



**Prescrição Pré-natal de Corticoides**  
**para**  
**Reduzir a Morbilidade e Mortalidade Neonatais**

**Recomendações**

**Janeiro 2012**

Esta é a primeira edição destas Recomendações por Consenso. Resulta da ponderação da literatura médica internacional mais relevante recentemente publicada e teve como fonte inspiradora o documento *Antenatal Corticosteroids to Prevent Neonatal Morbidity and Mortality*, publicado pelo Royal College of Obstetricians and Gynaecologists do Reino Unido.

## Objetivo e âmbito

O objetivo destas recomendações é fornecer informação atualizada quanto à utilização adequada de corticoide pré-natal em gestantes com o intuito de reduzir as complicações neonatais associadas ao nascimento prematuro.

Aplicaram-se os Graus de Recomendação e os Níveis de Evidência explicitados nas Tabelas 1 e 2, adotados pela Direção Geral de Saúde para as Normas Clínicas.

**Tabela 1: Graus de Recomendação**

Grau de recomendação	Descritivo
Grau I	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento é benéfico, útil e eficaz.
Grau II	Existem evidências contraditórias e/ou divergência de opiniões sobre a utilidade/eficácia de determinado tratamento ou procedimento.
Grau IIa	Evidências/opinião maioritariamente a favor da utilidade/eficácia.
Grau IIb	Utilidade/eficácia pouco comprovada pelas evidências/opinião.
Grau III	Existem evidências e/ou consenso geral de que determinado procedimento/tratamento não é benéfico/ eficaz e poderá ser em certas situações prejudicial.

Fonte: adaptado e traduzido de [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

**Tabela 2: Níveis de Evidência**

Nível de evidência	Descritivo
A	Informação recolhida a partir de vários ensaios clínicos aleatorizados ou meta-análises.
B	Informação recolhida a partir de um único ensaio clínico aleatorizado ou estudos alargados não aleatorizados.
C	Opinião consensual dos especialistas e/ou pequenos estudos, estudos retrospectivos e registos.

Fonte: adaptado e traduzido de [www.escardio.org](http://www.escardio.org)

### **Quais são os benefícios da sua administração pré-natal?**

A administração pré-natal de corticoides está associada a reduções significativas, tanto do risco de morte neonatal, como da ocorrência de doença da membrana hialina e de hemorragia intra-ventricular neonatais (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*). Não lhes são atribuíveis efeitos benéficos maternos.

### **A que gestantes devem os corticoides ser prescritos?**

Os clínicos devem prescrever um único ciclo de corticoides às grávidas entre 24<sup>+0</sup> e 34<sup>+6</sup> semanas de gestação que se encontrem em risco de parto prematuro (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

A sua administração a grávidas entre 23<sup>+0</sup> e 23<sup>+6</sup> semanas é de considerar, embora a sua utilidade seja questionável (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa*).

Em caso de gestação gemelar entre 24<sup>+0</sup> e 34<sup>+6</sup> semanas, na eminência de nascimento, está também indicada a prescrição de um ciclo de corticoides (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa*).

Nos casos de restrição de crescimento intra-uterino em risco de nascimento entre as 24<sup>+0</sup> e as 35<sup>+6</sup> semanas, há evidência de que a administração de um curso de corticoides tem benefício neurológico (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I*).

Salientando-se que a cesariana eletiva deve continuar a ser realizada às 39<sup>+0</sup> semanas, ou mais tarde, sempre que aquela tiver que ser efetuada até às 38<sup>+6</sup> semanas, deve ser administrado à gestante um ciclo de corticoides. Esta prática comprovadamente reduz a necessidade de internamento dos recém-nascidos por diminuir os seus problemas respiratórios, entre outros (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

### **Quanto tempo dura o efeito benéfico dos corticoides?**

Os corticoides pré-natais são mais eficazes na prevenção da doença da membrana hialina se o nascimento ocorrer entre 24h e 7 dias após a última toma materna (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

Mostraram-se, no entanto, eficazes na diminuição da mortalidade neonatal mesmo quando o nascimento ocorre antes de passadas 24h, pelo que a sua administração continua a estar indicada, ainda que esse evento seja previsível (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

### Quão seguros são os corticoides?

Um único ciclo pré-natal de corticoides não está associado a efeitos adversos a curto prazo, tanto maternos como fetais (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

A avaliação a longo prazo dos benefícios e riscos de um só ciclo de corticoides não demonstra claramente que haja efeitos adversos, neurológicos ou cognitivos (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

Ainda não há dados suficientes para ajuizar dos benefícios e riscos, a longo prazo, resultantes da prescrição de múltiplos ciclos de corticoides (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação III*).

### Há contra-indicações para a prescrição pré-natal de corticoides?

Deve-se ser cauteloso na prescrição de corticoides a gestantes com infecções sistêmicas, incluindo tuberculose e sépsis (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação III*).

