LUCIANA CARLA LONGO E PEREIRA

**Ciclo único de betametasona para
maturação pulmonar fetal em casos
com diástole zero ou reversa:
impacto em resultados pós-natais**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Doutorado em Ciências**

Área de Concentração: Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco

**São Paulo
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Longo e Pereira, Luciana Carla

Ciclo único de betametasona para maturação pulmonar fetal em gestações com diástole zero ou reversa : impacto em resultados pós-natais / Luciana Carla Longo e Pereira. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstetrícia e Ginecologia.
Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Ultra-sonografia doppler 2.Árterias umbilicais 3.Diástole
4.Betametasona 5.Corticosteróides 6.Recém-nascido 7.Prematuro 8.Maturidade
dos órgãos fetais 9.Mortalidade

USP/FM/SBD-275/07

**“Vá até onde puder ver;
quando lá chegar poderá ver ainda mais longe.”**

Goethe
1749-1832

Este trabalho é dedicado a:

Marilena, minha mãe e minha luz,
cuja firmeza de Caráter, Honestidade,
Perseverança e Coragem me são
exemplos constantes e respondem
por toda a minha formação. Sua
presença ilumina a Vida.

Amélia (*in memoriam*) e **Luciano**,
meu avós e meus anjos, cujo Amor,
Generosidade e Apoio incondicionais
alimentam minha alma. Sua
existência é o maior presente de
Deus.

Pedro, alma minha, esposo e anjo,
companheiro maravilhoso,
ser humano especial,
que me faz acreditar que o Amor existe

Ana Cristina,
Christiane,
Rita
Tita e
Vilma,
minhas amigas-irmãs,
que cuidam de mim e
me dão força e alegria,
sem as quais não sei viver

Felizes os que têm a certeza de possuir mais de um anjo-da-guarda.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, digníssimo Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo estímulo à minha formação profissional e por mais uma oportunidade concedida, para a realização deste trabalho, a minha renovada e eterna gratidão.

À Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, pela confiança em mim depositada, pela competência, apoio e disponibilidade constantes na orientação desta tese e pela amizade sincera de sempre, o meu agradecimento e a minha enorme admiração.

Ao Prof. Dr. Seizo Miyadahira, meu eterno professor, pela compreensão, ensinamentos enriquecedores, generosidade ímpar e amizade verdadeira, o meu imenso reconhecimento.

Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs, pela colaboração, disponibilidade e paciência, incomparáveis e decisivas para a realização deste estudo, o meu agradecimento.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Pedro Paulo Pereira, cuja participação e apoio em todas as etapas, sempre com interesse, disponibilidade, empenho e competência, tornou possível a realização deste trabalho.

À Dra. Sâmia Kiara de Albuquerque Alves e ao Dr. Alexandre Nozaki, colegas da Pós-Graduação e amigos prestativos, pela imensa cooperação e paciência no andamento deste estudo.

Às Dras. Claudia de Oliveira, Cristiane Ortigosa, Érica Raddes, Rita Alam Machado e Verbênia Nunes Costa, colegas da Pós-Graduação e amigas queridas, que colaboraram de diversas maneiras neste trabalho e sempre me fizeram ter uma família na Instituição.

Ao Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar, ao Dr. Eduardo Sergio Valério Borges da Fonseca e ao Dr. Rodrigo Ruano, pela valiosa apreciação desta pesquisa quando apresentado para Qualificação.

À Dra. Andréia de Fátima Nascimento, médica e estatística competente, cujo interesse pelo trabalho e dedicação na análise dos dados foram fundamentais.

À Sra. Elenir Ribeiro Maldini e ao Sr. Amadeu Santos, pelo auxílio essencial na obtenção dos prontuários médicos para o estudo.

Ao Dr. Felipe Silva Fittipaldi, médico-preceptor, pela ajuda generosa de múltiplas formas.

À Sra. Inêz Muras Fuentes Jazra, secretária da Pós-Graduação, pelo auxílio, apoio, incentivo e amizade oferecidos.

Ao Sr. Alan Garcia da Silva, pela competência, disponibilidade e presteza na área de Informática.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo suporte financeiro.

SUMÁRIO

Página

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	08
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	10
4. MÉTODOS.....	37
5. RESULTADOS.....	58
6. DISCUSSÃO.....	79
7. CONCLUSÕES.....	102
8. REFERÊNCIAS	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CPAP *continuous positive airway pressure*

DBP displasia broncopulmonar

DMH doença das membranas hialinas

DR diástole reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais

Dra. doutora

DV ducto venoso

DZ diástole zero à dopplervelocimetria das artérias umbilicais

ECN enterocolite necrosante

et al. e outros

HCFMUSP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HIC hemorragia intracraniana

IG idade(s) gestacional(is)

IOT intubação orotraqueal

IPV índice de pulsatilidade para veias

NIH *National Institutes of Health*

PCA persistência do canal arterial

Profa. professora

PT pré-termo

RN recém-nascido(s)

RNPT recém-nascido(s) pré-termo

ROP retinopatia da prematuridade

UTI unidade de terapia intensiva

RESUMO

LONGO E PEREIRA, L.C. **Ciclo único de betametasona para maturação pulmonar fetal em estações com diástole zero ou reversa: impacto em resultados pós-natais**[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 120p.

Para investigar o impacto em resultados pós-natais do uso de ciclo único de betametasona para maturação pulmonar em gestações (únicas, sem malformações fetais ou neonatais) com diástole zero ou diástole reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais, foi conduzido estudo de coorte histórico com 62 recém-nascidos entre 26 e 34 semanas. Desses, 31 tinham uso antenatal do corticóide (nascidos entre maio de 2004 e julho de 2006) e 31 controles sem o uso da droga (nascidos entre janeiro de 2000 a março de 2004), pareados individualmente segundo índice de pulsatilidade para veias do ducto venoso (até 1,0 ou entre 1,01 e 1,50), idade gestacional ao nascimento (variação máxima de seis dias) e peso ao nascimento (variação máxima de 10%). Avaliaram-se: índice de Apgar de primeiro e quinto minutos, internação em unidade de terapia intensiva, uso de suporte respiratório (intubação orotraqueal, pressão positiva contínua nas vias aéreas, suplemento de oxigênio), tempo de internação, sobrevida, ocorrência de óbito (e causa principal), além da ocorrência de complicações (doença das membranas hialinas, displasia broncopulmonar, hemorragia intracraniana, retinopatia da prematuridade, persistência de canal arterial, enterocolite necrosante, sepse precoce e tardia). Fez-se análise estatística para os pares de recém-nascidos dos dois grupos, baseada na razão de pares discordantes e utilizaram-se os testes: t de Student para amostras pareadas, qui-quadrado de McNemar, de simetria assintótica, de Wilcoxon, de *log-rank*. No caso dos desfechos em que o uso de betametasona apresentou associação com ocorrência significativamente menor de complicações, foi calculado o número necessário para tratar para evitar o desfecho em um recém-nascido. Adotou-se significância de 5%. A média de idade gestacional foi de 29,4 semanas e, de peso, 794,2gramas. Os recém-nascidos cujas mães receberam betametasona apresentaram melhores índices de Apgar de primeiro minuto ($p<0,001$), uso de menos doses de surfactante exógeno ($p=0,007$), redução da frequência de displasia broncopulmonar ($p=0,02$), persistência do canal arterial ($p=0,002$) e óbitos ($p=0,008$). As causas principais de óbito mais frequentes foram hemorragia pulmonar e sepse, responsáveis por 64,5% do total dos óbitos. O número necessário para tratar relacionado à displasia broncopulmonar foi 3,2; à persistência do canal arterial, 2,4 e, ao óbito, de 2,8. O risco de óbito dos RN com uso antenatal de betametasona foi 60% menor do que aqueles sem essa terapia. A corticoterapia antenatal relacionou-se, de forma significativa, a melhores condições ao nascimento (com redução da frequência de índices de Apgar de primeiro minuto inferiores a três); menos morbidade pós-natal (com uso de menor número de doses de surfactante exógeno, redução da ocorrência de displasia broncopulmonar e de persistência do canal arterial) e menor mortalidade.

Descritores: 1.Ultra-sonografia doppler 2.Artérias umbilicais 3.Diástole 4.Betametasona 5.Corticosteróides 6.Recém-nascido 7.Prematuro 8.Maturidade dos órgãos fetais 9.Mortalidade.

SUMMARY

LONGO E PEREIRA, L.C. **Single course of antenatal betamethasone therapy for the acceleration of fetal lung maturation in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries: impact on postnatal outcomes**[thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 120p.

A retrospective cohort study of 62 pregnancies with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical arteries was conducted in order to investigate the impact on postnatal outcome of a single course of antenatal betamethasone therapy for the acceleration of fetal lung maturation. Sixty-two singleton pregnancies, without fetal or neonatal anomalies, delivered during the period of January 2000 and July 2006 with a gestational age ranging from 26 to 34 weeks were included. The study included 31 newborns with the antenatal corticosteroid therapy and 31 nontreated, matched individually according to gestational age (within about six days), birth weight (within about 10%) and value of pulsatility index for veins in the ductus venosus (maximum of 1,0 or between 1,01 and 1,50). The outcomes assessed were: 1- and 5-minute Apgar scores, referral to the neonatal intensive care unit, need of tracheal intubation, use of continuous positive airway pressure, use of oxygen therapy, length of hospital stay, survival, in-hospital mortality (and main cause), use of surfactant, number of surfactant doses, and the occurrence of hyaline membrane disease, bronchopulmonary dysplasia, intracranial hemorrhage, retinopathy of prematurity, patent *ductus arteriosus*, necrotizing enterocolitis, early-onset and late-onset neonatal sepsis. Data from each matched-pair of infants were analyzed in terms of its discordance by the use of these tests: Student's t test for matched-pairs, McNemar's chi-square test, symmetry test, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test, log-rank test. Numbers needed to treat in the case of beneficial effect were calculated for each outcome. A significance level of 5% was adopted for all tests. Mean of gestational age and birth weight were 29,4 weeks and 794,4grams. Infants whose mothers received antenatal betamethasone therapy had better 1-minute Apgar scores ($p<0,001$), use of fewer surfactant doses ($p=0,007$), reduction of the occurrence of bronchopulmonary dysplasia ($p=0,02$), patent ductus arteriosus ($p=0,002$) and in-hospital deaths ($p=0,008$). Pulmonary hemorrhage and sepsis were the two main causes of deaths (64,5% of the total of deaths). Number needed to treat related to bronchopulmonary dysplasia was 3,2; to patent ductus arteriosus was 2,4 and to in-hospital death was 2,8. The risk of death decreased of 60% by the use of antenatal steroid. Antenatal betamethasone therapy was significantly related to better birth conditions (reduction of 1-minute Apgar scores < 3), less morbidity (fewer surfactant doses and reduction on the occurrence of bronchopulmonary dysplasia and patent ductus arteriosus) and lower in-hospital mortality.

Descriptors: 1.Doppler ultrasonography 2.Umbilical arteries 3.Diastole 4.Betamethasone 5.Adrenal cortex hormones 6.Newborn 7.Prematurity 8.Fetal organ maturity 9.Mortality.

INTRODUÇÃO

1

Nas gestações de baixo risco, verifica-se substancialmente que o crescimento do feto atinge seu potencial máximo, chegando-se ao termo, com boas condições do binômio materno-fetal. Porém, nas gestações de alto risco podem ocorrer mudanças importantes. Ao obstetra cabe a responsabilidade de reconhecer os riscos inerentes a cada situação patológica, providenciar medidas preventivas quando possível e terapêuticas se necessárias, estabelecendo a vigilância da saúde materna e fetal para abrandar os efeitos danosos sobre a gravidez. Dentre os fatores interventores, destaca-se a falha da função placentária, uma anormalidade que pode ser aferida de forma indireta, pela avaliação do desenvolvimento do produto conceptual, e de maneira direta, pelo uso de recursos regulados por aspectos hormonais, enzimológicos e sobretudo hemodinâmicos.

Nesse contexto e para essa finalidade, o advento da ultrasonografia, com o dispositivo dopplervelocimétrico, permitiu a superação de dificuldades diagnósticas do passado, modificando radicalmente o panorama obstétrico, ao possibilitar a avaliação da hemodinâmica placentária, nas faces materna e fetal. Decorridas duas décadas de seu uso, a dopplervelocimetria consolidou-se como o melhor método para avaliação prática da placentação e tornou-se imprescindível para a vigilância de gestações com risco de desenvolvimento da insuficiência placentária.

Achados dopplervelocimétricos extremamente patológicos, como a diástole zero à dopplervelocimetria das artérias umbilicais (DZ) ou diástole reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais (DR) foram reconhecidos como patognomônicos da insuficiência placentária grave, associados a altos índices de mortalidade perinatal e morbidade pós-natal (Rochelson et al., 1987; Francisco et al., 2001; Muller et al., 2003). Além dessa propriedade, o recurso dopplervelocimétrico permite a investigação da resposta hemodinâmica fetal à hipoxemia, resposta essa caracterizada por uma seqüência de alterações na circulação arterial e na venosa.

Fetos hipoxêmicos demonstram modificações na circulação arterial que precedem a alteração venosa. Para assegurar a boa oxigenação do sistema nervoso central, ocorre vasoconstrição periférica (expressa pelo aumento no índice de pulsatilidade na aorta torácica descendente), seguida de vasodilatação cerebral (traduzida pela redução no índice de pulsatilidade da artéria cerebral média). Descreve-se que a vasoconstrição periférica intensa, decorrente da hipoxemia, resulta em aumento da pressão nas câmaras cardíacas direitas, ocasionando, então, alteração do fluxo sangüíneo no ducto venoso (DV), representada pela elevação do índice de pulsatilidade para veias (IPV) desse vaso (Hecher et al., 2001; Baschat, 2004).

Embora se tenha evoluído muito no que tange à vigilância do bem-estar do feto, as gestações com DZ ou DR são responsáveis por altas taxas de mortalidade perinatal, de freqüências referidas entre

21% e 80%, com grande variação por diferentes métodos empregados nas pesquisas (Brar e Platt, 1988; Lopes et al., 1990; Farine et al., 1993; Miyadahira et al., 1997). Em caso de DZ ou DR, o ambiente intra-uterino revela-se potencialmente danoso ao feto; não há dúvidas disso. O feto dispõe de mecanismo elaborado para lá permanecer, pela capacidade de adaptar-se, porém há limites. Em cada caso, faz-se necessário ponderar sobre qual ambiente é menos danoso: o intra-uterino ou o extra-uterino. Dessa forma, essas gravidezes também resultam em morbidade e mortalidade neonatais elevadas, decorrentes do sofrimento fetal crônico, bem como da impossibilidade de dar continuidade a essas gestações em idades muito precoces.

A interrupção das gestações com DZ ou DR faz-se necessária no momento em que os riscos associados à hipoxia no ambiente intra-uterino tornam-se maiores que aqueles impostos pela prematuridade. Para minimizar os efeitos indesejáveis da prematuridade sobre o produto conceptual, tem sido proposta a administração de corticóide à gestante para estimular a maturação pulmonar fetal, pautada nos estudos iniciais de Liggins (1969) e de Liggins e Howie (1972). Considera-se que essa substância determina aumento da produção e secreção de surfactante pulmonar fetal pelos pneumócitos tipo II, responsável pela propriedade tensoativa do fluido pulmonar, que basicamente impede o colapso dos alvéolos pulmonares (Ballard e Ballard, 1995).

Os efeitos benéficos do corticóide servem de tema de diversas pesquisas científicas e são progressivamente configurados com mais clareza. Revisões sistemáticas recentes sobre o uso dessa droga durante a gestação têm confirmado a maior sobrevivência de recém-nascidos (RN) pré-termo (PT), redução da incidência e menor gravidade da síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido (RN), diminuição da ocorrência de hemorragia intracraniana (HIC), maior estabilidade circulatória, dentre outros benefícios (Crowley, 1995; Crowley, 2000; Crowley, 2006; Roberts e Dalziel, 2007).

A indicação de corticoterapia para mulheres sob risco de parto prematuro é consenso na atualidade, havendo resultados neonatais favoráveis sob o abrigo de pesquisas confiáveis (NIH, 1994; Crowley, 2006; Roberts e Dalziel, 2007). Todavia, no que diz respeito ao uso dessa terapia voltada para fetos submetidos a condições limitadas de nutrição e oxigenação, especificamente para casos de DZ ou DR, não há estudos disponíveis. Dessa forma, a eficácia da utilização de corticóide em gestações com restrição de crescimento fetal ainda não foi convincentemente comprovada (Schaap et al., 2001; Garite et al., 2004).

Muitos são os detalhes que norteiam a decisão do momento ideal para o parto e das medidas que podem e devem ser tomadas para esse evento. Espera-se que, entre os possíveis danos da insuficiência placentária grave e os da prematuridade, escolha-se o caminho que seja menos lesivo ao produto conceptual. Não é

suficiente evitar o óbito fetal; não basta o nascimento de RN sem condições de sobrevivência no ambiente externo. Nas condições de insuficiência placentária grave, a atuação do obstetra não se encerra no momento do parto, nem alguns dias depois. É impositivo acompanhar a evolução neonatal.

Considerando-se o elevado número de casos de DZ ou DR que são atendidos anualmente na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e a utilização da betametasona nessas gestações quando da interrupção das mesmas em idade gestacional (IG) entre 26 semanas e 34 semanas, configurou-se a oportunidade de avaliar os efeitos do uso da corticoterapia nos resultados neonatais.

Como esse uso da betametasona passou a ser rotineiro no Serviço a partir de 2004, desenhou-se a possibilidade de comparação da evolução dos respectivos RN com os das gestantes atendidas em período anterior, que não haviam feito uso do corticóide.

A oportunidade de realizar a pesquisa tem caráter de grande importância, mas abrange, ainda, as restrições concernentes a estudos retrospectivos, como as variáveis não controladas. Cria-se, então, a idéia de estudo prospectivo sobre o tema, com o intuito de evitar tais limitações. Porém, ainda restam dúvidas. Se comprovado o benefício da corticoterapia em gestações com insuficiência placentária grave, seria ético realizar estudo prospectivo randômico que privasse dessa terapêutica alguns fetos? Dessa maneira, o desenvolvimento da

presente pesquisa, que cuidou para que as comparações pudessem ocorrer da forma mais pareada possível, a saber, IG, peso ao nascimento e estágio da resposta hemodinâmica fetal à hipoxia, se não responder aos questionamentos existentes, poderá sinalizar o caminho a ser seguido nessas gestações que apresentam tão elevada morbidade e mortalidade do produto conceptual.

OBJETIVOS

2

O presente estudo, que avaliou RNPT de gestações com DZ ou DR, teve por objetivo comparar os dados de RN com uso antenatal de ciclo único de betametasona para maturação pulmonar fetal com os dados de RN sem uso antenatal desse medicamento, referentes a:

- Condições ao nascimento (índices de Apgar de primeiro e quinto minutos);
 - Morbidade pós-natal, com foco nas principais complicações relacionadas à prematuridade (uso de surfactante exógeno, doença das membranas hialinas, displasia broncopulmonar, hemorragia intracraniana, retinopatia da prematuridade, persistência do canal arterial, enterocolite necrosante, sepse neonatal);
 - Mortalidade.
-

REVISÃO DA LITERATURA

3

Pulmão fetal: surfactante e corticóide

A maturidade do pulmão fetal reflete diretamente a capacidade deste órgão adaptar-se à vida extra-uterina. Os alvéolos pulmonares são revestidos por um complexo ativo de superfície, denominado surfactante pulmonar, cuja função primordial é a de reduzir a tensão superficial na interface ar-líquido no interior do alvéolo, evitando o colapso alveolar no final da expiração. Este sistema possui origem evolucionária única que precede a evolução dos vertebrados (Daniels e Orgeig, 2003).

A existência do **surfactante pulmonar** é aventada primeiramente, em 1929, por Von Neergaard, ao evidenciar que o pulmão insuflado com ar apresenta pressão transpulmonar maior que o pulmão insuflado com o mesmo volume de água. Avery e Mead (1959) comprovam a importância clínica do surfactante, quando observam que pulmões de RN falecidos por síndrome do desconforto respiratório mostram-se deficientes deste elemento.

