o risco de enterocolite necrotizante ou de doença pulmonar crônica.

As acentuadas reduções do risco de síndrome de angústia respiratória e hemorragia periventricular são refletidas em uma diminuição significativa do risco de mortalidade neonatal precoce. Como não há aumento concomitante do risco de morte fetal com o uso de corticosteróides, isso representa uma diminuição da mortalidade perinatal geral.

### 3 Potenciais riscos da administração pré-natal de corticosteróides

#### 3.1 Riscos para a mãe

Foram descritos casos de edema pulmonar em gestantes tratadas com associação de corticosteróides e inibidores do trabalho de parto. É difícil estimar a magnitude desse risco ou diferenciar os efeitos separados dos corticosteróides e dos inibidores do trabalho de parto.

A infecção é outro possível risco da administração pré-natal de corticosteróides. Não há aumento global da infecção materna, embora haja aumento da infecção em mulheres com ruptura das membranas há mais de 24 horas antes do parto.

Outros efeitos farmacológicos da administração de corticosteróides em adultos estão relacionados ao tratamento prolongado, e oferecem poucos motivos para preocupação quando se usa apenas um curso de corticosteróides pré-natais por um período de 24-48 horas para promover a maturação fetal.

#### 3.2 Riscos para o bebê

Teoricamente, os efeitos imunossupressores do tratamento com corticosteróides poderiam resultar em aumento da susceptibilidade à infecção ou em retardo do seu reconhecimento. Essa questão é alvo de grande atenção, principalmente em gestações complicadas por ruptura de membranas antes do trabalho de parto. Os dados dos estudos não mostram indícios de que a corticoterapia aumente o risco de infecção fetal ou neonatal global ou em casos de ruptura de membranas pré-termo antes do trabalho de parto.

Um feto pode ser exposto a corticosteróides durante a gravidez se a mãe estiver recebendo esteróides por período prolongado para tratamento de colite ulcerativa, asma, artrite reumatóide ou outros distúrbios. Uma revisão da literatura não mostra aumento muito acima da expectativa de quaisquer resultados adversos.

As indicações mais fidedignas sobre os efeitos a longo prazo de um único curso de corticoterapia pré-natal provêm do acompanhamento de crianças cujas mães foram tratadas nos estudos randomizados. Nenhum dos estudos indica que a corticoterapia pré-natal afeta o crescimento físico, o crescimento pulmonar ou o desenvolvimento. Devido à reduzida taxa de mortalidade neonatal em bebês tratados com corticosteróides, os sobreviventes dos grupos tratados com corticosteróides tiveram uma menor idade gestacional média ao nascimento que os sobreviventes do grupo de controle. Apesar disso, os indícios disponíveis sugerem que os corticosteróides pré-natais podem proteger contra as seqüelas neurológicas a longo prazo de hemiparesia, diplegia e quadriplegia. Isso é plausível à luz das complicações algumas vezes associadas à angústia respiratória e a seu tratamento.

Não existem dados controlados sobre o risco da repetição de um curso de corticosteróides pré-natal para o bebê, embora dados mal controlados sugiram uma redução do peso ao nascimento. Estudos com animais sugeriram outras questões, como um efeito sobre as supra-renais fetais, e advertiram imediatamente contra o uso pré-natal repetido de corticosteróides até que estejam disponíveis os resultados dos estudos.

### 4 Administração pré-natal de corticosteróides em situações especiais

O parto pré-termo eletivo difere do parto pré-termo espontâneo em pelo menos quatro pontos principais. Primeiro, o momento ideal do parto pré-termo eletivo pode ser controlado, assegurando assim a espera necessária para se obter máximo benefício da administração de corticosteróides. Segundo, a cesariana, que predispõe à angústia respiratória, é uma forma comum de parto nesse grupo de bebês. Terceiro, o parto pré-termo eletivo geralmente ocorre na gestação um pouco mais avançada que o parto pré-termo espontâneo, de forma que o risco absoluto de angústia respiratória geralmente é menor. Por fim, o parto pré-termo eletivo frequentemente é realizado em distúrbios como diabetes, nos quais a administração de corticosteróides pode ter efeitos indesejados.

