

Corticosteroids for women at risk of preterm birth – Updated Guidelines

Corticoterapia para maturação pulmonar fetal Norma de orientação SPOMMF (Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal)

Ana Luísa Areia¹, António Braga², Carolina Vaz Macedo³, Nuno Pereira⁴, Sofia Bessa Monteiro⁵

INTRODUÇÃO

A administração de corticoterapia pré-natal a grávidas em risco de parto pré-termo (PPT) espontâneo ou induzido não só diminui o risco de morte neonatal (31%), de síndrome de dificuldade respiratória (SDR; 44%) e de hemorragia intraventricular (HIV; 46%), como diminui a incidência de enterocolite necrotizante (ECN), de necessidade de suporte ventilatório, de admissão em Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais e de infeções sistémicas neonatais nas primeiras 48 horas pós-parto¹. O seu maior benefício é atingido quando o intervalo de tempo entre o início da terapêutica e o nascimento é superior a 24 horas e até 7 dias depois¹⁻¹⁵.

Contudo, a corticoterapia não é isenta de riscos². Vários estudos sugerem que os corticosteróides administrados antes do nascimento podem atrasar a formação da mielina e reduzir o crescimento do cérebro³. Foi tam-

bém demonstrada uma associação entre a utilização de corticosteróides e uma pressão diastólica mais elevada na adolescência, bem como déficits de desenvolvimento neurológico e perturbações mentais e comportamentais³. É necessária mais investigação para estabelecer os efeitos a longo prazo dos corticosteróides e o seu possível impacto nas síndromes cardiometabólicas, uma vez que foram encontradas ligações moderadas com doença coronária, acidente vascular cerebral, hipertensão e diabetes tipo 2 na idade adulta³.

Por todas estas razões, a utilização de corticosteróides na gravidez deve ser ponderada³. A seleção ótima dos casos que beneficiam da sua utilização, a dose e o momento da sua administração, são fundamentais para proporcionar o máximo valor e reduzir a utilização desnecessária³.

Dois tipos de corticosteróides pré-natais foram amplamente testados e utilizados na prática clínica: a betametasona e a dexametasona. Trata-se de corticosteróides sintéticos fluorados, com atividades semelhantes, mas a betametasona, em comparação com a dexametasona, parece ter menor risco de paralisia cerebral⁶.

O acetato/fosfato de betametasona (mistura 50:50) é a formulação de betametasona mais testada e a que deve ser idealmente utilizada nas grávidas em risco de parto pré-termo⁶.

Indicações

A corticoterapia para maturação pulmonar fetal está recomendada entre as **24 e as 33 semanas e 6 dias**, independentemente da integridade das membranas amnióticas ou do número de fetos, em todas as situações em que existe risco de PPT nos 7 dias seguintes. Os benefícios ótimos são encontrados em bebés nascidos até

1. Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia/Obstetrícia, Serviço de Obstetrícia A Hospitais da Universidade de Coimbra – Unidade Local de Saúde de Coimbra; Professora Auxiliar Convidada da Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra; ICBR *Inflammation and Biomarkers Group*.

2. Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Hospitalar Universitário de Santo António – Unidade Local de Saúde de Santo António; Assistente Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

3. Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia no Hospital Garcia de Orta (Unidade Local de Saúde de Almada-Seixal). Assistente Convidada do Laboratório de Genética da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Mestre em Genética Pré-Natal e Medicina Fetal.

4. Assistente Graduado de Ginecologia/ Obstetrícia, Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, Unidade Local de Saúde de Viseu Dão-Lafões, EPE.

5. Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia/Obstetrícia, Serviço de Obstetrícia da Unidade Local de Saúde São João; Assistente Convidada da Faculdade Medicina da Universidade do Porto.

7 dias após a administração de corticóides; mesmo a administração de uma dose única deve ser dada em mulheres com parto pré-termo iminente, uma vez que é provável que melhore o desenvolvimento neurológico³.

Dose e via de administração de ciclos de corticosteróides

Considera-se um **ciclo completo de corticoterapia** quando foram cumpridas 48 horas de tratamento utilizando um dos seguintes esquemas:

- 4 doses de dexametasona, 6 mg, IM, a cada 12 horas
- 2 doses de betametasona (acetato/fosfato), 12 mg, IM, intervalada de 24 h

Ciclo de Resgate

– Se passaram no mínimo 14 dias após o ciclo inicial, repetição de um ciclo completo nas gestações que mantêm o risco de PPT nos 14 dias subsequentes e que não completaram as 34 semanas.

Nota: No caso de a grávida ter iniciado o ciclo de maturação pulmonar com uma das formulações e não existir essa formulação no hospital atual, no dia seguinte deverá efetuar a outra formulação, com o intuito de serem administradas somente 48 h de corticoterapia (se iniciou com Betametasona, no dia seguinte fará 2 doses de Dexametasona; se fez 2 doses de dexametasona, fará no dia seguinte 1 dose de Betametasona).

Orientação de acordo com a idade gestacional (IG)

- 22 – 23⁺⁶ semanas

Decisão individualizada após diálogo entre equipa assistente (Obstetrícia e Neonatologia) e o casal.