O surfactante compõe-se de, aproximadamente, 80% de fosfolípides, 8% de outros lípides (colesterol, triacilglicerol, e ácidos graxos livres) e 12% de proteínas, sendo duas hidrofílicas (SP-A e SP-D) e duas hidrofóbicas (SP-B e SP-C). A fosfatidilcolina (lecitina) é identificada como o lipídeo mais ativo e mais abundante, presente

principalmente na forma saturada (cerca de 45% do complexo surfactante). O fosfatidilglicerol constitui o segundo lipídeo mais importante e representa aproximadamente 10% da massa do surfactante, enquanto o fosfatidilinositol, fosfatidiletanolamina e a fosfatidilserina compõem o restante de lipídeos (Possmayer, 1988; Kahn et al., 1995; Bernhard et al., 1997).

A função primordial dos fosfolípidos é reduzir a tensão superficial na interface ar-líquido no interior do alvéolo, evitando o colapamento alveolar no final da expiração. As proteínas SP-A e SP-D desempenham importante papel na defesa anti-infecciosa pulmonar. A SP-B e a SP-C são as principais responsáveis pelas propriedades biofísicas e funcionais do surfactante pulmonar (Kahn et al., 1995; Wright, 1997).

O surfactante tem síntese, secreção e reciclagem realizadas pelo pneumócito tipo II, sendo armazenado nos corpúsculos lamelares. Após a exocitose do corpúsculo lamelar, o surfactante é liberado para a luz do alvéolo, formando a monocamada que reveste a superfície alveolar, a mielina tubular. Em decorrência dos consecutivos movimentos de contração e distensão em cada ciclo respiratório, uma porção da mielina tubular desarranja-se e desliga-se do filme principal, sob a forma de pequenas vesículas, que são reabsorvidas para o interior do pneumócito tipo II. A maior porção do surfactante, que é reabsorvida, mistura-se aos corpúsculos lamelares e reorganiza-se; menor quantidade de surfactante é catabolizada. A

secreção de surfactante é detectável a partir do período entre 24 semanas e 29 semanas gestacionais, porém, é de 32 semanas em diante que essa substância torna-se capaz de garantir a estabilidade do alvéolo (Possmayer et al., 1984; Bernhard et al., 1997).

O surfactante exógeno difere do natural (endógeno) sobretudo quanto a seu conteúdo protéico: os de origem animal não possuem as proteínas hidrofílicas, pois as perdem no processo de sua obtenção (extração com solventes orgânicos) e, os sintéticos, não contêm proteínas, tendo uma composição lipídica própria. Isso explica a menor função biológica dos surfactantes exógenos, em especial quanto aos sintéticos em relação aos naturais, e também determina resistência menor à inativação por proteínas a que estão sujeitos nos alvéolos (Gitlin et al., 1987; Jobe, 1988).

O primeiro relato do uso de surfactante exógeno em humanos é de Fujiwara et al. (1980), visando ao tratamento de RNPT com síndrome do desconforto respiratório, e descreve melhora importante da oxigenação. Desde então, vários estudos têm demonstrado a eficácia deste tipo de terapia em RNPT (Dunn et al., 1990; Speer et al., 1992; Herting et al., 2000; Kattwinkel et al., 2000).

O aumento de produção e liberação do surfactante pulmonar e a aceleração de absorção de líquidos pelos pulmões estão incluídos nos prováveis mecanismos de ação dos **corticóides** (Ballard e Ballard 1995; Barker et al. 1997). Existe evidência comprovada de que o emprego de corticoterapia antenatal diminui de forma significativa a

mortalidade e as complicações neonatais, sendo importante ressaltar que esse uso constitui um exemplo de intervenção de baixo custo, com importante repercussão na morbimortalidade pós-natal.

A pesquisa experimental em ovelhas, publicada por Liggins, em 1969, é a pioneira na demonstração da possibilidade de se acelerar a maturação funcional dos pulmões pela administração de **glicocorticóide**. O autor descreve que o amadurecimento morfológico e funcional do pulmão fetal ocorre dentro de 48 horas da aplicação da droga. Nessa linha de pesquisa, seguem-se outros trabalhos em modelos animais, como de DeLemos et al. (1970) e de Kotas e Avery (1971), até a famosa publicação de Liggins e Howie, em 1972, primeiros a descrever o uso em humanos.

Liggins e Howie (1972) publicam estudo controlado do uso anteparto de glicocorticóide para prevenção da síndrome de desconforto respiratório do RNPT. Avaliam 282 gestantes em trabalho de parto (entre 24 semanas e 36 semanas) ou com indicação de interrupção da gravidez por complicações obstétricas (antes de 37 semanas), a quem administram de forma aleatória, pela via intramuscular, uma das seguintes composições de aparência semelhante: 24 mg de betametasona (divididos em duas doses iguais, com intervalo de 24 horas), que compõem o primeiro grupo, ou 12mg de cortisona (duas doses iguais, com intervalo de 24 horas), constituindo o grupo controle. Os autores destacam que a preparação do grupo controle tem cerca de um sétimo da potência da combinação

de betametasona. Em sua avaliação, descrevem redução estatisticamente significativa da ocorrência de síndrome de desconforto respiratório dos RN do grupo da betametasona, quando nascidos com menos de 32 semanas e pelo menos 24 horas após a primeira dose desse corticóide.

Do ponto de vista fisiológico, sabe-se que o momento da diferenciação pulmonar relaciona-se com o aumento de corticóide circulante, o que reforça o conceito de que os corticóides endógenos, interagindo com outros hormônios, são importantes moduladores fisiológicos da maturação tecidual e que a terapia corticóide antenatal mimetiza o efeito dos glicocorticóides endógenos. No pulmão fetal, a resposta ao glicocorticóide envolve a indução de proteínas, incluindo todas as componentes do surfactante. Esses efeitos são mediados por receptores de glicocorticóides, ocorrem na presença de concentrações fisiológicas de hormônio e são reversíveis quando da remoção de hormônio de tecido em cultura.

Considera-se que o uso antenatal de corticóide nas doses recomendadas ocasiona atividade glicocorticóide similar à do estresse fisiológico no plasma fetal, suficiente para a ocupação estimada de 75% dos receptores disponíveis e para a indução quase máxima de proteínas-alvo. Essas várias observações levam a crer que mesmo a exposição relativamente breve do feto humano ao glicocorticóide acelera o processo de desenvolvimento normal do pulmão e de outros tecidos e reduz complicações resultantes de imaturidade desse

desenvolvimento (Ballard, 1980; Mendelson et al., 1981; Ikegami et al., 1987; Liley et al., 1989; Ballard e Ballard, 1995, Montenegro e Rezende Filho, 1995).

Várias pesquisas, como as de Block et al. (1977), Doran et al., (1980), Schmidt et al., (1984) e Morales et al. (1986), sucedem a de Liggins e Howie (1972), porém, mesmo após vários achados promissores, decorrem mais de 20 anos até a difusão do uso antenatal do corticóide. O Consenso do Instituto Nacional de Saúde (NIH, do inglês *National Institutes of Health*) dos Estados Unidos da América data de 1994 e estabelece que a terapia corticosteróide antenatal para maturação pulmonar reduz a mortalidade, a síndrome de desconforto respiratório e a hemorragia intracraniana (HIC) no RNPT de 24 semanas a 34 semanas. Esse Consenso descreve que os efeitos positivos são maiores se decorridas mais de 24 horas do início do tratamento e somam-se aos benefícios da terapia com surfactante.

Em 2000, novo Consenso do NIH foca a repetição de ciclos de corticosteróide. Descreve que os dados mundiais disponíveis continuam a sustentar inequivocamente o uso e a eficácia do ciclo único de corticosteróide, com dose e intervalo de administração já discutidos no Consenso de 1994. Contudo, conclui que os dados sobre riscos e benefícios ainda são insuficientes para que se apóie a repetição de ciclos. O mesmo Consenso frisa a necessidade da conclusão de pesquisas em andamento à época para se ampliar o tal uso, indicando a utilização desses ciclos apenas para estudos clínicos.

A revisão sistemática mais recente do uso profilático de corticosteróides para o parto prematuro de Roberts e Dalziel (2007) analisa 21 estudos randômicos e controlados com 3885 pacientes, concluindo basicamente o mesmo que o NIH (1994) com relação aos efeitos benéficos da terapia antenatal com corticóide. Ressalta, ainda, que futuras informações são necessárias a respeito do intervalo ideal entre a medicação e o parto, o corticóide ideal a ser utilizado, o efeito do medicamento em gestações múltiplas e os efeitos da corticoterapia a longo prazo.

O uso antenatal de corticóide expõe o feto a concentrações da droga maiores do que aquelas que estariam presentes no sangue fetal nesse estágio de desenvolvimento. Neste contexto, pesquisas experimentais avaliam **efeitos adversos agudos** em diferentes sistemas e órgãos. Sobre o sistema nervoso central, relatam-se efeitos negativos no sistema neuronal, incluindo ação pré-sináptica (Antonow-Schlorke et al., 2001; Schwab et al., 2001; Fletcher et al., 2002; Antonow-Schlorke et al., 2003).

Com a corticoterapia, descreve-se elevação da resistência sanguínea no sistema cardiovascular fetal, causando aumento da média da pressão arterial fetal e redução do fluxo sanguíneo cerebral (Derks et al. 1997; Bennet et al., 1999; Schwab et al., 2000; Fletcher et al., 2002; Koenen et al., 2002). Por outro lado, Vural et al. (2006) realizam estudo clínico e buscam efeitos do ciclo único antenatal de betametasona sobre medidas de câmaras e septos cardíacos e função

sistólica, examinando 76 RNPT (37 com história antenatal de uso de betametasona e 39 sem o antecedente). Executam três ecocardiografias (durante os três primeiros dias de vida, ao fim da primeira e ao término da terceira semana de vida) e não observam diferenças significativas entre os dois grupos, concluindo que um ciclo antenatal de betametasona não altera os parâmetros estudados.

Quanto ao questionamento da supressão da função adrenal fetal pelo uso de corticóide, este parece estar relacionada à repetição dos ciclos. Estudo experimental de Souza et al. (2001) conclui que o uso repetitivo e prolongado de corticóides para maturação pulmonar em ratas prenhes ocasiona supressão adrenal materna e fetal. Em humanos, há estudos que confirmam esses achados, como o de Banks et al. (1999), embora não corroborados por outros, como o de Thorp et al. (2001).

O Consenso do NIH de 1994 também avalia os possíveis efeitos adversos do ciclo único de corticosteróide sobre o próprio RN. Quanto aos resultados a curto prazo, não constata aumento de ocorrência de infecção nos RN tratados tampouco supressão adrenal clinicamente importante e refere rápido retorno da função adrenal com a interrupção do uso do corticosteróide. Em relação aos **efeitos adversos a longo prazo**, o Consenso relata ausência de repercussão nas áreas de habilidade motora, linguagem, cognição, memória, concentração e aprendizado escolar.

Resultados pós-natais associados ao uso de corticóide

De maneira geral, o RNPT terá de continuar no período pós-natal o desenvolvimento e a maturação de diferentes órgãos e sistemas, visando à sua plena capacitação para a vida extra-uterina.

Abordam-se, a seguir, as principais complicações neonatais dos RNPT e dados disponíveis na literatura pertinente relacionados ao uso de corticoterapia antenatal nesses casos.

Resultados pós-natais pesquisados:

Mortalidade

A maioria das pesquisas desenvolvidas a respeito do uso antenatal de corticóide averigua sua relação com a **mortalidade neonatal** e, de forma geral, concordam no efeito positivo do ciclo único, a começar pelo trabalho pioneiro de Liggins e Howie (1972). Da mesma forma, o Consenso do NIH de (1994) e as revisões sistemáticas de Crowley (2006) e de Roberts e Dalziel (2007) concluem que há redução da mortalidade neonatal após ciclo único antenatal de corticóide. Roberts e Daziel (2007) descrevem menor risco de mortalidade neonatal e calculam risco relativo de 0,69 (intervalo de confiança de 95%: de 0,68 a 0,81).

Por outro lado, o Consenso do NIH de (2000) considera haver pouca ou nenhuma evidência para avaliar o possível efeito de decréscimo da mortalidade pelo uso de mais de um ciclo antenatal de corticoterapia.

O primeiro estudo controlado, randômico e caso-controle a respeito dos efeitos da betametasona antenatal sobre RNPT extremos (24 a 28 semanas), de Garite et al. (1992), não obtém diferença estatisticamente significativa com relação à mortalidade neonatal. Em 2001, Schaap et al. publicam pesquisa de 62 casos (53 tratados com ciclo único e nove com mais de um ciclo antenatal de corticóide) e 62 controles (não-tratados), comparando mortalidade à alta hospitalar, morbidade e desenvolvimento intelectual aos dois anos de idade de RNPT com restrição de crescimento fetal. Descrevem menor mortalidade no grupo tratado, porém sem significância estatística. Relatam diferença estatisticamente significativa quanto à média de peso e de IG ao nascimento (ambos menores no grupo tratado) e com relação à sobrevivência sem deficiências intelectuais (mais RN do grupo com uso de corticóide).

Doença das membranas hialinas

A **doença das membranas hialinas** (DMH), denominada por alguns síndrome do desconforto respiratório, constitui distúrbio de desenvolvimento do pulmão, caracterizado por insuficiência respiratória de graus variados, que afeta particularmente o RNPT e que é responsável por grande parte da mortalidade e da morbidade do mesmo. Estima-se que atinja 50% dos RN entre 26 e 28 semanas de IG e, 20% a 30%, dos RN entre 30 semanas e 31 semanas (Leone e Cardoso, 2002).

A partir de 1959, quando Avery e Mead relacionam a insuficiência respiratória do RNPT à deficiência de surfactante pulmonar, considera-se que a DMH resulte primariamente da falta desse elemento.

Liggins e Howie (1972), na primeira publicação a respeito do uso de corticóide antenatal para maturação pulmonar em humanos, já acreditam que seus achados têm implicação na gênese da DMH, sugerindo que a atelectasia alveolar é mais resultado do que causa da deficiência de surfactante, e que essa deficiência seja mais primária do que secundária, ao menos nos casos com menos de 32 semanas de IG.

O uso antenatal de corticosteróides é associado à redução substancial e, na maioria significativa, de casos de DMH (Block et al., 1977; Papageorgiou et al., 1979; Doran et al., 1980; Schutte et al., 1980; Morales et al., 1986; Garite et al., 1992; Amorim et al., 1999; Celik et al., 2002; Meneguel et al., 2003).

Em 1994, o Consenso do NIH sobre ciclo único de corticoterapia antenatal descreve que metanálise de 15 estudos randômicos e controlados obtém queda da incidência da síndrome de desconforto respiratório com razão de chance (em inglês, "*odds ratio*") de 0,5 e intervalo de confiança de 95% entre 0,4 e 0,6. Em 2000, o Consenso do NIH sobre ciclos repetitivos relata redução da incidência e da gravidade da síndrome de desconforto respiratório.

Crowley (2006), na metanálise sobre o uso profilático de corticosteróides para parto prematuro, observa decréscimo da incidência de síndrome do desconforto respiratório, com benefício significativo após 48 horas do início da terapia e tendência de benefício em caso de parto antes de 24 horas ou 48 horas. Roberts e Dalziel (2007), na metanálise recente sobre o uso antenatal de corticosteróides, em mulheres com risco de parto prematuro, para acelerar a maturação pulmonar fetal, referem redução do risco de síndrome de desconforto respiratório, com risco relativo de 0,66 (intervalo de confiança de 95%: 0,59 a 0,73).

Displasia broncopulmonar

Os RNPT têm alto risco de doenças pulmonares neonatais e seqüelas decorrentes. A síndrome do desconforto respiratório, resultado da imaturidade do desenvolvimento pulmonar, é a principal causa de mortalidade neonatal precoce e ocasiona morbidade substancial. A longo prazo, a morbidade revela-se alta, sendo a **displasia broncopulmonar** (DBP) uma das complicações crônicas mais importantes do RNPT que sobrevivem.

A definição de DBP é primeiramente feita por Northway et al. (1967) descrevendo alterações clínicas, radiológicas e patológicas de RN com história de grave síndrome do desconforto respiratório, tratados com ventilação mecânica prolongada e altos níveis de oxigênio inspiratório. Os autores escolhem o termo DBP para enfatizar

que todos os tecidos de pulmões, vias aéreas e parênquima estão envolvidos no processo patológico. A definição inicial tem sido mudada nas últimas décadas.

A corticoterapia antenatal, o uso pós-natal de surfactante exógeno e a adoção de técnicas ventilatórias menos agressivas têm minimizado as lesões pulmonares graves nos RNPT mais maduros e de maiores pesos. Nota-se, dessa forma, mudança na apresentação clínica da doença, que na atualidade acomete menos frequentemente o RN com mais de 30 semanas ou de peso superior a 1200g (Sahni et al., 2005). O Encontro do NIH de 1979 considera DBP como 28 dias de oxigenioterapia com alterações radiográficas; Shennan et al., (1988) sugerem a necessidade de oxigênio às 36 semanas de IG corrigida como definição de DBP, por predizer melhor o prognóstico pulmonar a longo prazo, caracterizando a denominada doença pulmonar crônica e sendo a mais usada na atualidade. Em 2001, o Encontro sobre DBP (Jobe e Bancalari, 2001) propõe definição mais ampla, usando a dependência a oxigênio até 36 semanas de IG corrigida, duração total da suplementação com oxigênio, necessidade de pressão positiva em relação à IG, delineando graus de gravidade da doença. Diferentes pesquisas sobre o tema valem-se de diferentes definições.

A incidência da DBP é variável, sendo descrita em 20% a 30% dos RNPT de muito baixo peso, o maior valor sendo associado a pesos de nascimento inferiores a 1000g (Avery et al., 1987; Horbar et al.,

1988; Palta et al., 1991; Stevenson et al., 1998; Marshall et al., 1999; Grupo Colaborativo Neocosur, 2002).

Em termos de corticoterapia antenatal e alterações pulmonares, estudo multicêntrico, não randômico e observacional de Van Marter et al. (2001) analisa resultados neonatais de 1454 RNPT (448 com uso antenatal de ciclo único e completo de corticóide; 295 com um ciclo parcial da droga e 711 sem corticoterapia antenatal), com peso de nascimento entre 500g e 1500g, nascidos entre 1991 e 1993. Descrevem incidência da doença variando entre 4% e 21% nos quatro centros de estudo e não observam diferença estatística em relação à corticoterapia.

Pesquisa multicêntrica e prospectiva de Figueras-Aloy et al. (2005) avalia RN entre 23 semanas e 28 semanas, incluindo gestações únicas e múltiplas, sem diferenciá-las em todas as análises. Os autores comparam resultados neonatais de 968 RN com história de ciclo antenatal único e completo de betametasona, 264 RN com ciclo antenatal parcial de corticoterapia e 305 RN sem antecedente de uso da droga. Referem 22,9% de doença pulmonar crônica nos RN como um todo, significativamente menos associada, de modo independente do ponto de vista estatístico, aos casos de ciclo total de corticóide (17,1% nesses; 31,8% nos de ciclo parcial e, 33,4%, naqueles sem uso antenatal de corticóide). A partir de seus resultados, sugerem os benefícios pulmonares do ciclo antenatal e completo de corticoterapia para os RN entre 23 e 28 semanas.

Tapia et al. (2006) analisam dados de 1825 RNPT com peso entre 500g e 1500g, atendidos em 16 centros da América do Sul (compreendendo Argentina, Chile, Paraguai, Peru e Uruguai). Relatam média de 24,4% de casos de DBP, diagnosticada pela necessidade de oxigênio aos 28 dias de vida em associação com alterações radiográficas crônicas. Na comparação entre RN com DBP e aqueles sem essa anormalidade, observam ausência de diferença estatisticamente significativa com relação ao antecedente de uso antenatal de corticóide (75% de uso no grupo com DBP e 76% no grupo sem DBP).