#### 4.1 Doença hipertensiva

Os distúrbios hipertensivos na gravidez constituem uma das principais indicações de parto pré-termo eletivo. A preocupação inicial com o uso de esteróides em mulheres com pré-eclâmpsia era baseada no aumento estatisticamente significativo do risco de morte fetal associado ao uso de corticosteróides nas 90 mulheres com pré-eclâmpsia avaliadas no primeiro estudo descrito. Esse achado inicial não foi baseado em uma hipótese plausível, e foi proveniente de uma análise de subgrupo. Todas as 12 mortes ocorreram em mulheres com proteinúria acima de 2 gramas por dia durante mais de 14 dias, uma gravidade de doença que não foi constatada em nenhuma das mulheres tratadas com placebo. Não houve mortes fetais em número semelhante nas mulheres hipertensas nos outros três estudos sobre os quais havia dados para avaliar essa questão. Um efeito adverso dos corticosteróides observado regularmente teria causado aumento da incidência global de natimortos, mas isso não ocorreu. Assim, não há boa razão para negar às mulheres com pré-eclâmpsia os benefícios do tratamento com esteróides.

Mesmo na ausência de qualquer efeito adverso dos corticosteróides em mulheres com pré-eclâmpsia, o clínico pode enfrentar os possíveis riscos de adiar o parto pelas poucas horas necessárias para que haja um efeito útil da administração de corticosteróides. Em alguns casos essa espera pode representar um risco inaceitavelmente alto de complicações, como eclâmpsia ou hemorragia cerebral na mãe. O parto não deve ser adiado à custa da saúde materna, mas até mesmo um curso incompleto de esteróides pode ajudar o feto.

#### 4.2 Restrição ao crescimento intra-uterino

A restrição ao crescimento intra-uterino, como a doença hipertensiva na gravidez, é uma indicação comum de parto pré-termo eletivo. Além disso, os dois distúrbios frequentemente coexistem. Os pulmões de fetos com restrição ao crescimento na ausência de hipertensão materna podem apresentar maturação acelerada, mas a administração de corticosteróides ainda poderia ser benéfica.

Uma possível desvantagem da corticoterapia pré-natal na vigência de restrição ao crescimento intra-uterino é o risco de hipoglicemia neonatal, que é uma complicação importante em lactentes com restrição ao crescimento. Embora um estudo tenha descrito mais casos de hipoglicemia neonatal em fetos tratados com corticosteróides do que em controles, sem informações de outros estudos é difícil saber se isso representa mais do que uma diferença ocasional.

#### 4.3 Diabetes mellitus

O diabetes mellitus materno pode predispor ao desenvolvimento de síndrome de angústia respiratória. Os resultados dos

estudos randomizados não esclarecem se o uso de corticosteróides é ou não benéfico para mulheres diabéticas que dão à luz pré-termo, pois apenas 35 dessas mulheres foram incluídas nos estudos. Não há dados suficientes para permitir uma recomendação baseada em evidências.

Embora a eficácia dos corticosteróides pré-natais em mulheres com gestações complicadas por diabetes mellitus seja desconhecida, os potenciais efeitos colaterais devem ser motivo de preocupação. O hiperinsulinismo fetal pode ou não causar resistência ao cortisol no pulmão fetal. A administração de corticosteróides causa resistência à insulina no diabético. A perda de controle do diabetes é esperada com as doses de corticosteróides administradas para promover a maturação pulmonar fetal. Portanto, a corticoterapia pré-natal na mulher diabética exigiria supervisão excepcionalmente rigorosa, possivelmente com insulina intravenosa contínua e dosagem freqüente da glicose sanguínea. A incapacidade de manter o controle do diabetes materno pode resultar em cetoadicose, que tem uma elevada taxa de mortalidade perinatal, ou em um estado de hiperinsulinismo fetal, o que pode aumentar a probabilidade de ausência de resposta à corticoterapia. A administração de corticosteróides, se usada em todas as mulheres diabéticas, deve ser acompanhada por grande cautela, pois não há certeza de que cause mais benefícios do que danos.

#### 4.4 Isoimunização por fator Rh

O parto pré-termo eletivo tem um papel importante no tratamento da isoimunização por fator Rh. Ao contrário de outros distúrbios associados ao estresse intra-uterino crônico, não se acredita que a doença isoimunização por fator Rh cause aceleração da maturação pulmonar. Embora haja uma tendência à redução da mortalidade perinatal e da incidência de síndrome de angústia respiratória em lactentes tratados com esteróides em comparação com controles, os números descritos nos estudos são pequenos demais para se fazerem quaisquer estimativas seguras dos efeitos prováveis. Entretanto, não há contra-indicações específicas à administração de corticosteróides em mulheres com isoimunização por fator Rh.