Considerar quando se prevê um parto pré-termo nos próximos sete dias e está previsto o suporte ativo da vida do recém-nascido pela Neonatologia, tendo em conta os desejos dos pais de investir na gravidez, após informação cuidadosa e detalhada (incluindo a elevada morbi-mortalidade associada a esta IG, com eventual apresentação da realidade de cada centro). Nestes casos, observou-se um claro benefício em termos de sobrevivência, mas o impacto na função neurológica e respiratória a curto prazo, bem como nos resultados

do desenvolvimento neurológico a longo prazo, ainda não é claro³.

- 24 – 33 +6 semanas

Sempre que exista risco de PPT nos 7 dias subsequentes, em gravidezes unifetais ou múltiplas, incluindo situações de rotura de membranas pré-termo (RMP-PT)^{7,8}.

- 34 – 36⁺⁶ semanas (pré-termo tardios)

Um só curso completo de corticoterapia para maturação pulmonar poderá ser considerado em casos selecionados de mulheres com risco de PPT tardio, *se não tiver sido realizado um ciclo prévio*^{4,9}, em contexto de ensaios clínicos³. Nesta idade gestacional não deve ser efetuada tocólise nem adiada a terminação da gravidez (quando indicada) para realizar o ciclo de maturação pulmonar entre as 34⁺⁰ e 34⁺⁶ semanas³. Os dados atuais sugerem que, nesta idade gestacional, embora os corticóides reduzam a incidência de taquipneia transitória do recém-nascido, não afetam a incidência de síndrome de dificuldade respiratória e aumentam a hipoglicemia neonatal. Mais, não existem dados de segurança a longo prazo³.

- ≥ 37 semanas

Tendo em conta a ausência de evidência científica robusta (as meta-análises existentes incluíram estudos com critérios de inclusão muito díspares⁵) e o impacto desfavorável nos desfechos cognitivos e comportamentais, a longo prazo, da administração antenatal de corticóides em RN de termo, não está recomendada a sua administração para maturação pulmonar fetal nesta fase da gestação^{3,12,15}, independentemente da via do parto.

Repetição de ciclos

A realização de um ciclo de resgate de corticosteróides diminui o risco de SDR (número necessário a tratar – NNT - 17) e de maus desfechos neonatais combinados (NNT 30) mas não diminui a mortalidade, a incidência de doença respiratória grave/crónica ou de HIV. O benefício do ciclo de resgate parece perder-se nos RN nascidos após as 34 semanas.

O ciclo de resgate pode ser considerado em gravidezes com menos de 34 semanas de gestação, se o tratamento anterior tiver sido administrado mais de **14 dias** antes e se houver um risco elevado e renovado de

parto iminente¹. A realização de **mais do que um** ciclo de resgate está contraindicada pela associação a alterações de crescimento (peso e perímetro cefálico ao nascimento), de complicações cerebrais (paralisia) e de alterações comportamentais (défices de atenção) aos 2-3 anos¹³.

Assim, um ciclo de corticosteróides não deve ser repetido por rotina, mas pode ser considerado em^{3,8}:

- grávidas com menos de 34⁺⁰ semanas de gestação E
- ciclo anterior de corticoterapia há mais de 14 dias E
- existência, naquele momento, de risco elevado de parto nos 7 dias seguintes^{3,7,9,13}.

Precauções/advertências

Os corticosteróides têm um potente efeito anti-inflamatório e imunossupressor, pelo que em casos de *infecção grave* (nomeadamente tuberculose) e de *imunossupressão materna* deve ser discutido com um especialista da área o potencial risco para a grávida da realização de um ciclo de corticosteróides. De referir ainda que existindo uma suspeita de corioamnionite não está recomendado protelar o parto por forma a completar o ciclo de corticosteróides.

Outras considerações^{8,14,15}

Rotura prematura de membranas pré-termo (RPM-PT) – O uso de corticosteróides após RPM-PT demonstrou reduzir a mortalidade e a morbilidade neonatal, sem associação com o aumento do risco infeccioso materno ou neonatal. A administração de um ciclo de resgate nestas situações é controverso e não existe evidência suficiente para o recomendar ou contraindicar.

Restrição de crescimento fetal – Os benefícios parecem compensar os riscos e a administração de corticosteróides está recomendada se existir clinicamente um risco de PPT nos 7 dias subsequentes. Estão descritos efeitos transitórios (≈ 72 horas) dos corticosteróides na fluxometria umbilical e cerebral, bem como na diminuição dos movimentos corporais e da variabilidade da frequência cardíaca fetal.

Grávidas com diabetes prévia ou gestacional – A diabetes mellitus materna não é uma contraindicação para o uso de corticosteróides pré-natais. Está recomendado utilizar o mesmo esquema e nas mesmas IG. Os corticosteróides associam-se a um agravamento do perfil glicémico, com risco de hiperglicemia, pelo que

devem ser monitorizadas as glicemias e ajustada a terapêutica hipoglicemiante.

Gravidez Multifetal – A administração deve ser feita com as mesmas indicações e doses nas gestações múltiplas e nas de feto único.