Hemorragia intracraniana

Apesar dos recentes avanços na assistência neonatal, os RNPT exibem alto risco no desenvolvimento de **hemorragia intracraniana** (HIC). O risco de ocorrência de HIC é inversamente proporcional a IG e ao peso do RN. Calcula-se que cerca de 26% dos RN entre 501g e 750g e 12% daqueles entre 751g e 1000g, apresentam formas graves de HIC (Shalak e Perlman, 2002).

A relação estreita entre prematuridade, baixo peso ao nascimento e a ocorrência de HIC pode ser explicada pela anatomia e pela fisiopatologia. As hemorragias que mais freqüentemente ocorrem são a intraventricular e a periventricular, localizadas na matriz germinativa, área intensivamente vascularizada. Nos RN com menos de 32 semanas, a região subependimal é irrigada por um leito

vascular frágil e facilmente sujeito a rotura (Hambleton e Wigglesworth, 1976). O endotélio dos vasos sangüíneos da matriz germinativa configura-se mais sensível à hipoxemia e, alterações hidrostáticas e osmóticas ocasionam, com freqüência, ocasionam rotura dos vasos sangüíneos (Goldstein, 1979).

Como a HIC contribui amplamente para aumentar a mortalidade e as alterações de médio prazo e longo prazo do desenvolvimento neuropsicomotor, como a paralisia cerebral, a adoção de medidas que possam reduzir sua freqüência é um benefício muito importante. O uso antenatal de corticóide relaciona-se com redução da incidência de HIC, possivelmente por acelerar a maturação da região da matriz germinativa e, também, por melhorar a perfusão cerebral (Shalak e Perlman, 2002).

O Consenso do NIH de (1994) conclui que o ciclo único de corticoterapia antenatal relaciona-se com menos casos de HIC. Discute-se que esse uso cause vasoconstrição cerebral fetal, protegendo o feto no repouso e em condições de vasodilatação, como na hipercapnia (Schwab et al., 2000).

O Consenso do NIH de (2000) relata que ciclos repetitivos da corticoterapia em questão também se mostram relacionados a decréscimo da incidência de HIC, embora haja a conclusão de que os efeitos dessa terapêutica como um todo não sustentam o uso de mais de um ciclo. Em 2007, Roberts e Dalziel, em revisão sistemática do tema, também observam diminuição do risco para HIC, a despeito do

critério usado para o diagnóstico. Os autores descrevem risco relativo de 0,48 (intervalo de confiança de 95%: 0,29 a 0,79), se diagnóstico por necropsia e, risco relativo de 0,58 (intervalo de confiança de 95%: 0,44 a 0,77), se diagnóstico por ultra-sonografia.

Buscando fatores de risco perinatais para HIC, Ertan et al. (2006) estudam RN entre 24 semanas e 34 semanas, comparando 60 RN com HIC e 60 RN sem a doença. Referem história de uso antenatal de betametasona (sem especificação de número de ciclos) em 18,5% dos RN com HIC e em 46,0% aos RN sem a morbidade, calculando diferença significativa entre estas porcentagens. Concluem que a corticoterapia antenatal reduz o risco de HIC.

Retinopatia da prematuridade

Inicialmente denominada de fibroplasia retrolental e caracterizada por lesões da retina de RNPT (Terry, 1945), a **retinopatia da prematuridade** (ROP) é uma doença vasoproliferativa, de etiologia multifatorial, secundária à vascularização inadequada da retina (Smith, 2004), que acomete RNPT e que configura uma das principais causas de cegueira evitável na infância.

Diversos são os trabalhos que relacionam frequência crescente de ROP a menores IG e pesos de nascimento. Reisner et al. (1985) avaliam 1070 RN e obtêm prevalência de 20% de ROP dentre os RN com peso inferior a 2500g e, 68%, dentre os nascidos com até 1000g.

Palmer et al. (1991) estudam 4099 RN com até 1250g ao nascimento e relatam prevalência da doença de 65,8%. Considerados apenas os RN com menos de 1000g ao nascimento, referem prevalência de 81,6% de ROP. Dados recentes de Yanovitch et al. (2006) verificam média de incidência de ROP de 4,2% em 259 RN com peso entre 1250g e 1800g, descrevendo peso e IG significativamente menores nos casos de diagnóstico de estágio III da doença, em comparação com RN sem ROP.

Quanto a pesquisas nacionais, Graziano et al. (1997), em trabalho prospectivo, examinando 102 RNPT do Berçário Anexo à Maternidade do HCFMUSP, com peso de nascimento inferior a 1500g, observam ROP em 29,9% dos casos. Descrevem, ainda, ocorrência de ROP em 78,5% dos RN com peso inferior a 1000g e, em 72,7%, considerados os RN com IG inferior a 30 semanas. De todos os RN com ROP, diagnosticam 9,8% de casos em estágio III. Estudo de Lermann et al. (2006), realizado com dados de 114 RNPT (peso de nascimento inferior a 1500g e IG ao parto de até 32 semanas), verifica prevalência de ROP de 27,7%. O mesmo trabalho refere 50% de ROP dentre os RN com peso (ao nascimento) inferior a 1000g, e, 71,5% de ROP, se contabilizados somente os nascidos com IG inferior a 28 semanas. Bonotto et al. (2007) observam prevalência de 20% de ROP dentre 286 RNPT. Descrevem, ainda, mais casos de ROP dentre os RN com peso ao nascimento de menos de 1400g de peso e IG ao nascimento inferior a 33 semanas.

Avanços na assistência pré-natal, incluindo o uso de corticóide em casos de risco de parto prematuro, bem como o aprimoramento dos cuidados neonatais, reduzem a mortalidade neonatal e aumentam proporcionalmente a prevalência e a gravidade da ROP. Como exemplo, tem-se pesquisa realizada no Reino Unido (Hameed et al., 2004), com dados obtidos durante toda a década de 1990, que relata, na segunda metade do período analisado, aumento significativo da incidência de ROP grave (de grau 3 ou mais) dentre RN com até 1250g.

Contudo, se confrontados RNPT com e sem corticoterapia antenatal, tem-se outra idéia da prevalência desta morbidade. Como exemplo, há os dados de Higgins et al. (1998), que estudam 63 RN com peso inferior a 1250g, média de IG de 27,8 semanas e uso antenatal de dexametasona. Descrevem redução significativa do risco de ROP estágio II ou superior nos casos com terapia corticóide antenatal, indicando efeito protetor da corticoterapia antenatal no sentido de diminuir a gravidade da doença, como também é descrito por Karna et al. (2005).

Especula-se que a ação benéfica do corticóide com relação à ROP seria decorrente de suas ações angiogênicas e antiinflamatórias. A chave desse processo estaria na possibilidade de corticóide mediar a aceleração da maturação vascular da retina e, também, inibir a produção de fator de necrose tumoral alfa (Rotschild et al., 1999; Yossuck et al., 2001).

Persistência do canal arterial

A análise da repercussão da corticoterapia antenatal no sistema cardiovascular tem como principal foco a avaliação da **persistência do canal arterial** (PCA), uma das alterações cardíacas congênitas mais freqüentes. Enquanto em quase todos os RN de termo o fechamento funcional do canal arterial ocorre até 72 horas de vida (Gentile et al., 1981), no RNPT com mais de 30 semanas esse fechamento é mais tardio, na maioria com até 96 horas de vida (Reller et al., 1993). Nos RN com menos de 30 semanas e sobretudo naqueles com DMH, a ocorrência de PCA é maior (Dudell e Gersony, 1984; Hammerman et al., 1986).

A prematuridade configura-se dos fatores mais importantes relacionados à PCA, que se apresenta mais freqüente quanto menor o peso de nascimento, como observam Reller et al. (1993), confirmados por estudo brasileiro de Afiune et al. (2005). A pesquisa de Reller et al. (1993) relata 50% de PCA, em exame no terceiro dia de vida, dentre os RN com menos de 29 semanas ao nascimento. Afiune et al. (2005) descrevem incidência de 58,8% em RN com menos de 1000g ao nascimento e, de 52,2%, nos RN com IG inferior a 30 semanas ao nascimento.

Há trabalhos que mostram contração transitória do canal arterial intra-útero, após administração de glicocorticóides à gestante, substâncias essas relacionadas à diminuição da prevalência de PCA em RNPT e que parecem promover tanto a constrição do canal arterial

como prevenir a reabertura do mesmo. É possível que os corticosteróides levem à interferência na síntese das prostaglandinas ou à redução na sensibilidade do músculo ductal à prostaglandina E₂ (Eronen et al., 1993).

Amorim et al. (1999), em estudo prospectivo, randômico e duplo cego, envolvendo 218 pacientes, referem redução significativa do risco de PCA nos RN com uso antenatal de corticóide, com risco relativo de 0,27 (intervalo de confiança de 95%: 0,08 a 0,95).

O Consenso do NIH de (1994) considera conflitantes os resultados obtidos com relação à PCA após uso de ciclo único de corticoterapia antenatal. O Consenso descreve ausência de redução de PCA pela metanálise realizada, mas decréscimo significativo na base de dados dos estudos observacionais analisados. Quando em 2000 o NIH publica consenso sobre ciclos repetitivos de corticosteróide antenatal, observa redução da incidência de casos de PCA.

Enterocolite necrosante

Quanto ao trato gastrointestinal, a doença que merece destaque pela importância especial no RNPT é a **enterocolite necrosante** (ECN), uma síndrome caracterizada por sinais e sintomas gastrintestinais e sistêmicos, variáveis e progressivos, conseqüente à necrose de coagulação do trato gastrointestinal, situada em geral no íleo terminal, colo ascendente e parte proximal do colo transversos (Lloyd, 1969).

Considera-se que a ECN seja uma séria emergência intestinal, associada a reações inflamatórias e falência múltipla de órgãos, acompanhada de hipoxia e isquemia (Morecroft et al., 1994; Sonntag et al., 1998). Os RNPT de muito baixo peso são os mais acometidos, com incidência variando de 3,9% a 22,4% (Uauy et al., 1991; Lemons et al., 2001; The Canadian Neonatal Network, 2004).

Vários são os estudos que abordam a maturação da mucosa intestinal pela administração de corticosteróides (Bauer et al., 1984; Engelhard et al., 1987; Israel et al., 1990; Schiffrin et al., 1993; Buchmiller et al., 1994; Daniels e Orgeig, 2003). Estudo experimental de Daniels e Orgeig (2003) demonstra a diminuição da captação de macromoléculas do intestino delgado de ratos após aplicação antenatal de cortisona ou corticosterona. Outra pesquisa em modelo animal, de Israel et al. (1990), descreve uso antenatal de acetato de cortisona e nascimento de filhotes de ratos com modificações da mucosa intestinal (maturação da mucosa intestinal, diminuição da colonização de bactérias aeróbicas do intestino delgado e da translocação de bactérias para o fígado) acompanhadas de redução da incidência de ECN.

A associação entre a utilização antenatal de corticóides e a redução de incidência de ECN tem sido demonstrada. Em 1984, Bauer et al. publicam dados multicêntricos de 745 RN, com queda estatisticamente significativa da incidência em questão nos tratados com corticóide no período antenatal. Em 1990, Halac et al. publicam

resultados comparativos entre 205 RN com uso antenatal de betametasona e 248 RN com uso antenatal de placebo. Observam ocorrência de 3,4% de ECN no grupo tratado e, de 10,4%, no grupo do placebo, com diferença significativa do ponto de vista estatístico, reforçando a hipótese de redução da incidência de ECN pelo uso antenatal de corticóide.

Reporta-se também o efeito da administração de corticóide sobre diferentes enzimas intestinais em pesquisas experimentais (Engelhard et al., 1987; Horvath et al., 1993; Buchmiller et al., 1994), o último dos citados caracterizando-se por modelo animal de restrição de crescimento fetal.

O Consenso de 1994 do NIH descreve dados conflitantes com relação à ECN. A metanálise de estudos randômicos e controlados revela redução da incidência de ECN, mas as pesquisas observacionais não confirmam esses achados. O Consenso de 2000 do NIH, sobre o uso de mais de um ciclo de corticoterapia antenatal, relata haver pouca ou nenhuma evidência que confirme benefícios relacionados a ECN. Por fim, a revisão sistemática de Roberts e Dalziel (2007) considera que a administração antenatal de corticosteróides proporciona diminuição do risco para ECN, com risco relativo de 0,46 (intervalo de confiança de 95%: 0,29 a 0,74).

Sepse

A imaturidade de diversos componentes do sistema imunológico, associada a fatores extrínsecos, como a hospitalização prolongada e o número elevado de manipulações a que estão sujeitos, faz com que os RNPT sejam altamente suscetíveis a infecções. A **sepsse neonatal** pode ser definida pela demonstração de agente infeccioso no sangue e/ou no fluido cerebroespinal ou pela presença de foco infeccioso e pelo menos dois dos seguintes achados: hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipnéia, alterações na contagem de leucócitos (leucopenia, se contagem inferior a 5000 por milímetro cúbico, ou leucocitose, se contagem superior a 20000 por milímetro cúbico), anormalidade da coagulação (Ferfebaun e Vaz, 1991; Krebs et al., 2002).

A sepsse neonatal pode ser **precoces**, que se caracteriza por ocorrer das primeiras horas de vida até limites variados de tempo, geralmente até 72 horas de vida e, ainda, **tardia**, que ocorre após o período da precoce (em geral após a primeira semana de vida). A precoce relaciona-se especialmente aos antecedentes perinatais, como corioamnionite, asfixia grave com necessidade de maior manipulação do RN em manobras de ressuscitação. A tardia liga-se mais à contaminação no ambiente hospitalar ou ao próprio contato com familiares (Krebs et al., 2002).

O risco de sepsse é inversamente proporcional à IG, contribuindo grandemente para a mortalidade e a morbidade neonatais, em

especial dos RN com muito baixo peso ao nascimento (Ferrieri, 1990). A prevalência de sepse comprovada varia de um a oito casos em 1000 nascidos vivos (Bennet et al., 1981; Freedman et al., 1981; Placzek e Whitelaw, 1983; Vesikari et al., 1985; Philip, 1994; Isaacs et al., 1995). No RNPT, contudo, estima-se que a prevalência de sepse e meningite atinge um caso em 230 RN, sendo muito comum a sepse nesse grupo (Ferrieri, 1990).

Stol et al. (1996a,b) relatam resultados de estudo multicêntrico de 7861 RNPT de peso até 1500g, sobre sepse neonatal. Consideram sepse precoce a que ocorre até 72 horas de vida e descrevem menos casos desta enfermidade dentre os RN com antecedente de corticoterapia antenatal, mas sem significância estatística na análise covariada (com outros fatores). Sobre a ocorrência de sepse tardia, referem não haver associação estatisticamente significativa com corticoterapia antenatal após ajustes para IG e diferentes centros de atendimento da pesquisa.

How et al. (1998) realizam estudo prospectivo de 713 RN, com peso entre 401g e 1500g, 44% dos quais com história de corticoterapia antenatal. Descrevem associação univariada entre corticoterapia e sepse neonatal precoce, óbito e síndrome do desconforto respiratório. Após a análise covariada por regressão logística múltipla, destacam apenas a síndrome de desconforto respiratório, com redução de risco de 50% nos casos de uso de corticóide antenatal.

O Consenso de 1994 do NIH não versa sobre sepse neonatal; o de 2000 conclui haver pouca ou nenhuma evidência que aponte possível benefício do uso de mais de um ciclo antenatal de corticóide com relação a sepse. Roberts e Dalziel (2007), em revisão sistemática, referem que a corticoterapia antenatal diminui o risco de infecção sistêmica nas primeiras 48 horas de vida, com risco relativo de 0,56 (intervalo de confiança de 95%: 0,38 a 0,85).

MÉTODOS

4

4.1 Casuística

Para investigar o impacto em resultados pós-natais do uso de ciclo único de betametasona para maturação pulmonar em gestações com DZ ou DR à dopplervelocimetria das artérias umbilicais foi conduzido estudo de coorte histórico (Hennekens e Buring, 1987). Para tanto, foram incluídos RN cujas mães receberam betametasona e RN cujas mães não receberam o medicamento (controles), constituindo, respectivamente, os Grupos Betametasona (GB) e Controle (GC), que foram comparados quanto a determinados desfechos. Todas as gestantes foram acompanhadas no Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, com parto na Instituição.

4.1.1 Seleção de Pacientes

4.1.1.1 Critérios de inclusão

4.1.1.1.1 Critérios de inclusão gerais

Buscaram-se RN provenientes de gestação com as seguintes características:

- Gestação única;
 - DZ ou DR à dopplervelocimetria das artérias umbilicais;
-

- Parto de RN vivo em IG de 26 semanas a 34 semanas (confirmada por um exame de ultra-sonografia no primeiro trimestre ou dois exames no segundo trimestre);
- Ausência de anormalidades estruturais e/ou cromossômicas do produto conceptual detectadas por ultra-sonografia obstétrica ou por avaliação neonatal;
- Ausência de artéria umbilical única;
- Ausência de corticoterapia por indicação materna.

4.1.1.1.2 Critérios de inclusão específicos do Grupo Betametasona (GB)

- Utilização de ciclo único de betametasona para maturação pulmonar fetal, com nascimento ao fim desse ciclo;
- Realização de dopplervelocimetria das artérias umbilicais e DV no início do ciclo de betametasona, com registro em fotos.

4.1.1.1.3 Critérios de inclusão específicos do Grupo Controle (GC)

- Não utilização de corticoterapia para maturação pulmonar fetal;
 - Realização de dopplervelocimetria das artérias umbilicais e DV no dia do parto, com registro em fotos.
-

4.1.1.2 Constituição dos Grupos

Inicialmente, dentre as fichas de seguimento de gestantes no Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal, buscaram-se pacientes com DZ ou DR nas artérias umbilicais, que tivessem recebido a corticoterapia antenatal já referida e com parto (de RN vivo) na Instituição. A corticoterapia em questão tornou-se parte da conduta rotineira na Instituição a partir de maio de 2004. Selecionaram-se, assim, os 31 primeiros RN, por ordem cronológica de nascimento, que preenchessem todos os critérios de inclusão pertinentes. Formou-se, portanto, o Grupo Betametasona (GB), constituído de RN entre maio de 2004 e julho de 2006.

Em seguida, pesquisaram-se as fichas do Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal, à procura de gestantes com DZ ou DR, acompanhadas no período anterior ao do GB (e, portanto, sem uso da corticoterapia antenatal), cujos RN preenchessem todos os critérios de inclusão para fazer parte **do** Grupo Controle (GC).

4.1.1.1.3 Técnica de Pareamento Individual

A partir de cada um dos RN do GB, buscou-se um RN pré-selecionado, cujos dados pudessem ser pareados, para compor o GC. Procedeu-se assim com cada um dos 31 Casos, deste modo selecionando-se um a um os Controles Históricos (Hennekens e Buring, 1987; Kirkwood, 1988).

Os critérios necessários para pareamento individual foram a obtenção de controle que exibisse as seguintes características simultaneamente:

- Ser oriundo de gestação com IPV do DV no dia do parto de valor na mesma faixa que o do GB no momento anterior ao uso da primeira dose de betametasona, sendo consideradas as faixas: IPV até 1,0 ou entre 1,01 e 1,50;
- Ter IG ao nascimento com variação máxima de 6 dias com relação à do RN do GB;
- Apresentar peso ao nascimento com variação máxima de 10% em relação ao do RN do GB.
-

O GC foi constituído dos últimos 31 RN que não tivessem uso antenatal de corticóide e que preenchessem os critérios de pareamento descritos. Formou-se, assim, o GC, incluindo RN entre janeiro de 2000 e março de 2004.

Toda a análise dos prontuários dos dois grupos seguiu os princípios éticos para pesquisa médica que envolve seres humanos.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (número 850/06).