### 5 Outros agentes que promovem a maturidade pulmonar

#### 5.1 Ambroxol

O tratamento pré-natal com ambroxol em comparação com placebo mostra uma tendência a reduzir o risco de síndrome de angústia respiratória, mas os resultados não são estatisticamente significativos. As comparações diretas entre



ambroxol e corticosteróides não mostram diferenças claras em relação ao efeito, embora houvesse falhas metodológicas nos estudos que examinaram esse aspecto. A principal vantagem do ambroxol é o período de 5 dias necessário para concluir o tratamento. Como os indícios em favor dos corticosteróides pré-natais no caso de previsão de parto pré-termo são muito fortes, eles ainda são a estratégia de escolha para profilaxia.

### 5.2 Hormônio de liberação da tireotrofina

A administração pré-natal de hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) além dos corticosteróides, antes do parto muito pré-termo, não reduz os riscos de síndrome de angústia respiratória ou de doença pulmonar crônica, e está associada a aumento do risco de efeitos colaterais maternos de náusea, vômito, tonteira e elevação da pressão de pulso e arterial.

A revisão sistemática de estudos randomizados disponível mostra não apenas não haver benefício, mas aumento do risco de síndrome de angústia respiratória, necessidade de ventilação e morte ou necessidade de oxigênio por volta do 28.º dia após o nascimento em bebês expostos à TRH pré-natal que nascem depois de 10 dias ou mais. Em vista disso, não se pode recomendar o TRH pré-natal.

## 6 Conclusões

O tratamento pré-natal com 24 mg de betametasona ou 24 mg de dexametasona, para a maturação pulmonar, está associado a uma redução significativa do risco de síndrome de angústia respiratória em lactentes pré-termo. Essa redução independe do sexo, e aplica-se a bebês nascidos em todas as idades gestacionais em que pode haver síndrome de angústia respiratória. É acompanhada por reduções do risco de hemorragia periventricular, menor taxa de mortalidade neonatal e redução do custo e da duração da assistência neonatal.

Esses benefícios são atingidos sem qualquer aumento detectável do risco de infecção materna, fetal ou neonatal. Embora a incidência de infecção materna esteja aumentada em

mulheres com ruptura das membranas por mais de 24 horas antes do parto, a administração pré-natal de corticosteróides não aumenta o risco de natimortos.

Devem ser envidados todos os esforços para tratar mulheres com corticosteróides antes do parto pré-termo, seja em virtude de trabalho de parto pré-termo ou de parto pré-termo eletivo planejado. A única exceção possível é a das mulheres com diabetes. O tratamento deve começar no momento da apresentação de mulheres com quaisquer sinais ou sintomas sugestivos de início de trabalho de parto pré-termo ou indicar uma possível necessidade de parto pré-termo eletivo no futuro próximo. O tratamento não deve ser interrompido quando o parto parece iminente. Não há dados controlados para recomendar ou refutar o uso disseminado de doses repetidas de corticosteróides no período pré-natal nas mulheres que continuam sob risco de parto pré-termo mas que não deram à luz após o curso inicial. Até que sejam divulgados os resultados dos estudos em curso atualmente, devem ser evitadas doses múltiplas de corticosteróides pré-natais.

O TRH não deve ser usado para a promoção da maturação pulmonar.

### Fontes

*Effective care in pregnancy and childbirth*

**Crowley, P.** Promoting pulmonary maturity.

*Biblioteca Cochrane*

**Crowley, P.** Prophylactic corticosteroids for preterm delivery.

**Crowther, C.A., Alfirevic, Z. and Haslam, R.** Prenatal thyrotropin-releasing hormone (TRH) for preterm birth.

*Revisões pré-Cochrane*

**Crowley, P.** Ambroxol vs placebo prior to preterm delivery. Review no. 03276.

Ambroxol vs betamethasone prior to preterm delivery. Review no. 03852.

Ambroxol vs intralipid prior to preterm delivery. Review no. 03853.

Corticosteroids + induction of labour after PROM preterm. Review no. 06871.

Corticosteroids prior to preterm delivery. Review no. 02955.