Medicação crónica com corticosteróides – Nas grávidas medicadas com corticosteróides de forma crónica a utilização de corticoterapia com o objetivo de diminuir a morbilidade/mortalidade neonatal tem as mesmas indicações que as restantes grávidas, utilizando o mesmo esquema e nas mesmas IG.

Nota: No caso de a grávida ter iniciado o ciclo de maturação pulmonar com uma das formulações e não existir essa formulação no hospital atual, no dia seguinte deverá efetuar a outra formulação, com o intuito de serem administradas somente 48 h de corticoterapia (se iniciou com Betametasona, no dia seguinte fará 2 doses de Dexametasona; se fez 2 doses de dexametasona, fará no dia seguinte 1 dose de Betametasona).

RESUMO

IG de Administração

- 22 – 23⁺⁶ semanas
Decisão, caso a caso, por equipa multidisciplinar, tendo em conta o mau desfecho neonatal associado a esta IG. Considerar quando se prevê um parto pré-termo nos próximos sete dias e está previsto o suporte ativo da vida do recém-nascido pela Neonatologia, tendo em conta os desejos dos pais de investir na gravidez
- 24 – 33⁺⁶ semanas
Recomendada corticoterapia, se risco de PPT nos 7 dias seguintes, em gravidezes unifetais ou múltiplas, incluindo se RPM-PT.
- 34 – 36⁺⁶ semanas
Só deve ser proposta em contexto de ensaios clínicos³. Assim, um só curso de corticoterapia para maturação pulmonar poderá ser considerado em mulheres com risco de PPT tardio, se não tiver sido realizado um ciclo prévio^{4,9}.
- ≥ 37 semanas
Sem indicação, dada ausência de benefício comprovado na literatura existente.

Repetição de ciclos

Não existe indicação formal, uma vez que não há consenso na literatura atual. A repetição de um curso de corticosteróides deverá ser considerada apenas se grávida com <34 semanas de IG e novo episódio que faça prever que o parto ocorra nos 7 dias subsequentes, sendo o intervalo entre os ciclos de pelo menos 14 dias.

ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

1.º ciclo:

- 4 doses de dexametasona, 6 mg, IM, a cada 12 horas
- 2 doses de betametasona (acetato/fosfato), 12 mg, IM, intervalada de 24h

Ciclo de Resgate

- Se passaram no mínimo 14 dias após o ciclo inicial, repetição de um ciclo completo nas gestações que mantêm o risco de PPT nos 7 dias subsequentes e que não completaram as 34 semanas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12:CD004454.
2. Srinivasjois R, Silva D. Antenatal steroid administration in medically uncomplicated pregnancy beyond 37 weeks of gestation for the prevention of neonatal morbidities prior to elective caesarean-section: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(10):1151-1157.
3. Daskalakis G, Pergialiotis V, Domellöf M, Ehrhardt H, Di Renzo GC, Koç E, Malamitsi-Puchner A, Kacerovsky M, Modi N, Shennan A, Ayres-de-Campos D, Gliozheni E, Rull K, Braun T, Beke A, Kosińska-Kaczyńska K, Areia AL, Vladareanu S, Sršen TP, Schmitz T, Jacobsson B. European guidelines on perinatal care: corticosteroids for women at risk of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2023 Dec;36(1):2160628. doi: 10.1080/14767058.2022.2160628. PMID: 36689999.
4. V. SGB. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near-term fet uses: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2016;355:i6416.
5. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J ObstetGynecol.* 2018;219(1):62-74.
6. RCOG. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality: Green-top Guideline No. 74. 2022; <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/>. Accessed January 2024.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice B-O. ACOG practicebulletin no. 171: Management of Preterm Labor. 2016; <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice>. Accessed January 2024
8. NICE. Preterm labour and birth: NICE guideline n° 25. 2015; Updated 2022 <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>. Accessed January 2024.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists, Committee on Practice B-O. ACOG practice bulletin no. 677: Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. 2016; <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Antenatal-Corticosteroid-Therapy-for-Fetal-Maturation>. Accessed January 2024.
10. Souter V, Kauffman E, Marshall AJ, Katon JG. Assessing the potential impact of extending antenatal steroids to the late preterm period. *Am J ObstetGynecol.* 2017;217(4):461 e461-461 e467.
11. Society for Maternal-Fetal Medicine Publications C. Implementation of the use of antenatal corticosteroids in the late preterm birth period in women at risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(2):B13-15.
12. Asztalos E, Willan A, Murphy K, et al. Association between gestational age at birth, antenatal corticosteroids, and outcomes at 5 years: multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth study at 5 years of age (MACS-5). *BMC pregnancy and childbirth.* 2014;14:272
13. American College of O, Gynecologists, Committee on Practice B-O. ACOG practice bulletin no. 171: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1308-1317.
14. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD004454
15. Sotiriadis A, McGoldrick E, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, Stewart F, Parker R. Antenatal corticosteroids prior to planned caesarean at term for improving neonatal outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 12. Art. No.: CD006614. DOI: 10.1002/14651858.CD006614.pub4.