4.1.2 Cálculo Amostral

Para o cálculo do tamanho amostral, foram previamente realizadas as seguintes análises:

1. Determinação de variável considerada relevante em casos de DZ ou DR e que apresentasse, na literatura médica pertinente, redução na sua freqüência pela utilização de corticoterapia antenatal: optou-se, assim, pela variável óbito;

2. Determinação da proporção de casos de óbito entre os expostos à corticoterapia, ou seja, freqüência de óbitos no GB: 10/31 (30,7%);

3. Pesquisa em banco de dados do Setor de Avaliação da Vitalidade Fetal para estimativa da proporção de casos de óbito entre os não expostos, ou seja, a ocorrência de óbito em gestações com DZ ou DR, que não utilizaram corticoterapia para maturação pulmonar fetal, com parto em IG de 28 semanas a 30 semanas: 64%;

Consideraram-se:

- Nível de significância de 5% e
- Poder de teste de 80%

Dessa forma, obteve-se tamanho amostral necessário para demonstrar diferença significativa entre os grupos de 29 casos em cada grupo. Dessa forma, a possibilidade de parear 31 casos e controles atendia aos objetivos do estudo (Lwanga e Lemeshow, 1991).

4.2 Métodos

4.2.1 Coleta de dados

Para a pesquisa, foram preenchidos os campos de um banco de dados criado com o Programa Excel da Microsoft[®], abordando distintas fases do seguimento médico, abrangendo todas as informações referentes a cada RN, sua mãe e gestação da mesma.

4.2.1.1 Dados referentes à gestação

4.2.1.1.1 Rotina de acompanhamento de gestantes com insuficiência placentária

As gestantes de alto risco para insuficiência placentária são rotineiramente encaminhadas pelas Unidades de atendimento Pré-Natal para avaliação da vitalidade fetal. Em caso de observação de DZ, seguindo rotina do Serviço (Miyadahira e Yamamoto, 1997), é realizada a internação hospitalar da paciente, programada para durar até o parto.

No momento da internação, a paciente é rotineiramente caracterizada quanto a idade, raça, antecedentes obstétricos, doenças diagnosticadas previamente à gestação e intercorrências médicas na gravidez. Inicia-se a avaliação placentária e do bem-estar fetal por meio dos testes específicos.

Realiza-se dopplervelocimetria da artéria umbilical, da artéria cerebral média e do DV, a intervalos de 24 horas. O índice de líquido

amniótico, a cardiotocografia e o perfil biofísico fetal modificado também são aferidos diariamente, como parte da rotina assistencial de seguimento dessas gestantes no Serviço, inclusive no dia do parto, sempre realizado no HCFMUSP.

4.2.1.1.1.1 Rotina da realização da dopplervelocimetria

Todos os exames para avaliar a vitalidade fetal são executados no Setor de Vitalidade Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP. Para a realização dos exames, a paciente é acomodada em posição semi-Fowler, objetivando-se evitar a hipotensão postural.

Para o estudo da circulação feto-placentária e do perfil hemodinâmico fetal (circulação arterial e venosa fetal) é utilizado aparelho de ultra-sonografia que disponha de dispositivo Doppler (com mapeamento colorido do fluxo sanguíneo) e de transdutor convexo de 3,5 MHz. O filtro de janela é fixado no valor de 50 Hz, que proporciona adequada redução de ruídos causados por movimentos teciduais, sem ocasionar perda da informação do sonograma analisado.

Pelas imagens em tempo real, verificada a ausência de movimentação corpórea e respiratória fetal, para assegurar a obtenção de sonograma adequado, aciona-se o mapeamento a cores do fluxo sanguíneo. Obtém-se, assim, identificação precisa dos vasos

a serem estudados por uso do dispositivo Doppler, com o necessário ajuste do volume de amostra para cada vaso.

Julga-se adequado o sonograma que exhibe pelo menos três ondas de velocidade de fluxo consecutivas semelhantes, com índices similares em três diferentes medidas, tendo sido computado o seu valor médio. O exame seria utilizado para o presente estudo se dispusesse de sonograma documentado por fotografia.

Na presente pesquisa, foram considerados os sonogramas de artérias umbilicais e DV. Incluíram-se apenas os casos de DZ ou DR. Para avaliação do sonograma do DV, utiliza-se o IPV, descrito por Hecher et al. (1994). Este índice expressa a relação da diferença entre a velocidade de pico sistólico e a velocidade mínima na contração atrial, com a velocidade média.

4.2.1.1.2 Especificações do acompanhamento de gestantes dos dois grupos de estudo

Grupo Betametasona

As gestantes cujos RN compuseram o GB haviam recebido o mesmo acompanhamento rotineiro das gestantes com insuficiência placentária (acima descrito) e feito uso de corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal. Portanto, desde a internação hospitalar, as pacientes em questão haviam sido avaliadas exatamente da mesma maneira que a dos RN do Grupo Controle.

Havia sido utilizado ciclo único completo de betametasona, na dose de 12mg pela via intramuscular, administrada a intervalos de 24 horas, no total de 2 doses, seguindo esquema proposto por Liggins e Howie (1972).

Grupo Controle

As gestantes cujos RN constituíram o Grupo Controle haviam sido examinadas conforme a rotina de acompanhamento de gestantes com insuficiência placentária acima descrita, até que se tivesse decidido pela interrupção da gestação.

Ressalte-se que essas gestantes haviam recebido atendimento em período anterior às do GB, época em que, neste Serviço, não se fazia uso de corticoterapia antenatal para maturação pulmonar fetal nos casos de insuficiência placentária grave (DZ ou DR nas artérias umbilicais).

4.2.1.2 Dados referentes ao parto

Quanto ao momento do parto, obtiveram-se os dados registrados referentes aos índices de Apgar de 1º e 5º minutos (Apgar, 1953), necessidade de suporte ventilatório ao atendimento do RN, pH e *base excess* (em Português, excesso de bases) de artéria umbilical, peso de nascimento e classificação da adequação do peso de nascimento à IG.

A classificação dos RN segundo a **adequação do peso de nascimento à IG** valeu-se da curva de normalidade de (Alexander et al., 1996) e consideraram-se pequenos para a IG os RN com peso inferior ao 10º percentil desta curva.

4.2.1.3 Dados da evolução dos recém-nascidos

Após o parto, rotineiramente o RN é encaminhado para o Berçário Anexo à Maternidade do HCFMUSP. Na ausência de vaga no berçário em questão, o RN é conduzido à Unidade de Cuidados Neonatais do Instituto da Criança do HCFMUSP. O atendimento recebido por todos os RN pauta-se numa mesma rotina de normas e condutas, seguida por ambos os berçários. Saliente-se que esta rotina não se alterou nos anos relativos à presente pesquisa.

Por meio da análise dos prontuários dos RN foram obtidos os resultados neonatais bem como as intercorrências médicas de interesse ao estudo. Todos os diagnósticos referidos nos prontuários seguem, para sua determinação, as normas e condutas utilizadas pelo Serviço de Pediatria Neonatal do Departamento de Pediatria da FMUSP. Todavia, todos os dados recolhidos dos prontuários foram checados detalhadamente com a Médica Responsável pelo Berçário Anexo à Maternidade do HCFMUSP, Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs.

Ao nascimento, foi observado se o RN havia sido encaminhado à unidade de terapia intensiva (UTI) e o número de dias de permanência, em caso positivo.

Para avaliação do suporte respiratório, consideraram-se a necessidade inicial (ao nascimento ou nas primeiras horas de vida) e o tempo de uso de intubação orotraqueal (IOT), pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP, do inglês "*continuous positive airway pressure*") e/ou suplemento de oxigênio (caracterizado aqui pelo uso de oxigênio por máscara ou na incubadora). Contabilizou-se o primeiro uso de cada um dos três, em seqüência. A partir do momento da extubação, a mesma foi considerada bem-sucedida em caso de não ter havido necessidade de reintubação após 48 horas.

Foram analisadas as seguintes intercorrências apresentadas pelos RN durante a permanência no berçário: doença das membranas hialinas (DMH), displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intracraniana (HIC), retinopatia da prematuridade (ROP), persistência de canal arterial (PCA), enterocolite necrosante (ECN), sepse (precoce e tardia).

Todos os diagnósticos das intercorrências avaliadas seguiram, para sua determinação, as normas e condutas utilizadas pelo Serviço de Pediatria Neonatal do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, conforme a seguinte caracterização:

A **doença das membranas hialinas** configura-se por insuficiência respiratória de instalação precoce, imediatamente após o nascimento ou nas primeiras horas de vida, com intensificação progressiva. Os sinais mais freqüentes considerados são: taquipnéia, retrações intercostais e diafragmáticas, gemido, batimentos de asas de nariz e cianose. Os achados radiológicos típicos consistem de padrão reticulogranular difuso, bilateral, com broncogramas aéreos superpostos (Leone e Sardeck, 1991; Leone e Cardoso, 2002).

A **displasia broncopulmonar** é definida pela necessidade de ventilação mecânica na primeira semana de vida, com dependência de oxigênio aos 28 dias de vida e achados clínicos e radiológicos característicos (NIH, 1979; Bancalari et al., 1979).

Obtém-se o diagnóstico de **hemorragia intracraniana** (HIC) por dados de ultra-sonografia de crânio (realizado como rotina até o sétimo dia de vida) ou de necropsia. Cerca de 90% das hemorragias cranianas periventriculares e intraventriculares ocorrem nas primeiras 72 horas de vida, e, até o sétimo dia de vida, diagnosticam-se aproximadamente 97% dos casos por ultra-sonografia (Plese e Olivi, 1991; Plese et al., 2002). Observe-se que nesta pesquisa não se considerou o grau de HIC.

Caracteriza-se a **retinopatia da prematuridade** (ROP) pelo resultado de exame oftalmológico executado rotineiramente por oftalmologista neonatal, seguindo os conceitos da Classificação Internacional de Retinopatia da Prematuridade (em inglês, *The*

Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984).

O primeiro exame é realizado entre quatro e seis semanas de vida, com reavaliações a cada uma ou duas semanas, até a completa vascularização da retina.

A **persistência do canal arterial** (PCA) é diagnosticada por ecocardiografia, realizada por cardiologista em todos os RNPT.

O diagnóstico de **enterocolite necrosante** determinado pelo Setor de Neonatologia segue a definição dos estágios de Bell (1978), modificados por Walsh e Kliegman (1986), assim caracterizados: estágio I - suspeita de enterocolite, com quadro de distensão abdominal moderada, vômitos, sangramento intestinal e exame radiológico apresentando dilatação intestinal; estágio II A - doença leve com dilatação e pneumatose intestinal; estágio II B - doença moderada com sinais sistêmicos de acidose metabólica e trombocitopenia com presença de gás em veia porta ou ascite; estágio III A - doença grave com peritonite generalizada e sinais de choque séptico e, estágio III B - presença de perfuração intestinal e pneumoperitônio.

Define-se **sepse neonatal** pela presença de hemocultura positiva ou de foco infeccioso com pelo menos dois dos seguintes achados: hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipnéia, alterações na contagem de leucócitos (leucopenia, se contagem inferior a 5000 leucócitos por milímetro cúbico ou leucocitose, se contagem superior a 20000 leucócitos por milímetro cúbico), anormalidade da coagulação.

A sepse neonatal **precoc** é definida por sua ocorrência nas primeiras 72 horas de vidas e, a **tardia**, após esse período (Ferfebaun e Vaz, 1991; Krebs et al., 2002).

Finalmente, registrou-se o número de dias decorridos até a alta hospitalar ou eventual óbito.

Em caso de óbito, registrou-se a principal causa, definida pelos registros do prontuário médico e/ou relatório de necropsia do Serviço de Verificação de Óbito, ambos avaliados pela pesquisadora, com supervisão pormenorizada da Médica Responsável pelo Berçário Anexo à Maternidade do HCFMUSP, Profa. Dra. Vera Lúcia Jornada Krebs.

4.2.2 Análise estatística

Para comparação entre os dois grupos, foram submetidas à análise estatística as seguintes variáveis:

- índice de Apgar de 1º minuto ($< 3, \geq 3$);
 - índice de Apgar de 5º minuto ($< 7, \geq 7$);
 - UTI (sim, tempo em dias; não)
 - IOT (sim; tempo em dias, não);
 - uso de CPAP (tempo em dias);
 - suplemento de oxigênio (tempo em dias)
 - suporte respiratório total (sim, tempo em dias, não);
 - uso de surfactante exógeno (sim; não);
 - número de doses de surfactante exógeno.
 - doença das membranas hialinas (sim; não);
-

- displasia broncopulmonar (sim; não);
- hemorragia intracraniana (sim; não);
- enterocolite necrosante (sim; não);
- retinopatia da prematuridade (sim; não)
- sepse (sim; não);
- sepse precoce (sim; não);
- sepse tardia (sim, não);
- sepse precoce e tardia (sim; não);
- óbito durante a internação no berçário (sim; não);
- óbito neonatal precoce (sim; não);
- óbito neonatal tardio (sim; não);
- causa do óbito;
- tempo de permanência no berçário até a alta hospitalar ou óbito.

A comparação das distribuições das variáveis utilizadas no pareamento dos RN do GC aos do GB foi feita com o uso do teste t de Student para amostras pareadas (Kirkwood, 1988). A estimativa da força da associação entre a corticoterapia e cada desfecho foi baseada inteiramente na razão dos pares discordantes. Para a comparação dos desfechos binários entre os dois grupos utilizou-se o teste de qui-quadrado de McNemar (Hennekens e Buring, 1987).

Para os desfechos categóricos com mais de dois valores, foi usado o teste de simetria assintótica (Bowker, 1948; Cleves, 1997)

No caso das variáveis quantitativas, a comparação foi feita com uso do teste de Wilcoxon (Kirkwood, 1988).

No caso dos desfechos em que o uso de betametasona apresentou associação com ocorrência significativamente menor de complicações ou óbito foi calculado o número necessário para tratar (NNT) para evitar o desfecho (Laupacis et al., 1988).

Construíram-se as curvas com as estimativas de sobrevida de Kaplan-Meier dos RN dos dois grupos. Para comparar as funções de sobrevida dos dois grupos foi utilizado o teste de *log-rank* (Bland e Altman, 2004).

Para comparar a ocorrência de óbito em RN que apresentaram a DMH nos dois grupos calculou-se o risco relativo e seu respectivo intervalo de confiança de 95% e utilizou-se o teste de qui-quadrado (Kirkwood, 1988).

A análise estatística foi feita com uso do programa STATA® (versão 9.0).

Admitiu-se nível de significância estatística de $p < 0,05$.

4.3 Caracterização da população estudada: gestantes e RN

4.3.1 Características do Grupo Betametasona

A **idade** das gestantes variou de 21 anos a 43 anos (com média de 31 anos e desvio-padrão de 5,3 anos). Em termos de **raça**, 19 pacientes eram não brancas (12, brancas).

Em relação ao **antecedente obstétrico**, oito gestantes eram primigestas; nove, secundigestas e, 14, tercigestas ou mais. (A paridade variou entre zero e quatro, com média de 1,3 e desvio-padrão de 1,3). O **número de abortamentos** prévios variou de zero a três, com média de 0,6, desvio-padrão de 1,3.

Quanto às **doenças maternas**, a mais freqüente foi a síndrome hipertensiva, diagnosticada em 26 gestantes (20 hipertensas crônicas em associação ou não com doença hipertensiva específica da gestação, seis com doença hipertensiva específica da gestação). Houve, ainda, diagnóstico de collagenose (três casos), cardiopatia (um caso, com diagnóstico concomitante de síndrome hipertensiva) e trombofilia (um caso). Uma paciente não apresentava nenhuma enfermidade.

Em relação ao **IPV do DV** no momento da indicação do uso do corticóide, seu valor mostrou-se de 0,43 a 1,31, com média de 1,01, desvio-padrão de 0,25 e mediana de 1,09.

As **indicações para interrupção da gestação** foram o valor do IPV do DV de 1,00 a 1,50 em 20 casos, presença de diástole reversa na artéria umbilical em um caso, anormalidades de cardiotocografia em quatro pacientes, oligoâmnio em cinco casos e IG junto a 34 semanas em um caso.

Todos os **partos** foram cesáreos e as **anestesias**, raquidianas.

A **IG ao parto** variou de 26,3 semanas a 34 semanas, com média de 29,4 semanas e desvio-padrão de 1,8 semanas. Na

distribuição do **gênero dos RN**, o feminino constituiu 18 casos, enquanto o masculino, 13.

O **peso dos recém-nascidos** esteve entre 500g e 1370g, com média de peso de 791,0g e desvio-padrão de 230,4g. Vinte e quatro RN pesaram menos de 1000g. Vinte e nove RN foram classificados como pequenos para a IG; os restantes foram adequados para a IG.

A análise da **gasometria arterial do cordão umbilical** revelou o valor do pH entre 7,06 e 7,29, com média de 7,19 e desvio-padrão de 0,06, tendo havido catorze RN com pH inferior a 7,20 e três RN com pH inferior a 7,10. O BE variou entre - 3,0 e - 22,8, com sete RN com valor de BE inferior a -12,0.

4.3.2 Características do Grupo Controle

A **idade** das gestantes variou de 16 anos a 41 anos (com média de 29 anos e desvio-padrão de 6,1 anos). Em termos de **raça**, 21 pacientes eram brancas (10, não brancas).

Em relação ao **antecedente obstétrico**, 14 gestantes eram **primigestas**; 11, secundigestas e, seis, tercigestas ou mais. A **paridade** variou entre zero e quatro, com média de 0,7 e desvio-padrão de 0,9. O **número de abortamentos** prévios variou de zero a um (seis casos com um abortamento).

Quanto às **doenças maternas**, a mais freqüente foi a síndrome hipertensiva, diagnosticada em 23 gestantes (15 hipertensas crônicas em associação ou não com doença hipertensiva específica da

gestação, 6 com doença hipertensiva específica da gestação, duas com síndrome HELLP). Houve, ainda, diagnóstico de colagenose (três casos) e de hipotireoidismo (um caso). Quatro pacientes não apresentavam nenhuma enfermidade.

Em relação ao **IPV do DV** no momento da indicação do uso do corticóide, seu valor mostrou-se de 0,61 a 1,50, com média de 1,01, desvio-padrão de 0,22 e mediana de 1,01.

As **indicações para interrupção da gestação** foram anormalidades da cardiotocografia em 13 pacientes, presença de diástole reversa na artéria umbilical em sete casos, oligoâmnio em 10 gestantes e diagnóstico da síndrome HELLP em uma paciente.

Todos os **partos** foram cesáreos e as **anestesias**, raquidianas.

A **IG ao parto** variou de 26,7 semanas a 33,4 semanas, com média de 29,3 semanas e desvio-padrão de 1,9 semanas. Na distribuição do **gênero dos RN**, o masculino constituiu 18 casos e o feminino, 13.

O **peso dos recém-nascidos** esteve entre 470g e 1445g, com média de peso de 797,4g e desvio-padrão de 237,1g. Vinte e quatro RN pesaram menos de 1000g. Vinte e oito RN foram classificados como pequenos para a IG; os demais foram adequados para a IG.

A análise da **gasometria arterial do cordão umbilical**, de valores disponíveis de 26 RN, revelou o valor do pH entre 6,96 e 7,27, com média de 7,19 e desvio-padrão de 0,06, tendo havido onze RN com pH inferior a 7,20 e um RN com pH inferior a 7,10. O BE variou

de -4,3 a - 18,1 e quatro RN apresentaram valor de BE inferior a - 12,0.

4.3.3 Comparação das variáveis usadas no pareamento individual

Como esperado, em função do pareamento dos RN segundo IPV do DV, IG ao nascimento e peso ao nascimento, os dois grupos não apresentam diferenças significativas quanto à distribuição dessas variáveis (Tabela 1).

Tabela 1 - Apresentação dos RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à idade gestacional e peso ao nascimento e IPV do DV - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Grupo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	p*
Idade gestacional (semanas)						
Betametasona	29,4	1,8	28,6	26,3	34,0	0,73
Controle	29,3	1,9	28,7	26,7	33,4	
IPV do DV						
Betametasona	1,01	0,25	1,09	0,43	1,31	0,92
Controle	1,01	0,22	1,01	0,61	1,50	
Peso ao nascimento (gramas)						
Betametasona	791,0	230,4	750,0	500,0	1370,0	0,39
Controle	797,4	237,1	710,0	470,0	1445,0	

*p correspondente ao teste t de Student para amostras pareadas `

RESULTADOS

5

Ao nascimento, a avaliação do **índice de Apgar** demonstrou 17 RN do GC e três RN do GB com valores de **1º minuto** inferior a três. Quando analisados os pares de RN dos dois grupos, verificou-se que em 15 pares (48,4%) somente o RN do GC apresentou índice de Apgar de 1º minuto inferior a três e em um par somente o RN do GB teve o índice inferior a três, representando diferença estatística significativa ($p < 0,001$ - Tabela 2 e Gráfico 1).

Tabela 2 - Distribuição dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à classificação dos índices de Apgar de 1º minuto - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona Apgar de 1º min				Total	
		≥ 3		< 3		n	%
		n	%	n	%		
Grupo Controle Apgar de 1º min	≥ 3	13	41,9	1	3,2	14	45,2
	< 3	15	48,4	2	6,5	17	54,8
	Total	28	90,3	3	9,7	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar **< 0,001**

Gráfico 1 – Representação dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à classificação dos índices de Apgar de 1º minuto - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Dezessete RN do GC e nove RN do GB tiveram **índice de Apgar de 5º minuto** inferior a sete. Quando observados os pares de RN dos dois grupos, houve discordância desse parâmetro em 18 pares. Em 13 pares (41,9%), somente o RN do GC apresentou índice de Apgar do 5º minuto inferior a sete e em cinco, apenas o RN do GB teve esse índice inferior a sete ($p = 0,06$ - Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à classificação dos índices de Apgar de 5º minuto - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Apgar de 5º min				Total	
		≥ 7		< 7			
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle Apgar de 5º min	≥ 7	9	29,0	5	16,1	14	45,2
	< 7	13	41,9	4	12,9	17	54,8
	Total	22	71,0	9	29,0	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = **0,06**

Apenas um RN (do GB) não foi encaminhado à **UTI**. Na análise pareada, considerados os 30 pares de RN em que ambos foram internados em UTI, o tempo de permanência na unidade não se revelou diferente, do ponto de vista estatístico (Tabela 4).

Tabela 4 - Apresentação dos pares de RN (30 do Grupo Betametasona e 30 do Grupo Controle) internados em UTI, quanto ao tempo de permanência, em dias (médias, desvios-padrões, medianas, mínimos e máximos) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Tempo de UTI (dias)					
Grupo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Betametasona	44,8	41,6	32,5	4,0	182,0
Controle	40,5	45,9	31,5	1,0	190,0

p correspondente ao teste de Wilcoxon = 0,82

Quanto ao **tempo de internação** até a alta hospitalar (e, portanto, desconsiderados os óbitos), não houve diferença significativa, se avaliados os dois grupos como um todo (análise não-pareada - Tabela 5).

Tabela 5 - Apresentação dos 31 RN que sobreviveram (21 do Grupo Betametasona e 10 do Grupo Controle) quanto ao tempo de internação hospitalar em dias (médias, desvios-padrões, medianas, mínimos e máximos) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Grupo	Tempo de internação (dias)					
	n	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Betametasona	21	74,7	42,6	65,0	31,0	193,0
Controle	10	88,1	59,0	60,0	27,0	210,0

p correspondente ao teste de Wilcoxon = 0,54

Ainda quanto ao tempo de internação, a análise pareada, considerados os sete pares em que os dois RN sobreviveram, demonstrou diferença significativa entre eles, com menor duração no GB ($p=0,04$ - Tabela 6).

Tabela 6 - Apresentação dos sete pares de RN do Grupo Betametasona e do Grupo Controle em que ambos sobreviveram, quanto ao tempo de internação hospitalar em dias (médias, desvios-padrões, medianas, mínimos e máximos) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Grupo	Tempo de internação (dias)				
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Betametasona	44,6	12,0	40,0	31,0	65,0
Controle	68,7	36,9	58,0	27,0	145,0

p correspondente ao teste de Wilcoxon = 0,04

A **IOT** fez-se necessária em 25 RN (80,6 %) do GB e em 26 RN (83,9%) do GC. Na análise pareada, não foram observadas diferenças significativas, com quatro pares (12,9%) em que somente o RN do GC foi intubado e com outros três pares (9,7%) em que apenas o RN do GB necessitou desse recurso (Tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos pares de RN (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à IOT ao nascimento - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		IOT				Total	
		Não		Sim		n	%
		n	%	n	%		
Grupo Controle IOT	Não	2	6,5	3	9,7	5	16,1
	Sim	4	12,9	22	71,0	26	83,9
	Total	6	19,4	25	80,6	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = 0,71

Quanto aos 25 pares (80,6%) de RN em que ambos foram intubados, a comparação da **duração da IOT** não revelou diferença significativa entre os grupos (p = 0,45 - Tabela 8).

Tabela 8 - Apresentação dos 25 pares de RN (do Grupo Betametasona e do Grupo Controle), submetidos à IOT ao nascimento, quanto ao tempo de intubação, em dias (médias, desvios-padrões, medianas, mínimos e máximos) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Tempo de IOT (dias)					
Grupo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Betametasona	23,4	23,6	17,0	1,0	82,0
Controle	17,8	17,1	7,0	1,0	52,0

p correspondente ao teste de Wilcoxon = 0,45.

Em relação ao uso de **CPAP** e de **suplemento de oxigênio**, os pares dos grupos distribuíram-se estatisticamente de forma semelhante (Tabelas 9 e 11, respectivamente). Nos sete pares (22,6%) em que ambos os RN necessitaram de CPAP, não houve diferença significativa quanto à duração desse uso (Tabela 10). Nos sete pares (22,6%) em que ambos os RN precisaram de suplemento de oxigênio, não se verificou diferença significativa quanto à duração desse uso (Tabela 12).

Tabela 9 - Distribuição dos pares de RN (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto ao uso de CPAP - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Uso de CPAP				Total	
		Não		Sim			
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle Uso de CPAP	Não	9	29,0	8	25,8	17	54,8
	Sim	7	22,6	7	22,6	14	45,2
	Total	16	51,6	15	48,4	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = 0,80

Tabela 10 - Apresentação dos 7 pares dos Grupos Betametasona e Controle em que ambos os RN usaram CPAP, quanto ao tempo de uso, em dias (médias, desvios-padrões, medianas, mínimos e máximos) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Grupo	Tempo de uso de CPAP (dias)				
	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Betametasona	8,1	7,9	3,0	1,0	20,0
Controle	9,3	12,8	2,0	1,0	30,0

p correspondente ao teste de Wilcoxon = 0,80.

Tabela 11 - Distribuição dos pares de RN (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto ao uso de suplemento de oxigênio - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Uso de Suplemento de Oxigênio					
		Não		Sim		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle Uso de Suplemento de Oxigênio	Não	5	16,1	13	41,9	18	58,1
	Sim	6	19,4	7	22,6	13	41,9
	Total	11	35,5	20	64,5	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = 0,11

Tabela 12 - Apresentação dos 7 pares dos Grupos Betametasona e Controle em que ambos os RN usaram suplemento de oxigênio, quanto ao tempo de uso, em dias (médias, desvios-padrões, medianas, mínimos e máximos) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Tempo de uso de suplemento de oxigênio (dias)					
Grupo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Betametasona	4,6	3,6	6,0	1,0	10,0
Controle	7,4	5,9	6,0	2,0	19,0

p correspondente ao teste de Wilcoxon = 0,13

No tocante ao **tempo total de uso de suporte respiratório**, os grupos não diferiram (Tabela 13).

Tabela 13 - Apresentação dos pares de RN (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto ao tempo de uso de suporte respiratório, em dias (médias, desvios-padrões, medianas, mínimos e máximos) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Tempo de uso de suporte respiratório (dias)					
Grupo	Média	Desvio-padrão	Mediana	Mínimo	Máximo
Betametasona	29,7	28,8	18,0	0,0	110,0
Controle	31,2	42,4	9,0	1,0	190,0

p correspondente ao teste de Wilcoxon = 0,89

Receberam **surfactante exógeno**, 16 RN (51,6%) do GB e 21 RN (67,7%) do GC. Em termo da análise pareada, não se obteve diferença estatisticamente significativa (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição dos 62 RN (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto ao uso de surfactante exógeno - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Uso de Surfactante					
		Não		Sim		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle	Não	8	25,8	2	6,5	10	32,3
	Sim	7	22,6	14	45,2	21	67,7
	Total	15	48,4	16	51,6	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = 0,10

Na avaliação do **número de doses de surfactante exógeno** dos 14 pares em que ambos os RN fizeram esse uso, os dois grupos distribuíram-se de modo significativamente diferente ($p=0,007$): o GB apresentou mais RN que usaram uma dose e, o GC, mais RN que receberam duas ou três doses, conforme exposto na Tabela 15 e no Gráfico 2.

Tabela 15 - Distribuição dos 14 pares dos Grupos Betametasona e Controle em que ambos os RN receberam surfactante exógeno, quanto ao número de doses - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona Uso de Surfactante					
		Uma		Duas ou três		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle Uso de Surfactante	Uma	1	7,1	1	7,1	2	14,3
	Duas ou três	10	71,4	2	14,3	12	85,7
	Total	11	78,6	3	21,4	14	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = **0,007**

Gráfico 2 – Representação dos 14 pares dos Grupos Betametasona e Controle em que ambos os RN receberam surfactante exógeno, quanto ao número de doses - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Com relação à **ocorrência de complicações** na evolução dos 31 pares de RN durante a permanência no berçário, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à **DMH**. Em 10 pares (32,2%) somente o RN do GC teve esse diagnóstico e, em cinco (16,1%), apenas o do GB (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à ocorrência de DMH - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		DMH				Total	
		Não		Sim			
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle DMH	Não	6	19,4	5	16,1	11	35,5
	Sim	10	32,2	10	32,3	20	64,5
	Total	16	51,6	15	48,4	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = 0,20

Analisando-se o **diagnóstico de DMH** e a **ocorrência de óbito** do RN, notou-se que, dentre os 20 RN do GC diagnosticados com DMH, 17 RN (85,0%) foram a óbito. Em contrapartida, dentre os 15 RN do GB que desenvolveram a DMH, seis (40,0%) foram a óbito. Assim, a mortalidade dos RN que tiveram DMH foi 50% mais baixa entre os RN cujas mães receberam betametasona (risco relativo = 0,47; intervalo de confiança de 95%: 0,25 a 0,90; p = 0,006 – Tabela 17).

Tabela 17 - Distribuição dos 35 RN com diagnóstico de DMH (15 RN do Grupo Betametasona e dos 20 RN do Grupo Controle) quanto à ocorrência de óbito - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Grupo	Óbito de RN com DMH					
	Não		Sim		Total	
	n	%	n	%	n	%
Controle	3	15,0	17	85,0	20	100,0
Betametasona	9	60,0	6	40,0	15	100,0
Total	12	34,3	23	67,7	35	100,0

p correspondente ao teste de qui-quadrado = **0,006**

O diagnóstico de DBP, que requer o mínimo de 28 dias de sobrevida, ocorreu em sete RN (25,9%) dos 27 RN do GB que puderam ser avaliados e em 10 RN (47,6%) dos 21 RN do GC que puderam ser apreciados. Analisados os 17 pares em que ambos os RN puderam ser avaliados quanto à **DBP**, houve oito pares (47,1%) em que somente o RN do GC apresentou a enfermidade e um par (5,9%) em que apenas o RN do GB teve esse diagnóstico, com diferença significativa entre os grupos (Tabela 18 e Gráfico 3).

Tabela 18 - Distribuição dos 17 pares de RN do Grupo Betametasona e do Grupo Controle avaliados quanto à ocorrência de DBP - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Não		DBP Sim		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle DBP	Não	6	35,3	1	5,9	7	41,2
	Sim	8	47,1	2	11,8	10	58,8
	Total	14	82,4	3	17,6	17	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = **0,02**

Gráfico 3 – Representação dos 17 pares de RN do Grupo Betametasona e do Grupo Controle avaliados quanto à ocorrência de DBP - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Considerados os 17 RN do GB e os 19 RN do GC que puderam ser avaliados quanto ao diagnóstico de DBP, calculou-se o NNT para evitar a DBP em um RN. O NNT obtido foi 3,2, com intervalo de confiança de 95% de 1,7 a 35,9.

A **HIC** foi diagnosticada em sete RN (22,6%) do GB e em 11 RN (35,5%) do GC. Quanto à análise pareada, não houve diferença entre os grupos (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à ocorrência de HIC - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Não		HIC Sim		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle HIC	Não	16	51,6	4	12,9	20	64,5
	Sim	8	25,8	3	9,7	11	35,5
	Total	24	77,4	7	22,6	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = 0,25

O diagnóstico de **ROP**, que requer o mínimo de 28 dias de sobrevivência, ocorreu em 11 RN (47,8%) dos 23 RN do GB que puderam ser avaliados e em 12 RN (70,6%) dos 17 RN do GC que puderam ser avaliados. Quinze foram os pares em que ambos os RN puderam ser avaliados, não tendo havido diferença significativa entre os mesmos (Tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição dos 15 pares dos Grupos Betametasona e Controle em que ambos os RN foram avaliados quanto à ocorrência de ROP - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Não		ROP Sim		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle ROP	Não	4	26,7	1	6,7	5	33,3
	Sim	6	40,0	4	26,7	10	66,7
	Total	10	66,7	5	33,3	15	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = **0,06**

No que se referiu ao diagnóstico de **PCA**, o mesmo ocorreu em 6 RN (19,4%) do GB e em 19 RN (61,3%) do GC. A análise pareada revelou diferença estatisticamente significativa entre os pares dos dois grupos ($p=0,002$), com 15 pares em que o único RN acometido era do GC e com 2 pares em que o único com PCA era do GB (Tabela 21 e Gráfico 4).

Tabela 21 - Distribuição dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à ocorrência de PCA - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Não		PCA SIM		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle PCA	Não	10	32,3	2	6,5	12	38,7
	Sim	15	48,4	4	12,9	19	61,3
	Total	25	80,6	6	19,4	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = **0,002**

Gráfico 4 – Representação dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à ocorrência de PCA - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

O NNT para evitar a PCA em um RN foi 2,4 (com intervalo de confiança de 95% de 1,6 a 5,0).

Houve diagnóstico de **ECN** em um RN (3,2%) de cada grupo. À análise pareada, não houve diferença entre os grupos (Tabela 22).

Tabela 22 - Distribuição dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à ocorrência de ECN - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Não		ECN Sim		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle ECN	Não	29	93,5	1	3,2	30	96,8
	Sim	1	3,2	0	0,0	1	3,2
	Total	30	96,8	1	3,2	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar > 0,99

Em termos da ocorrência de **sepse**, houve diagnóstico em 21 RN (67,7%) do GB e em 22 RN (71,0%) do GC. Na análise pareada, os pares dos dois grupos distribuíram-se de modo semelhante (Tabela 23).

Tabela 23 - Distribuição dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à ocorrência de sepse - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Não		Sepse Sim		Total	
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle Sepse	Não	1	3,2	8	25,8	9	29,0
	Sim	9	29,0	13	41,9	22	71,0
	Total	10	32,3	21	67,7	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = 0,81

Quanto ao tipo de sepse segundo o período de ocorrência (**somente precoce, somente tardia, precoce e tardia**), os 13 pares (em que ambos apresentaram sepse) não diferiram (Tabela 24).

Tabela 24 - Distribuição dos 13 pares de RN do Grupo Betametasona e RN do Grupo Controle em que ambos os RN apresentaram diagnóstico de sepse, segundo o tipo (precoce, tardia, precoce e tardia) - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona							
		Tipo de Sepse							
		Precoce		Tardia		Precoce e Tardia		Total	
Grupo Controle Sepse Período	Precoce	n	%	n	%	n	%	n	%
	Tardia	1	7,7	2	15,4	1	7,7	4	30,8
	Precoce e Tardia	1	7,7	3	23,1	1	7,7	5	38,5
	Total	4	30,8	6	46,2	3	23,1	13	100,0

p correspondente ao teste de simetria assintótica = 0,80

Ocorreram 10 **óbitos** (32,3%) no GB e 21 óbitos (67,7%) no GC. A análise pareada relativa aos óbitos, sem levar em consideração a época de ocorrência, revelou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,008$). Em 14 pares (45,2%) apenas o RN do GC foi a óbito e em três pares (9,7%) houve óbito somente do RN do GB. Os dados encontram-se na Tabela 25 e no Gráfico 5.

Tabela 25 - Distribuição dos pares de 31 pares de RN do Grupo Betametasona e do Grupo Controle avaliados quanto à ocorrência de óbito - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

		Grupo Betametasona					
		Óbito				Total	
		Não		Sim			
		n	%	n	%	n	%
Grupo Controle Óbito	Não	7	22,6	3	9,7	10	32,3
	Sim	14	45,2	7	22,6	21	67,7
	Total	21	67,7	10	32,3	31	100,0

p correspondente ao teste de McNemar = **0,008**

Gráfico 5 – Representação dos pares de RN estudados (31 do Grupo Betametasona e 31 do Grupo Controle) quanto à ocorrência de óbito - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

O NNT para evitar o óbito de um RN foi de 2,8 (intervalo de confiança de 95%: de 1,7 a 8,2).

A análise pareada relativa aos óbitos, considerada a **época de ocorrência do evento**, também demonstrou diferença significativa entre os grupos ($p = 0,02$). Em sete pares (22,6%), o RN do GC foi a óbito nos primeiros sete dias e o RN do GB sobreviveu até a alta hospitalar. Em seis pares (19,4%), o RN do GC foi a óbito após 28 dias de vida, ao passo que o RN do GB manteve-se vivo até a alta hospitalar. Os dados estão na Tabela 26.

Tabela 26 - Distribuição dos 31 pares de RN do Grupo Betametasona e do Grupo Controle avaliados quanto à ocorrência de óbito e época do evento- HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

Grupo Controle Época do Óbito		Grupo Betametasona Época do Óbito									
		Não		Até 7 dias		8 a 28 dias		Após 28 dias		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Não		7	22,6	0	0,0	0	0,0	3	9,7	10	32,3
Até 7 dias		7	22,6	1	3,2	3	9,7	0	0,0	11	35,5
8 a 28 dias		1	3,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	3,2
Após 28 dias		6	19,4	0	0,0	1	3,2	2	6,5	9	29,0
Total		21	67,7	1	3,2	4	12,9	5	16,1	31	100,0

p correspondente ao teste de simetria assintótica = **0,02**

Considerados somente os 31 RN que foram a óbito, foi possível notar que durante os sete primeiros dias de vida o óbito ocorreu em 11 RN do GC e em um RN do GB. A maior porcentagem de óbitos do GB ocorreu após 28 dias de vida (Gráfico 6).

Gráfico 6 – Representação dos 31 RN que foram a óbito (10 do Grupo Betametasona e 21 do Grupo Controle) quanto à época de ocorrência do evento - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

A **causa principal de óbito** e suas proporções de ocorrência nos dois grupos encontram-se no Gráfico 7.

Gráfico 7 - Distribuição de 10 óbitos do Grupo Betametasona e 21 óbitos do Grupo Controle, segundo a causa principal - HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

A **sobrevida** dos RN do GB foi maior do que a dos RN do GC, com $p = 0,01$. O risco de óbito dos RN do GB foi 60% menor do que os do GC, com *hazard ratio* de 0,40 e intervalo de confiança de 0,19 a 0,84. As estimativas da probabilidade de sobrevida são apresentadas no Gráfico 8.

Gráfico 8 - Estimativas de probabilidade de sobrevida de Kaplan-Meier dos 62 RN estudados (31 RN do Grupo Betametasona e 31 RN do Grupo Controle)- HCFMUSP – fev 2000 a jul 2006

p correspondente ao teste de log-rank para a igualdade das funções de sobrevida = **0,01**

DISCUSSÃO

6

Para o pleno sucesso da transição da vida intra-uterina para a extra-uterina, o feto necessita estar suficientemente nutrido e maduro para se adaptar às condições extremamente diferentes com que se deparará fora do ambiente materno. Nas gestações de alto risco, a nutrição e o desenvolvimento orgânico fetais podem receber influências negativas das doenças maternas que, ao conturbar o funcionamento completo de órgãos e sistemas relacionados à evolução da gravidez, produzem RNPT e fragílimos.

Contam-se, hoje em dia, muitas pesquisas que descrevem a associação entre a anormalidade da dopplervelocimetria das artérias umbilicais e a asfixia perinatal, com desfechos pós-natais desfavoráveis. Nesse cenário, o estudo de fetos submetidos à insuficiência placentária desperta grande interesse, sobretudo pela alta frequência de restrição de crescimento e elevada morbidade neonatal em associação à prematuridade (Rochelson et al., 1987; Karsdorp et al., 1994; Francisco et al., 2000; Miyadahira, 2002; Alves, 2006).

O avanço tecnológico da Obstetrícia possibilita a avaliação global do feto, compondo um conjunto de informações que constituem os subsídios para as condutas médicas mais adequadas nos casos de insuficiência placentária grave, sejam elas conservadoras ou resolutivas. Com a disponibilidade e o emprego de múltiplas técnicas para o acompanhamento desses casos, com destaque para a cardiotocografia, o perfil biofísico fetal e a dopplervelocimetria, a assistência obstétrica em

nível de cuidados superespecializados atinge altos graus de satisfação. No presente Serviço, isso se torna possível pelo cumprimento rigoroso dos passos preconizados por protocolo específico elaborado para casos de DZ ou DR (Zugaib et al., 2000), que inclui a internação hospitalar dessas pacientes e a monitoração intensiva do binômio materno-fetal.

Em que pese o domínio na cronologia da interrupção da gravidez, a problemática principal é o prognóstico pós-natal, com altos índices de insucesso, muitos dos quais relacionados à prematuridade associada às gestações com insuficiência da placenta, sobretudo à custa do parto prematuro eletivo. Existem indicações precisas de interrupção da gestação com IG muito baixas (Baschat et al., 2007). Maulik (2006), em estudo de revisão de 1126 casos com DZ ou DR, recomenda resolução obstétrica com até 34 semanas de IG, na ausência de alterações que justifiquem antecipação ainda maior do parto, a saber, ocorrência de DR, fluxo sanguíneo ausente ou reverso no DV, oligoâmnio ou perfil biofísico fetal de resultado inferior a seis.

Desde o primeiro trabalho sobre o tema, de Liggins e Howie (1972), publicam-se diversas pesquisas a respeito do grande recurso de estímulo para a maturação pulmonar fetal por meio da corticoterapia antenatal. Em consonância com essa tendência mundial, a corticoterapia antenatal para os casos de DZ ou DR passou a ser uma opção efetiva no Serviço.

A partir de observações realizadas na própria Clínica Obstétrica do HCFMUSP, em 2004 passou-se a preconizar o uso de corticóide em gestações com DZ em caso de IG entre 26 semanas e 34 semanas,

quando fossem observadas pelo menos uma das seguintes condições: oligoâmnio ou IPV do DV com valores entre 1,0 e 1,5. A escolha desses parâmetros teve por objetivo atingir duas premissas. A primeira era a certeza de que a utilização de corticóide ocorresse apenas uma vez, ou seja, ficando claro que se estava chegando ao limite em relação à segurança da manutenção da gestação e da vitalidade fetal. A segunda era que também houvesse condições para que o ciclo da corticoterapia fosse completo. A faixa de valores de DV adotada compreendia probabilidade de acidose no nascimento variando de 51% a 75% (Francisco, 2002; Francisco et al., 2006), o que pareceu seguro, considerando-se que o ciclo completo acarretaria mais, pelo menos, 48 horas de observação do caso clínico.

A revisão sistemática mais recente sobre o tema confirma benefícios dessa corticoterapia antenatal, destacando os efeitos de redução de óbitos neonatais, síndrome de desconforto respiratório, hemorragia cerebровentricular, ECN, suporte respiratório, internações em UTI e infecções sistêmicas nas primeiras 48 horas de vida (Roberts e Dalziel, 2007). Em sua conclusão, a revisão apóia o uso rotineiro do ciclo único antenatal de corticóide, citando que haveria poucas exceções.

Nesse contexto, a literatura concernente carece de trabalhos sobre o tema, abordando subgrupos, como constituem as gestações com DZ ou DR. Tendo havido a oportunidade da execução de pesquisa dessa natureza neste Serviço, conduziu-se estudo de coorte, visando à análise de resultados pós-natais de dois grupos de RN: um deles

com utilização antenatal da corticoterapia (entendido como “exposto”) e outro sem esse uso (“controle”). Para tanto, fez-se necessária a adequada seleção de casos, que possibilitassem a comparação apropriada de desfechos relacionados à terapêutica em questão. Um viés de seleção limitaria substancialmente as conclusões do estudo.

Nos casos de DZ ou DR, três parâmetros gestacionais destacam-se como norteadores da conduta obstétrica: IG, peso ao nascimento e condições de oxigenação fetal (ou estágio da resposta hemodinâmica do feto à hipoxia, inferido pelo valor do IPV do DV). Constituem, ainda, os principais fatores determinantes do prognóstico pós-natal. Diante do exposto, foram essas as três variáveis escolhidas para o pareamento dos RN dos dois grupos (GB e GC).

Para controlar o efeito de confusão das variáveis citadas (associadas à ocorrência dos desfechos e à exposição “uso de corticóide”, mas sem ser parte da cadeia causal entre uso de betametasona e ocorrência dos desfechos) adotou-se a estratégia de pareamento individual. Com o mesmo propósito, estabeleceram-se diferenças mínimas entre os RN de cada par quanto às três variáveis do pareamento.

Quanto aos resultados pós-natais do presente estudo, as condições ao nascimento analisadas demonstraram melhores **índices de Apgar de 1º minuto** no GB e uma tendência para esse resultado quanto ao **Apgar de 5º minuto**. Esses achados concordam com os da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (2004),

que estudam 514 RNPT, de gestações únicas e múltiplas, sem referência à insuficiência placentária, comparando resultados relacionados ao uso antenatal de corticóide (doses variadas) e descrevem melhores índices de Apgar nos medicados, em comparação com o grupo não-tratado. Também existe concordância com Meneguel et al. (2003), que referem maiores médias dos índices de Apgar de 1º e de 5º minutos de 410 RNPT, sendo 205 com uso antenatal de betametasona (doses variadas) e 205 sem esse uso, com média de 31 semanas e menos de 34 semanas de IG ao nascimento.

O efeito protetor da corticoterapia em relação aos índices de Apgar não pôde ser demonstrado pela revisão sistemática de Roberts e Dalziel (2007), na análise de 1712 RN, oriundos de seis pesquisas.

Baixos valores de Apgar relacionam-se com maior grau de acidose ao nascimento, verificada pela gasometria da artéria umbilical (Socol et al., 1994; Victory et al., 2003; Francisco et al., 2006). Porém, essa relação é evidente apenas quando considerados os valores de pH ao nascimento inferiores a 7,05 (Ingemarsson et al., 1997). Observe-se que nos casos deste estudo a frequência de casos com pH ao nascimento inferior a 7,05 foi de um RN no GC (nenhum no GB), ou seja, a ocorrência foi muito baixa.

A despeito dos RN dos dois grupos apresentarem o mesmo grau de comprometimento hemodinâmico (assegurado pelo pareamento segundo os resultados da dopplervelocimetria do DV) e semelhança na resposta metabólica (observada pelo pH ao nascimento, com

destaque para a baixa frequência de casos de valor inferior a 7,05), os valores de Apgar diferiram entre os pares dos grupos. Faz-se necessário, então, analisar a composição do índice de Apgar, em que a resposta cardiopulmonar do RN assume grande importância (*American Academy of Pediatrics e American College of Obstetricians and Gynecologists*, 2006). Considerando-se o efeito da betametasona na maturação pulmonar fetal, era realmente esperado que os valores totais do índice de Apgar fossem superiores no GB devido à influência direta e indireta nas pontuações decorrentes da função respiratória (frequência respiratória e grau de cianose) e até mesmo da frequência cardíaca.

Quanto ao tipo e duração da internação hospitalar, apenas um RN (do GB) não foi encaminhado à **UTI** ao nascimento e não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao **tempo de permanência em UTI**. A necessidade de internação dos RN de gestações com DZ ou DR nesse tipo de unidade neonatal comprova a gravidade e os riscos inerentes a esses casos. Nesse contexto, descreve-se até 100% de necessidade de UTI por esses RN (Wang et al., 1998) e pesquisas com RNPT de gestações de alto risco são desenvolvidas exclusivamente com pacientes em UTI dada à alta frequência de uso por parte dos mesmos (Aucott et al., 2004; Karna et al., 2005; Ahmed et al., 2006).

De toda maneira, é importante informar que a revisão sistemática recente de Roberts e Dalziel (2007), a partir da análise de

277 RNPT oriundos de duas pesquisas, sem distinção de casos com insuficiência placentária, descreve redução nas admissões em UTI associada à corticoterapia antenatal, com risco relativo de 0,80 (intervalo de confiança de 95%: 0,65 a 0,99).

Em termos do **tempo total de internação** no Berçário, no presente trabalho a análise não-pareada dos 31 RN que sobreviveram não os diferenciou. Contrariamente, a observação dos pares dos dois grupos demonstrou diferença significativa, com duração menor da internação dos RN do GB. Essa análise contou com número restrito de pares de RN (sete), uma vez que exigia a sobrevivência de ambos do par, mas é mais um dado promissor em relação ao emprego da corticoterapia para população semelhante. Esse efeito benéfico fica mais claro quando se averigua o número absoluto de dias de internação desses RN e se constata que o tempo mínimo foi de 27 dias, tendo havido RN que recebeu alta hospitalar aos 145 dias de vida (na análise pareada) e aos 210 dias de vida (na análise não-pareada). A possibilidade de redução desse tempo tem importância vital em diferentes âmbitos, tais como médicos, sociais e econômicos.

Quanto ao **uso de suporte respiratório**, a grande maioria dos RN desta pesquisa recebeu **IOT**, não tendo sido observada diferença significativa entre os pares dos grupos. Isso já seria esperado e é bem compreendido pelo fato de se tratarem de casos de insuficiência placentária grave e baixo peso ao nascimento na sua totalidade, ainda com prematuridade extrema de muito dos RN. Por

esse motivo, fica inadequado comparar os presentes resultados com os de outros trabalhos, como o da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (2004), que investiga RNPT, mas não exclusivamente oriundos de gestações com DZ ou DR, e relata decréscimo significativo da necessidade de IOT nos casos tratados. Já Meneguel et al. (2003), na análise de 410 RNPT, observam que a corticoterapia não muda significativamente a necessidade de ventilação mecânica.

Quanto ao **tempo de permanência em IOT**, bem como quanto ao uso e à duração de outro suporte ventilatório (**CPAP e suplemento de oxigênio**), não foi observada diferença entre os pares dos grupos, o que é discordante dos achados de Meneguel et al. (2003) em relação à duração da ventilação mecânica, apenas confirmando a gravidade dos casos analisados neste estudo.

Em termos da proporção de RN que receberam **surfactante exógeno**, os pares dos GB e GC não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Isto deve ser compreendido da mesma maneira que as avaliações acima discutidas (a respeito do suporte respiratório) e se assemelha aos achados de Meneguel et al. (2003), discordando daqueles descritos pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (2004). Embora ambos os trabalhos não tenham abordado RN de gestações com insuficiência placentária grave, é importante ressaltar que, à semelhança do presente estudo, a pesquisa de Meneguel et al. (2003) inclui RN com peso e IG estatisticamente semelhantes nos dois grupos (tratado e não-tratado). Já o trabalho da

Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais abrangeu RN com peso e IG ao nascimento maiores no grupo tratado, o que pode justificar os resultados diferentes citados.

A revisão sistemática de 2007, avaliando 3 estudos, totalizando 421 RN, não evidencia diferença significativa quanto ao uso de surfactante (Roberts e Dalziel, 2007). Todavia salienta a tendência de redução da necessidade de surfactante no grupo com corticoterapia antenatal, descrevendo risco relativo de 0,72, com intervalo de confiança de 95% de 0,51 a 1,03.

Na avaliação do **número de doses de surfactante exógeno** recebido pelos 14 pares em que ambos os RN fizeram esse uso, registrou-se diferença entre os grupos, sendo que os RN do GB utilizaram menor número de doses de surfactante que os do GC, indicando menor gravidade no acometimento dos RN do GB. Tem-se, então, já aos primeiros dias de vida, uma idéia de diferença entre os dois grupos em termos da gravidade do acometimento pulmonar, além de considerável redução de custos na assistência ao RN.

Quanto à ocorrência de **DMH**, os pares de RN dos dois grupos do presente estudo distribuíram-se de forma semelhante. Considerado o total de RN de cada grupo, houve o diagnóstico da DMH em 48,4% dos RN do GB e, em 64,5%, do GC. O uso antenatal de corticosteróides é associado à redução substancial de casos de DMH, que não foi observada neste estudo, como também não foi pela Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (2004). A revisão sistemática de

Roberts e Dalziel (2007) avalia 21 estudos com 4038 RN e constata redução significativa do risco de DMH, com risco relativo de 0,66 e intervalo de confiança de 95% de 0,59 a 0,73.

Faz-se necessário frisar, mais uma vez, que a presente pesquisa englobou apenas casos com insuficiência placentária grave, o que difere muito das pesquisas disponíveis para comparação, explicando o fato de a abordagem isolada do diagnóstico da DMH não ter diferenciado os RN de um e outro grupo.

Analizando-se a **evolução clínica dos RN que apresentaram a DMH**, notou-se que dentre os 15 RN do GB, seis (40,0%) foram a **óbito** e, dos 20 RN do GC, 17 (85,0%) tiveram o mesmo desfecho, denotando que a mortalidade dos RN que tiveram DMH foi 50% menor entre aqueles cujas mães receberam betametasona (com risco relativo de 0,47 e intervalo de confiança de 95% de 0,25 a 0,90). Isso, somado ao menor número de doses de surfactante dos pares dos RN do GB, permite a inferência de que a DMH nesse grupo foi de menor gravidade, inclusive em função de não se fazer uso profilático de surfactante no Serviço. Essa é uma diferença de grande importância e sugere que estudos com subgrupos como o do presente trabalho carecem de análises mais profundas do que tão somente a análise de um desfecho binário.

No GB, 27 RN (87,1%) puderam ser avaliados com relação à **DBP** e, no GC, 21 RN (67,7%). Houve diagnóstico de DBP em sete RN (25,9%) do GB e, em 10 RN (47,6%), do GC. Embora de ocorrência

alta nos dois grupos do presente trabalho, na comparação dos 17 pares em que ambos os RN puderam ser avaliados quanto à DBP, a entidade foi significativamente menos freqüente no GB, indicando o efeito protetor associado ao uso do corticóide.

Amorim et al. (1999), no estudo de casos provenientes de gestações com pré-eclâmpsia grave, também observam ocorrência significativamente menor de DBP no grupo com uso antenatal de corticóide, de risco relativo de 0,20, porém com intervalo de confiança de 95% entre 0,02 e 1,68. A revisão sistemática de Crowley (2006) não verifica redução significativa de doença pulmonar crônica pelo uso antenatal de corticóide.

Diagnosticou-se **HIC** em 22,6% dos RN do GB e em 35,5% dos RN do GC. Quanto aos pares dos dois grupos, a freqüência do diagnóstico de HIC foi semelhante. Também a Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (2004) descreve ausência de diferença significativa na ocorrência de HIC após corticoterapia antenatal, porém o diagnóstico nesse trabalho relaciona-se apenas aos graus III e IV da enfermidade.

Amorim et al. (1999), estudando o uso de corticóide em gestações com pré-eclâmpsia grave, referem redução significativa de HIC no grupo tratado, sem distinguir gradação da doença, como na presente pesquisa. Da mesma forma, a revisão sistemática de Roberts e Dalziel (2007) avalia 13 estudos com 2072 RN e confirma o efeito protetor da corticoterapia antenatal na ocorrência geral de HIC.

Buscando fatores de risco perinatais para HIC em RNPT, Ertan et al. (2006) descrevem a relação significativa entre uso antenatal de betametasona (sem especificação de número de ciclos) e redução do risco da morbidade. Na presente pesquisa, essa diferença não foi estatisticamente significativa, o que precisaria ser mais bem investigado, por exemplo, com aumento do número de RN avaliados e, ainda, com a classificação dos RN segundo o grau da HIC, dado este que não se mostrou disponível em todos os RN avaliados e que impossibilitou tal análise.

Como a ocorrência de **ROP** é avaliada entre quatro e seis semanas de vida, 23 RN do GB e 17 RN do GC puderam ser avaliados com essa ocorrência. Houve o diagnóstico da doença em 11 RN (47,8%) do GB e, em 12 RN (70,6%), do GC. A alta ocorrência de ROP verificada nesta pesquisa pode se dever tanto à baixa IG e ao baixo peso ao nascimento quanto à grande proporção de RN classificados como pequenos para a IG (91,9% do total, sendo 90,3% dos RN do GB e 93,5% dos do GC). Nesse contexto, Garite et al. (2004) avaliam 29916 RNPT e observam maior frequência de ROP entre os RN com restrição de crescimento fetal e/ou pequenos para a IG. Ressalte-se também que o fato de se considerar que a melhora no seguimento pré-natal, incluindo a corticoterapia quando de risco de parto prematuro, assim como o aprimoramento dos cuidados neonatais, reduzem a mortalidade neonatal e aumentam proporcionalmente a prevalência da ROP.

Na presente pesquisa, considerados os pares de RN dos dois grupos, a avaliação quanto à ROP pôde ser realizada em 15 deles, com discordância em 7 pares, 6 dos quais com diagnóstico de ROP apenas no RN do GC, justificando a tendência à diferença significativa ($p=0,06$). Nessa análise e na observação do número de diagnósticos de ROP nos grupos como um todo, nota-se menos ROP no GB, o que pode configurar diferença significativa na ampliação do número de RN analisados, bem como na avaliação da gradação da doença, em busca da redução da gravidade, um dos efeitos que se atribuem à corticoterapia.

Destaque-se, ainda, que neste trabalho a totalidade dos RN que sobreviveram até a época de avaliação oftalmológica foi examinada, diferente do que é descrito em diferentes pesquisas recentes em que os exames não atingem todos os RN (Ahmed et al., 2006; Lermann et al., 2006). Isso tem importância absolutamente específica, uma vez que determina diretamente a possibilidade de se evitar a cegueira atribuída à ROP. Nesse contexto, o achado em questão reflete a qualidade e a seriedade do atendimento neonatal prestado no Serviço do estudo.

O diagnóstico de **PCA** ocorreu em 19,4% dos RN do GB e em 61,3% dos RN do GC. A frequência observada no GC não difere muito da de Alves (2006), que relata 57,4 % de PCA dentre 68 RN oriundos de gestações com DZ ou DR, também sem uso antenatal de corticóide.

Na análise comparativa entre os pares dos grupos, houve diferença estatisticamente significativa, com 15 pares em que o único

RN acometido era do GC e com 2 pares em que o único RN com PCA era do GB. A indicação da proteção exercida pela betametasona no tocante à PCA também é observada por Amorim et al. (1999) que, estudando RN provenientes de gestações com pré-eclâmpsia grave, relatam risco relativo de 0,27 (intervalo de confiança de 95%: 0,08 a 0,95) para os RN com uso antenatal de corticóide.

Diversas pesquisas buscam fatores de risco que predis põem os RN de muito baixo peso ao nascimento a desenvolverem a DBP e descrevem que, depois da prematuridade em si, a PCA e a sepse associam-se com maior risco de DBP (Brown, 1979; Rojas et al., 1995; Gonzalez et al., 1996). Considera-se que a comunicação direita-esquerda no canal arterial patente causa aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e do fluido pulmonar, piorando a função pulmonar e a troca gasosa, elevando o risco para DBP (Groneck et al., 1994; Pierce e Bancalari, 1995). Nesse sentido, o efeito protetor da corticoterapia tem importância amplificada.

No presente trabalho, calculou-se que seria necessário medicar 2,4 gestantes com betametasona para se evitar um caso de PCA (com intervalo de confiança de 95% de 1,6 a 5,0). O valor do NNT e de seu intervalo de confiança, considerada a gravidade representada pela PCA bem como sua associação com outras morbidades, parece ser mais um fator na justificativa do uso da corticoterapia antenatal em questão.

Quanto à **ECN**, foi diagnosticado um caso (3,2%) no GB e um (3,2%) no GC, frequências inferiores às menores descritas na literatura pertinente, sem especificação de casos de insuficiência placentária, que oscilam entre 3,9% e 22,4% (Uauy et al., 1991; Lemons et al., 2001; *The Canadian Neonatal Network*, 2004). Levadas em conta somente as gestações com DZ ou DR, Malcolm et al. (1991) observam 53% dessa complicação e Alves (2006), em pesquisa deste Serviço, com RN de gestações com DZ ou DR, relata 8,7% de ECN nos 103 casos.

Como a prematuridade é o fator de risco mais fortemente associado ao desenvolvimento de ECN, a possibilidade da indução da maturidade pela corticoterapia antenatal é tema de vários estudos (Bauer et al., 1984; Engelhard et al., 1987; Israel et al., 1990; Schiffrin et al., 1993; Buchmiller et al., 1994; Daniels e Orgeig, 2003), muitos dos quais apontando para o efeito benéfico da terapia nessa área. A revisão sistemática de Roberts e Dalziel (2007), que analisa resultados de oito estudos, englobando 1675 RN, afirma que a administração antenatal de corticosteróides se associa com diminuição do risco para ECN, relatando risco relativo de 0,46 (intervalo de confiança de 95%: 0,29 a 0,74).

Diferentemente, Amorim et al. (1999), no estudo de RN oriundos de gestações com pré-eclâmpsia grave, não notam diferença significativa, embora relatem redução na frequência do diagnóstico de ECN relacionada à corticoterapia. Avaliando RNPT com uso antenatal

de betametasona, Meneguel et al. (2003) também não notam alteração na ocorrência de ECN.

Neste trabalho não se observou diferença entre os pares dos dois grupos em termos da ocorrência de ECN e, portanto, não se evidenciou o efeito protetor que se descreve em relação à corticoterapia antenatal. O principal motivo para isso é a baixa frequência de ECN no Serviço. Trata-se de Unidade Neonatal inserida num hospital universitário de atendimento terciário.

Nesse âmbito, fatores de risco para ECN, além da prematuridade em si, são extremamente controlados no Serviço em questão, de modo a serem evitados. Com esse intuito, além de obviamente se buscar evitar episódios de apnéia, tomam-se medidas com não usar rotineiramente a cateterização umbilical, iniciar paulatinamente a dieta alimentar (evitando-se o aumento rápido do volume da mesma) e introduzir leite humano na dieta tão logo possível, uma vez que práticas contrárias constituem fatores de risco para a doença (McKeown et al., 1992; Vieira e Lopes, 2003; (Rodriguez Luis et al., 1981; Thilo et al., 1984).

Em termos do diagnóstico de **sepse**, a avaliação dos RN revelou 67,7% no GB e 71,0% no GC, confirmando que RNPT são altamente suscetíveis a infecções por múltiplos fatores, incluindo suscetibilidade intrínseca, sujeição maior a manipulações e procedimentos invasivos e internações hospitalares prolongadas. Cabe supor que todos esses fatores tenham sido de maior monta nos RN do

presente estudo, submetidos a restrição de oxigênio e nutrientes no ambiente intra-uterino e nascidos com IG entre 26 semanas e 34 semanas (média de 29,3 semanas) e peso entre 470g e 1445g (média de 794,2g). Fica claro que esses resultados também confirmam a noção da proporcionalidade inversa entre o risco de sepse e a IG, em especial dos RN com muito baixo peso ao nascimento (Ferrieri, 1990), que contabilizaram a totalidade dos RN deste estudo.

A avaliação comparativa demonstrou que os pares dos dois grupos foram semelhantes quanto à frequência de **sepse**. A respeito do **tipo de sepse** segundo o período de ocorrência (**somente precoce, somente tardia, precoce e tardia**), os 13 pares em que ambos desenvolveram a doença não apresentaram diferença significativa. Schaap et al. (2001), examinando RNPT com restrição de crescimento fetal, não notam alteração na frequência de sepse.

Diferentemente, Amorim et al. (1999), no estudo de RN de gestações com pré-eclâmpsia grave, verificam redução significativa na ocorrência de sepse neonatal, com risco relativo de 0,59 (intervalo de confiança de 95% de 0,36 a 0,97), e destacam que esse achado não reforça o receio da sepse neonatal como consequência da corticoterapia.

Roberts e Dalziel (2007), em revisão sistemática, analisam 1319 RN e referem que a corticoterapia antenatal diminui o risco de infecção sistêmica nas primeiras 48 horas de vida, com risco relativo de 0,56 (intervalo de confiança de 95%: 0,38 a 0,85).

Na atualidade, o emprego rotineiro da corticoterapia antenatal, associado ao avanço das técnicas de cuidados intensivos neonatais, tem propiciado importante redução da **mortalidade neonatal** dos RNPT. Como descrito por diversas pesquisas que avaliam a corticoterapia para casos de risco de parto prematuro sem abordagem específica da ocorrência de insuficiência placentária e de parto prematuro eletivo, o presente estudo verificou impacto positivo do uso antenatal de corticóide relacionado aos **óbitos**. Considerado cada grupo como um todo, ocorreu óbito de 32,3% dos RN do GB e de 67,7% do GC.

Houve mortalidade significativamente menor dos RN do GB, evidenciada também pela diferença estatística à análise pareada: em 45,2% dos pares apenas o RN do GC foi a óbito e em 9,7% ocorreu somente o óbito do RN do GB. Meneguel et al. (2003), no estudo de 205 RNPT com uso antenatal de betametasona (doses variadas) e 205 sem esse uso (com média geral de IG de 31 semanas e média de peso de 1290g), descrevem redução significativa de óbitos intra-hospitalares, com *odds ratio* de 0,51 (intervalo de confiança de 95%: 0,38-0,82).

O benefício da corticoterapia antenatal sobre a mortalidade também é verificado por Amorim et al. (1999). Esses autores, examinando 100 RNPT com uso antenatal de betametasona e 100 RNPT sem o uso, relatam redução da mortalidade neonatal, com risco relativo de 0,5 (intervalo de confiança de 95 % de 0,28 a 0,89). Roberts e Dalziel (2007), na mais recente revisão sistemática do

corticoterapia em casos de risco de parto prematuro, relatam diminuição da mortalidade neonatal e calculam risco relativo de 0,69 (intervalo de confiança de 95%: de 0,68 a 0,81).

Por outro modo, Canterino et al. (2001) publicam estudo de 1161 RN, de nascimento entre 24 semanas e 34 semanas e entre 500g e 1750g de peso, não observando diminuição significativa na mortalidade neonatal relacionada à corticoterapia antenatal, com valor de 8% no grupo com corticoterapia e, 10,5%, no grupo sem esse uso. Note-se, nessa pesquisa, a baixa mortalidade nos dois grupos avaliados.

Certamente a significativa redução de óbitos associada aos resultados relacionados à sobrevida representam o desenlace de maior impacto da presente análise. A **sobrevida** dos RN do GB foi significativamente maior do que a dos RN do GC, com cálculo de risco de óbito para os RN do GB 60% menor do que o do GC. A Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais (2004) também relata aumento significativo da sobrevida entre os RN no sentido do efeito protetor da corticoterapia.

Apesar de alguns estudos, como o de Schaap et al. (2001), não constatarem diminuição significativa da mortalidade pela corticoterapia em casos de restrição do crescimento fetal, a mesma foi observada no presente trabalho, que incluiu grande maioria de RN classificados como pequenos para a IG (90,3% no GB e 93,5% no GC). O efeito protetor da corticoterapia antenatal deste estudo fica

evidente pelo cálculo do NNT, segundo o qual foi necessário o uso antenatal de corticóide em 2,8 casos para evitar o óbito de um RN, com intervalo de confiança de 95% de 1,7 a 8,2. Halliday (2004), em revisão sistemática sobre corticoterapia perinatal, refere que o uso antenatal desse medicamento exibe NNT relacionado à mortalidade neonatal, com valor de 23, com intervalo de confiança de 95% de 16 a 42.

Quanto à **época de ocorrência dos óbitos**, houve diferença estatisticamente significativa entre os pares dos dois grupos desta pesquisa. Analisados os 31 óbitos do estudo, no GC houve maior proporção de óbitos neonatais precoces (52,4% do total de óbitos desse grupo), concordante com os achados de piores índices de Apgar e de uso de maior número de doses de surfactante pelos RN desse grupo, confirmando o efeito protetor da corticoterapia antenatal. Por outro lado, no GB ocorreram proporcionalmente mais óbitos neonatais tardios (50% dos óbitos desse grupo), o que seria de se esperar, em se tratando de casos originários de gravidezes com debilitação acentuada da função placentária associada a comprometimento do crescimento intra-útero, com nascimentos em IG muito precoces e submetidos a internações hospitalares prolongadas.

Nesse âmbito, as causas principais dos óbitos concentraram-se naquelas consideradas as mais comuns dentre os RNPT, sobretudo com muito baixo peso ao nascimento, a saber, a hemorragia pulmonar e a sepse, que se associam grandemente à prematuridade e à

internação hospitalar prolongada. Do total de óbitos, 90% de cada grupo teve como causa principal uma ou outra das citadas.

Apesar de estudos que avaliam os efeitos da betametasona antenatal demonstrarem redução significativa na frequência de DMH, ROP, ECN no período pós-natal, nesta pesquisa isso não foi observado. Esse fato pode ser atribuído ao pequeno número de casos estudados aliado à baixa frequência de certos eventos no Serviço, cujo exemplo é a ECN, e até mesmo pelo eventual comportamento distinto dos casos DZ ou DR, que são expostos a menor oferta de nutrientes e de oxigênio, em relação àqueles em que a prematuridade ocorre por atividade uterina inadequada em fases precoces da gestação.

Na verdade, o maior objetivo era verificar redução na ocorrência de complicações, como se descreve para os demais trabalhos disponíveis, em que se aborda a corticoterapia antenatal para casos de risco de parto prematuro, englobando população mais geral, sem especificar a ocorrência de insuficiência placentária nem de parto prematuro eletivo.

Na atualidade, discute-se o emprego da corticoterapia nos fetos com crescimento restrito, sobretudo quanto aos possíveis efeitos indesejáveis e a longo prazo, tais como os relacionados ao crescimento pós-natal. Estudo experimental recente descreve a possibilidade de lesões cerebrais associadas à corticoterapia antenatal em casos de restrição de crescimento fetal em ovelhas (Miller et al.,

2007). Nesse sentido, embora ainda persistam dúvidas quanto ao efeito do corticóide em fetos com restrição de crescimento, esta pesquisa, ao menos no que concerne aos resultados pós-natais durante a internação no berçário, demonstrou haver benefícios claros na utilização desse medicamento. Não se observaram, também, piores desfechos associados à corticoterapia nesses casos.

No campo da presente pesquisa, lacunas ainda existem e precisam ser preenchidas. Nesse contexto, apesar dos benefícios que aqui ficaram evidentes, ainda há muito que se estudar no sentido de minimizar os efeitos da prematuridade bem como aqueles que podem ser considerados colaterais ao uso da corticoterapia e que ainda são desconhecidos por nós.

CONCLUSÕES

7

O presente estudo, que avaliou pares de RNPT oriundos de gestações com DZ ou DR e com uso ou não de ciclo único de betametasona para maturação pulmonar fetal, permitiu concluir que a corticoterapia antenatal relacionou-se, de forma significativa, a:

- Melhores condições ao nascimento, com redução da frequência de índices de Apgar de primeiro minuto inferiores a três;
 - Menos morbidade pós-natal, com uso de menor número de doses de surfactante exógeno, redução da ocorrência de displasia broncopulmonar e de persistência do canal arterial;
 - Menor mortalidade, com risco de óbito 60% inferior, e, ainda, decréscimo da frequência de óbitos dos casos com doença das membranas hialinas.
-

REFERÊNCIAS

8

REFERÊNCIAS*

Afiune JY, Singer JM, Leone CR. [Echocardiographic post-neonatal progress of preterm neonates with patent ductus arteriosus]. J Pediatr (Rio J). 2005 Nov-Dec;81(6):454-60.

Ahmed MA, Duncan M, Kent A. Incidence of retinopathy of prematurity requiring treatment in infants born greater than 30 weeks' gestation and with a birthweight greater than 1250 g from 1998 to 2002: a regional study. J Paediatr Child Health. 2006 Jun;42(6):337-40.

Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. Obstet Gynecol. 1996 Feb;87(2):163-8.

Alves SKA. Relação da dopplervelocimetria do ducto venoso com resultados pós-natais em gestações com diástole zero ou reversa nas artérias umbilicais[dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

American Academy of Pediatrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. The Apgar score. Pediatrics. 2006 Apr;117(4):1444-7.

*De acordo com:

Adaptado do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de S.Aragão, Sueli C.Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*

Amorim MM, Santos LC, Faundes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 May;180(5):1283-8.

Antonow-Schlorke I, Kuhn B, Muller T, Schubert H, Sliwka U, Nathanielsz PW, et al. Antenatal betamethasone treatment reduces synaptophysin immunoreactivity in presynaptic terminals in the fetal sheep brain. *Neurosci Lett.* 2001 Jan 19;297(3):147-50.

Antonow-Schlorke I, Schwab M, Li C, Nathanielsz PW. Glucocorticoid exposure at the dose used clinically alters cytoskeletal proteins and presynaptic terminals in the fetal baboon brain. *J Physiol.* 2003 Feb 15;547(Pt 1):117-23.

Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg.* 1953 Jul-Aug;32(4):260-7.

Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol.* 2004 Jul;24(7):435-40.

Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *AMA J Dis Child.* 1959 May;97(5, Part 1):517-23.

Avery ME, Tooley WH, Keller JB, Hurd SS, Bryan MH, Cotton RB, et al. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics.* 1987 Jan;79(1):26-30.

Ballard PL. Hormonal influences during fetal lung development. *Ciba Found Symp.* 1980;78:251-74.

Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jul;173(1):254-62.

Bancalari E, Abdenour GE, Feller R, Gannon J. Bronchopulmonary dysplasia: clinical presentation. *J Pediatr.* 1979 Nov;95(5 Pt 2):819-23.

Banks BA, Cnaan A, Morgan MA, Parer JT, Merrill JD, Ballard PL, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids and outcome of premature neonates. North American Thyrotropin-Releasing Hormone Study Group. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Sep;181(3):709-17.

Barker PM, Gowen CW, Lawson EE, Knowles MR. Decreased sodium ion absorption across nasal epithelium of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1997 Mar;130(3):373-7.

Baschat AA, Guclu S, Kush ML, Gembruch U, Weiner CP, Harman CR. Venous Doppler in the prediction of acid-base status of growth-restricted fetuses with elevated placental blood flow resistance. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul;191(1):277-84.

Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, Wolf H, Berg C, Rigano S, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol*. 2007 Feb;109(2 Pt 1):253-61.

Bauer CR, Morrison JC, Poole WK, Korones SB, Boehm JJ, Rigatto H, et al. A decreased incidence of necrotizing enterocolitis after prenatal glucocorticoid therapy. *Pediatrics*. 1984 May;73(5):682-8.

Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978 Jan;187(1):1-7.

Bennet L, Kozuma S, McGarrigle HH, Hanson MA. Temporal changes in fetal cardiovascular, behavioural, metabolic and endocrine responses to maternally administered dexamethasone in the late gestation fetal sheep. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Apr;106(4):331-9.

Bennet R, Eriksson M, Zetterstrom R. Increasing incidence of neonatal septicemia: causative organism and predisposing risk factors. *Acta Paediatr Scand*. 1981 Mar;70(2):207-10.

Bernhard W, Wang JY, Tschernig T, Tummler B, Hedrich HJ, von der Hardt H. Lung surfactant in a cystic fibrosis animal model: increased alveolar phospholipid pool size without altered composition and surface tension function in cfr^{tm1HGU}/m^{1HGU} mice. *Thorax*. 1997 Aug;52(8):723-30.

Bland JM, Altman DG. The logrank test. *Bmj*. 2004 May 1;328(7447):1073.

Block MF, Kling OR, Crosby WM. Antenatal glucocorticoid therapy for the prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Obstet Gynecol*. 1977 Aug;50(2):186-90.

Bonotto LB, Moreira AT, Carvalho DS. [Prevalence of retinopathy of prematurity in premature babies examined during the period 1992-1999, Joinville (SC): evaluation of associated risks--screening.]. *Arq Bras Oftalmol*. 2007 Jan-Feb;70(1):55-61.

Bowker AH. A test for symmetry in contingency tables. *J Am Stat Assoc*. 1948; 43:572-4.

Brar HS, Platt LD. Reverse end-diastolic flow velocity on umbilical artery velocimetry in high-risk pregnancies: an ominous finding with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1988 Sep;159(3):559-61.

Brown ER. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1979 Nov;95(5 Pt 2):865-6.

Buchmiller TL, Shaw KS, Lam ML, Stokes R, Diamond JS, Fonkalsrud EW. Effect of prenatal dexamethasone administration: fetal rabbit intestinal nutrient uptake and disaccharidase development. *J Surg Res.* 1994 Aug;57(2):274-9.

Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol.* 2001 Jan;97(1):135-9.

Celik C, Acar A, Cicek N, Koc H, Ak D, Akyurek C. Corticosteroid treatment for prevention of prematurity complications. *Arch Gynecol Obstet.* 2002 Dec;267(2):90-4.

Cleves MA. Symmetry and marginal homogeneity test/TDT. *Stata technical bulletin.* 1997;7:193-7.

Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Jul;173(1):322-35.

Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD000065.

Crowley, P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.

Daniels CB, Orgeig S. Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. *News Physiol Sci.* 2003 Aug;18:151-7.

DeLemos RA, Shermeta DW, Knelson JH, Kotas R, Avery ME. Acceleration of appearance of pulmonary surfactant in the fetal lamb by administration of corticosteroids. *Am Rev Respir Dis.* 1970 Sep;102(3):459-61.

Derks JB, Giussani DA, Jenkins SL, Wentworth RA, Visser GH, Padbury JF, et al. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. *J Physiol.* 1997 Feb 15;499 (Pt 1):217-26.

Doran TA, Swyer P, MacMurray B, Mahon W, Enhorning G, Bernstein A, et al. Results of a double-blind controlled study on the use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Feb 1;136(3):313-20.

Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr*. 1984 Jun;104(6):915-20.

Dunn MS, Shennan AT, Possmayer F. Single- versus multiple-dose surfactant replacement therapy in neonates of 30 to 36 weeks' gestation with respiratory distress syndrome. *Pediatrics*. 1990 Oct;86(4):564-71.

Engelhard EL, Beggs JC, Neu J. Maturation of antioxidant enzymes in rat small intestine: lack of glucocorticoid stimulation. *J Pediatr*. 1987 Sep;111(3):459-63.

Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus. A randomized double-blind study. *Am J Dis Child*. 1993 Feb;147(2):187-92.

Ertan AK, Tanriverdi HA, Meier M, Schmidt W. Perinatal risk factors for neonatal intracerebral hemorrhage in preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Jul;127(1):29-34.

Farine D, Ryan G, Kelly EN, Morrow RJ, Laskin C, Ritchie JW. Absent end-diastolic flow velocity waveforms in the umbilical artery--the subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Feb;168(2):637-40.

Feferbaum R, Vaz FAC. Septicemia no período neonatal. In: Marcondes E. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier;1991. p.460-3.

Ferrieri P. Neonatal susceptibility and immunity to major bacterial pathogens. *Rev Infect Dis*. 1990 May-Jun;12 Suppl 4:S394-400.

Figueras-Aloy J, Serrano MM, Rodriguez JP, Perez CF, Serradilla VR, Jimenez JQ, et al. Antenatal glucocorticoid treatment decreases mortality and chronic lung disease in survivors among 23- to 28-week gestational age preterm infants. *Am J Perinatol*. 2005 Nov;22(8):441-8.

Fletcher AJ, McGarrigle HH, Edwards CM, Fowden AL, Giussani DA. Effects of low dose dexamethasone treatment on basal cardiovascular and endocrine function in fetal sheep during late gestation. *J Physiol*. 2002 Dec 1;545(Pt 2):649-60.

Francisco RPV, Nomura RMY, Miyadahira S, Leite CC, Zugaib M. Correlação entre testes para avaliação da vitalidade fetal, pH de artéria umbilical e os resultados neonatais em gestações de alto risco. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2000 Set; 22(8):503-10.

Francisco RP, Nomura RM, Miyadahira S, Zugaib M. [Absent or reversed diastole to umbilical arteries doppler flow velocities]. *Rev Assoc Med Bras*. 2001 Jan-Mar;47(1):30-6.

Francisco RPV. Predição de valores de pH e déficit de bases no nascimento em gestações com diástole zero ou reversa à dopplervelocimetria das artérias umbilicais[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.

Francisco RPV, Miyadahira S, Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries. *Obstet Gynecol*. 2006 May;107(5):1042-8.

Freedman RM, Ingram DL, Gross I, Ehrenkranz RA, Warshaw JB, Baltimore RS. A half century of neonatal sepsis at Yale: 1928 to 1978. *Am J Dis Child*. 1981 Feb;135(2):140-4.

Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet*. 1980 Jan 12;1(8159):55-9.

Garite TJ, Rumney PJ, Briggs GG, Harding JA, Nageotte MP, Towers CV, et al. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Feb;166(2):646-51.

Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):481-7.

Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981 Mar;98(3):443-8.

Gitlin JD, Soll RF, Parad RB, Horbar JD, Feldman HA, Lucey JF, et al. Randomized controlled trial of exogenous surfactant for the treatment of hyaline membrane disease. *Pediatrics*. 1987 Jan;79(1):31-7.

Goldstein GW. Pathogenesis of brain edema and hemorrhage: role of the brain capillary. *Pediatrics*. 1979 Sep;64(3):357-60.

Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996 Apr;128(4):470-8.

Graziano RM, Leone CR, Cunha SL, Pinheiro AC. [Prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight infants]. *J Pediatr (Rio J)*. 1997 Nov-Dec;73(6):377-82.

Groneck P, Gotze-Speer B, Oppermann M, Eiffert H, Speer CP. Association of pulmonary inflammation and increased microvascular permeability during the development of bronchopulmonary dysplasia: a sequential analysis of inflammatory mediators in respiratory fluids of high-risk preterm neonates. *Pediatrics*. 1994 May;93(5):712-8.

Grupo Colabrativo Neocosur. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol*. 2002 Jan;22(1):2-7.

Halac E, Halac J, Begue EF, Casanas JM, Indiveri DR, Petit JF, et al. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis: a controlled trial. *J Pediatr*. 1990 Jul;117(1 Pt 1):132-8.

Halliday HL. Use of steroids in the perinatal period. *Paediatr Respir Rev*. 2004;5 Suppl A:S321-7.

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

Hameed B, Shyamanur K, Kotecha S, Manktelow BN, Woodruff G, Draper ES, et al. Trends in the incidence of severe retinopathy of prematurity in a geographically defined population over a 10-year period. *Pediatrics*. 2004 Jun;113(6):1653-7.

Hammerman C, Strates E, Valaitis S. The silent ductus: its precursors and its aftermath. *Pediatr Cardiol*. 1986;7(3):121-7.

Hecher K, Campbell S, Snijders R, Nicolaides K. Reference ranges for fetal venous and atrioventricular blood flow parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1994 Sep 1;4(5):381-90.

Hecher K. Assessment of ductus venosus flow during the first and early second trimesters: what can we expect? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Apr;17(4):285-7.

Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in Medicine*. Boston/Toronto: Little Brown and Company; 1987. 383p.

Herting E, Gefeller O, Land M, van Sonderen L, Harms K, Robertson B. Surfactant treatment of neonates with respiratory failure and group B streptococcal infection. Members of the Collaborative European Multicenter Study Group. *Pediatrics*. 2000 Nov;106(5):957-64; discussion 1135.

Higgins RD, Mendelsohn AL, DeFeo MJ, Ucsel R, Hendricks-Munoz KD. Antenatal dexamethasone and decreased severity of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 1998 May;116(5):601-5.

Horbar JD, McAuliffe TL, Adler SM, Albersheim S, Cassady G, Edwards W, et al. Variability in 28-day outcomes for very low birth weight infants: an analysis of 11 neonatal intensive care units. *Pediatrics*. 1988 Oct;82(4):554-9.

Horvath K, Blochin B, Hill I, Verma R, Lu RB, Lebenthal E. The pre- and postnatal development of Na⁺/K⁺-ATPase in gastrointestinal organs of the rat: effect of betamethasone treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993 May;16(4):412-8.

How H, Donovan E, Khoury J, Rosenn B, Siddiqi T, Miodovnik M. The effects of antenatal corticosteroids on the outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jan;178(1S): 185S.

Ikegami M, Berry D, elKady T, Pettenazzo A, Seidner S, Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lungs of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest*. 1987 May;79(5):1371-8.

Ingemarsson I, Herbst A, Thorngren-Jerneck K. Long term outcome after umbilical artery acidemia at term birth: influence of gender and duration of fetal heart rate abnormalities. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997 Oct;104(10):1123-7.

Isaacs D, Barfield CP, Grimwood K, McPhee AJ, Minutillo C, Tudehope DI. Systemic bacterial and fungal infections in infants in Australian neonatal units. Australian Study Group for Neonatal Infections. *Med J Aust*. 1995 Feb 20;162(4):198-201.

Israel EJ, Schiffrin EJ, Carter EA, Freiberg E, Walker WA. Prevention of necrotizing enterocolitis in the rat with prenatal cortisone. *Gastroenterology*. 1990 Nov;99(5):1333-8.

Jobe A. Metabolism of endogenous surfactant and exogenous surfactants for replacement therapy. *Semin Perinatol*. 1988 Jul;12(3):231-44.

Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1723-9.

Kahn MC, Anderson GJ, Anyan WR, Hall SB. Phosphatidylcholine molecular species of calf lung surfactant. *Am J Physiol.* 1995 Nov;269(5 Pt 1):L567-73.

Karna P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr.* 2005;5(1):18.

Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet.* 1994 Dec 17;344(8938):1664-8.

Kattwinkel J, Bloom BT, Delmore P, Glick C, Brown D, Lopez S, et al. High-versus low-threshold surfactant retreatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 2000 Aug;106(2 Pt 1):282-8.

Kirkwood BR. *Essentials of Medical Statistics.* Oxford: Blackwell Science Ltd; 1988. 234p.

Koenen SV, Mecnas CA, Smith GS, Jenkins S, Nathanielsz PW. Effects of maternal betamethasone administration on fetal and maternal blood pressure and heart rate in the baboon at 0.7 of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Apr;186(4):812-7.

Kotas RV, Avery ME. Accelerated appearance of pulmonary surfactant in the fetal rabbit. *J Appl Physiol.* 1971 Mar;30(3):358-61.

Krebs VLJ, Ceccon MEJR, Feferbaum R. Sepse no período neonatal. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica.* 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.560-3.

Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med.* 1988 Jun 30;318(26):1728-33.

Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2001 Jan;107(1):E1.

Leone CR, Sardeck LS. Doença das membranas hialinas. In: Marcondes E. *Pediatria Básica.* 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1991. p.359-64.

Leone CR, Cardoso LEMB. Doença de membranas hialinas. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. *Pediatria Básica.* 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.389-92.

Lermann VL, Fortes Filho JB, Procianoy RS. The prevalence of retinopathy of prematurity in very low birth weight newborn infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2006 Jan-Feb;82(1):27-32.

Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol*. 1969 Dec;45(4):515-23.

Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972 Oct;50(4):515-25.

Liley HG, White RT, Warr RG, Benson BJ, Hawgood S, Ballard PL. Regulation of messenger RNAs for the hydrophobic surfactant proteins in human lung. *J Clin Invest*. 1989 Apr;83(4):1191-7.

Lloyd JR. The etiology of gastrointestinal perforations in the newborn. *J Pediatr Surg*. 1969 Feb;4(1):77-84.

Lopes LM, Kahhale S, Zugaib M. Diástole zero da artéria umbilical: correlação da sua duração com o prognóstico fetal. *Rev Ginec Obstet*. 1990 Jan;1:68-72.

Lwanga SK, Lemeshow S. Sample size determination in health studies: a practical manual. Geneva, World Health Organization; 1991.

Malcolm G, Ellwood D, Devonald K, Beilby R, Henderson-Smart D. Absent or reversed end diastolic flow velocity in the umbilical artery and necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child*. 1991 Jul;66(7 Spec No):805-7.

Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics*. 1999 Dec;104(6):1345-50.

Maulik D. Management of fetal growth restriction: an evidence-based approach. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Jun;49(2):320-34.

McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ, et al. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr*. 1992 Nov;121(5 Pt 1):764-70.

Mendelson CR, Johnston JM, MacDonald PC, Snyder JM. Multihormonal regulation of surfactant synthesis by human fetal lung in vitro. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Aug;53(2):307-17.

Meneguel JF, Guinsburg R, Miyoshi MH, de Araujo Peres C, Russo RH, Kopelman BI, et al. Antenatal treatment with corticosteroids for preterm neonates: impact on the incidence of respiratory distress syndrome and intra-hospital mortality. *Sao Paulo Med J*. 2003 Mar 5;121(2):45-52.

Miller SL, Chai M, Loose J, Castillo-Melendez M, Walker DW, Jenkin G, et al. The effects of maternal betamethasone administration on the intrauterine growth-restricted fetus. *Endocrinology*. 2007 Mar;148(3):1288-95.

Miyadahira S, Yamamoto RM. Dopplervelocimetria. In: Zugaib M, Pedreira DAL, Brizot ML, Bunduki V, editores. *Medicina fetal*. 2ª ed. São Paulo: Atheneu;1997. p.479-85

Miyadahira S, Yamamoto RM, Steinman DS, Francisco RPV, Zugaib M. Avaliação da vitalidade fetal em 143 casos de diástole zero ou diástole reversa na dopplervelocimetria da artéria umbilical. *Rev Bras Ginec Obstet*. 1997 Nov-Dez;19 Supl:51.

Miyadahira S. Avaliação da função placentária por meio da dopplervelocimetria das artérias umbilicais: relação com os resultados dos exames de avaliação da vitalidade fetal e com os pós-natais [tese livre-docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.

Montenegro CAB, Rezende Filho J. Recomendações para o uso de corticóide antenatal. *J Bras Ginecol*. 1995 Out;105(10):447-8

Morales WJ, Diebel ND, Lazar AJ, 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*. 1986 Mar;154(3):591-5.

Morecroft JA, Spitz L, Hamilton PA, Holmes SJ. Necrotizing enterocolitis--multisystem organ failure of the newborn? *Acta Paediatr Suppl*. 1994;396:21-3.

Muller T, Nanan R, Rehn M, Kristen P, Dietl J. Arterial and ductus venosus Doppler in fetuses with absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: longitudinal analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2003 May-Jun;18(3):163-9.

National Institute of Health. Workshop on bronchopulmonary dysplasia. Sponsored by the Division of Lung Diseases. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. *J Pediatr*. 1979 Nov;95(5 Pt 2):1-9, 815-920

National Institute of Health. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement. 1994 Feb 28-Mar 2;12(2):1-24.

National Institute of Health. Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. NIH Consens Statement. 2000 Aug 17-18;17(2):1-18.

Northway WH, Jr., Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967 Feb 16;276(7):357-68.

Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ, Phelps DL, Phillips CL, Schaffer DB, et al. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Ophthalmology. 1991 Nov;98(11):1628-40.

Palta M, Gabbert D, Weinstein MR, Peters ME. Multivariate assessment of traditional risk factors for chronic lung disease in very low birth weight neonates. The Newborn Lung Project. J Pediatr. 1991 Aug;119(2):285-92.

Papageorgiou AN, Desgranges MF, Masson M, Colle E, Shatz R, Gelfand MM. The antenatal use of betamethasone in the prevention of respiratory distress syndrome: a controlled double-blind study. Pediatrics. 1979 Jan;63(1):73-9.

Philip AG. The changing face of neonatal infection: experience at a regional medical center. Pediatr Infect Dis J. 1994 Dec;13(12):1098-102.

Pierce MR, Bancalari E. The role of inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 1995 Jun;19(6):371-8.

Placzek MM, Whitelaw A. Early and late neonatal septicaemia. Arch Dis Child. 1983 Sep;58(9):728-31.

Plese JPP, Olivi GGB. Hemorragia intracraniana. In: Marcondes E. Pediatria Básica. 8ª de. São Paulo: Sarvier; 1991. p.476-82.

Plese JPP, Nacagawa GE, Olivi GGB, Vaz FAC. Hemorragia intracraniana. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. Pediatria Básica. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.574-8.

Possmayer F, Yu SH, Weber JM, Harding PG. Pulmonary surfactant. Can J Biochem Cell Biol. 1984 Nov;62(11):1121-33.

Possmayer F. A proposed nomenclature for pulmonary surfactant-associated proteins. Am Rev Respir Dis. 1988 Oct;138(4):990-8.

Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termo. J Pediatr. 2004 Jul-Aug;80(4):277-84.

Reisner SH, Amir J, Shohat M, Krikler R, Nissenkorn I, Ben-Sira I. Retinopathy of prematurity: incidence and treatment. *Arch Dis Child*. 1985 Aug;60(8):698-701.

Reller MD, Rice MJ, McDonald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J Pediatr*. 1993 Jun;122(6):S59-62.

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007, Oxford: Update Software.

Rochelson BL, Schulman H, Fleischer A, Farmakides G, Bracero L, Ducey J, et al. The clinical significance of Doppler umbilical artery velocimetry in the small for gestational age fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 May;156(5):1223-6.

Rodriguez Luis JC, Moya M, Domenech E, Mendez A. [Hypothermia, respiratory distress and umbilical catheterization as risk factors in necrotizing enterocolitis (author's transl)]. *An Esp Pediatr*. 1981 Sep;15(3):258-63.

Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995 Apr;126(4):605-10.

Rotschild T, Nandgaonkar BN, Yu K, Higgins RD. Dexamethasone reduces oxygen induced retinopathy in a mouse model. *Pediatr Res*. 1999 Jul;46(1):94-100.

Sahni R, Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, Ohira-Kist K, Wung JT, et al. Is the new definition of bronchopulmonary dysplasia more useful? *J Perinatol*. 2005 Jan;25(1):41-6.

Schaap AH, Wolf H, Bruinse HW, Smolders-De Haas H, Van Ertbruggen I, Treffers PE. Effects of antenatal corticosteroid administration on mortality and long-term morbidity in early preterm, growth-restricted infants. *Obstet Gynecol*. 2001 Jun;97(6):954-60.

Schiffrin EJ, Carter EA, Walker WA, Frieberg E, Benjamin J, Israel EJ. Influence of prenatal corticosteroids on bacterial colonization in the newborn rat. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993 Oct;17(3):271-5.

Schmidt PL, Sims ME, Strassner HT, Paul RH, Mueller E, McCart D. Effect of antepartum glucocorticoid administration upon neonatal respiratory distress syndrome and perinatal infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Jan 15;148(2):178-86.

Schutte MF, Treffers PE, Koppe JG, Breur W. The influence of betamethasone and orciiprenaline on the incidence of respiratory distress syndrome in the newborn after preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980 Feb;87(2):127-31.

Schwab M, Roedel M, Anwar MA, Muller T, Schubert H, Buchwalder LF, et al. Effects of betamethasone administration to the fetal sheep in late gestation on fetal cerebral blood flow. *J Physiol.* 2000 Nov 1;528(Pt 3):619-32.

Schwab M, Antonow-Schlorke I, Kuhn B, Muller T, Schubert H, Walter B, et al. Effect of antenatal betamethasone treatment on microtubule-associated proteins MAP1B and MAP2 in fetal sheep. *J Physiol.* 2001 Feb 1;530(Pt 3):497-506.

Shalak L, Perlman JM. Hemorrhagic-ischemic cerebral injury in the preterm infant: current concepts. *Clin Perinatol.* 2002 Dec;29(4):745-63.

Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988 Oct;82(4):527-32.

Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Growth Horm IGF Res.* 2004 Jun;14 Suppl A:S140-4.

Socol ML, Garcia PM, Riter S. Depressed Apgar scores, acid-base status, and neurologic outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Apr;170(4):991-8; discussion 8-9.

Sonntag J, Wagner MH, Waldschmidt J, Wit J, Obladen M. Multisystem organ failure and capillary leak syndrome in severe necrotizing enterocolitis of very low birth weight infants. *J Pediatr Surg.* 1998 Mar;33(3):481-4.

Souza E, S Kobayashi, MJ Simões, L Camano, L Kulay, Jr. Ação da betametasona em ratas prenhes: impacto sobre os níveis de corticosterona e glândulas adrenais maternas e fetais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001 Dez; 23(10): 667-73.

Speer CP, Robertson B, Curstedt T, Halliday HL, Compagnone D, Gefeller O, et al. Randomized European multicenter trial of surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: single versus multiple doses of Curosurf. *Pediatrics.* 1992 Jan;89(1):13-20.

Stevenson DK, Wright LL, Lemons JA, Oh W, Korones SB, Papile LA, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Dec;179(6 Pt 1):1632-9.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996 Jul;129(1):63-71.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996 Jul;129(1):72-80.

Tapia JL, Agost D, Alegria A, Standen J, Escobar M, Grandi C, et al. Bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors and resource utilization in a population of South American very low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J).* 2006 Jan-Feb;82(1):15-20.

Terry, TL. Fibroblastic overgrowth of persistent tunica vasculosa lentis in premature infants.II – Report of cases. *Arch Ophthalmol.* 1945; 29: 36-53.

The Canadian Neonatal Network. Variations in Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Canadian Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Oct;39(4):366-72.

The Committee for the Classification of Retinopathy of prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. The Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984 Aug;102(8):1130-4.

Thilo EH, Lazarte RA, Hernandez JA. Necrotizing enterocolitis in the first 24 hours of life. *Pediatrics.* 1984 Apr;73(4):476-80.

Thorp JA, Jones AM, Hunt C, Clark R. The effect of multidose antenatal betamethasone on maternal and infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Jan;184(2):196-202.

Uauy RD, Fanaroff AA, Korones SB, Phillips EA, Phillips JB, Wright LL. Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1991 Oct;119(4):630-8.

Van Marter LJ, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Parad R, Moore M. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):198-204.

Vesikari T, Janas M, Gronroos P, Tuppurainen N, Renlund M, Kero P, et al. Neonatal septicaemia. *Arch Dis Child*. 1985 Jun;60(6):542-6.

Victory R, Penava D, da Silva O, Natale R, Richardson B. Umbilical cord pH and base excess values in relation to neonatal morbidity for infants delivered preterm. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3):803-7.

Vieira MT, Lopes JM. [Factors associated with necrotizing enterocolitis]. *J Pediatr (Rio J)*. 2003 Mar-Apr;79(2):159-64.

Von Neergaard K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in de Alveolen. *Z Gesamte Exp Med*. 1929;66:373-394.

Vural M, Yilmaz I, Oztunc F, Ilikkan B, Erginoz E, Perk Y. Cardiac effects of a single course of antenatal betamethasone in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 Mar;91(2):F118-22.

Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986 Feb;33(1):179-201.

Wang KG, Chen CP, Yang JM, Su TH. Impact of reverse end-diastolic flow velocity in umbilical artery on pregnancy outcome after the 28th gestational week. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998 May;77(5):527-31.

Wright JR. Immunomodulatory functions of surfactant. *Physiol Rev*. 1997 Oct;77(4):931-62.

Yanovitch TL, Siatkowski RM, McCaffree M, Corff KE. Retinopathy of prematurity in infants with birth weight ≥ 1250 grams-incidence, severity, and screening guideline cost-analysis. *J Aapos*. 2006 Apr;10(2):128-34.

Yossuck P, Yan Y, Tadesse M, Higgins RD. Dexamethasone alters TNF-alpha expression in retinopathy. *Mol Genet Metab*. 2001 Feb;72(2):164-7.

Zugaib M, Miyadahira S, Nomura RMY, Francisco RPV. Vitalidade fetal: propedêutica e avaliação. São Paulo: Atheneu; 2000, p.73-84.