Há evidência de associação entre corioamniotite clínica e posterior desenvolvimento de leucomalácia periventricular e paralisia cerebral pelo que, naquela circunstância, os corticoides devem ser iniciados mas o parto não deve ser adiado se a condição materna e/ou fetal aconselhar a sua realização (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

A diabetes mellitus materna não é contra-indicação para a administração de corticoides. Nesse caso, a insulino-terapia poderá ter que ser ajustada (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa*).

### Qual corticoide prescrever e como?

Betametasona, 12 mg intra-muscular de 24/24h, no total de 2 tomas, ou Dexametasona, 6 mg intra-muscular de 12/12h, no total de 4 tomas (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).

Apresentações disponíveis em Portugal:

#### Betametasona

- △ Celesdepot®, suspensão injetável, 6 mg/2 ml + 6 mg/2 ml; cada mililitro contém 3,945 mg de Fosfato Sódico de Betametasona, equivalente a 3 mg de Betametasona e 3,321 mg de Acetato de Betametasona, equivalente a 3 mg de Betametasona. Noutros países é comercializado sob a designação Celestone Soluspan®.

- △ Diprofos Depot ®, suspensão injetável, 14 mg/2 ml; cada mililitro contém 6,43 mg de Dipropionato de Betametasona, equivalente a 5 mg de Betametasona e 2,63 mg de Fosfato sódico de Betametasona, equivalente a 2 mg de Betametasona.

#### Dexametasona

- △ Oradexon ®, solução injetável, 5 mg/1 ml.

Até 2005 esteve disponível para utilização parentérica, também em Portugal, uma apresentação de Betametasona exclusivamente com o composto Fosfato Sódico: Decadron ®, solução injetável a 4 mg/ml. Introduzida no mercado nacional em 1959, a sua autorização foi revogada pelo Infarmed naquele ano. A posologia antes referida estabeleceu-se tendo em conta as suas propriedades farmacocinéticas.

Estudos recentes dos perfis farmacocinéticos do Fosfato Sódico de Betametasona vs. apresentação mista Fosfato Sódico + Acetato de Betametasona vs. Dipropionato de Betametasona, demonstram que o tempo necessário para atingir, após injeção intramuscular única, a concentração sérica máxima dos princípios ativos é de 2,8 +/- 1,7 horas vs. 2,5 +/- 0,9 horas vs. 15,0 +/- 9,0 horas, respetivamente, e o valor de semi-vida é de 9,6 +/- 3,6 horas vs. 12,9 +/- 3,2 horas vs. 80,8 +/- 22,7 horas, respetivamente.

Verifica-se que o Dipropionato de Betametasona apresenta valores de tempo para concentração máxima e semi-vida muito superiores aos das restantes formulações, de modo algum comparáveis, e desadequados à sua utilização com o objetivo terapêutico referido neste documento. Idealmente, pretende-se que o efeito terapêutico ocorra rapidamente e, se o nascimento não ocorrer, que o feto não permaneça por tempo desnecessariamente longo sob níveis terapêuticos de corticoide.

Tendo em consideração que o componente predominante do Diprofos Depot ® é o Dipropionato de Betametasona, na proporção de 5 mg por cada 7 mg administrados, e que o seu perfil farmacocinético é o oposto do pretendido, conclui-se que esta apresentação não deve, com este objetivo terapêutico, ser prescrito às gestantes (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação III*).

Nos dez ensaios incluídos na Revisão Cochrane sobre diferentes corticoides, não foi demonstrada diferença, entre a Betametasona e a Dexametasona, na mortalidade perinatal e demonstrou-se uma redução da incidência de hemorragia intra-ventricular a favor da Dexametasona. Em sentido inverso, um estudo observacional reportou menor ocorrência de sequelas neurológicas aos 18-22 meses de vida após utilização de Betametasona.

Na avaliação global, não há evidência científica significativa que suporte a preferência de Betametasona em desfavor da Dexametasona - nem vice-versa - pelo que, enquanto não surgirem novas evidências, a escolha entre as duas - Oradexon ® ou Celesdepot ® - deverá depender da disponibilidade e preço (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação II*).

No caso de tanto a Betametasona como a Dexametasona estarem indisponíveis, foi proposto que a Hidrocortisona, 500 mg endovenosa de 12/12 horas, num total de quatro doses, fosse prescrita. A Hidrocortisona é extensamente metabolizada na placenta e relativamente pequena quantidade consegue atravessá-la, pelo que não se pode garantir o efeito terapêutico fetal. Se uma gestante for medicada com Hidrocortisona em altas doses para uma qualquer patologia, continua a estar indicado o tratamento com Betametasona ou Dexametasona nas indicações fetais e doses antes referidas (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I*).

#### **Quando deve ser repetido um ciclo de corticoides?**

Um único segundo ciclo de corticoides pode ser considerado, se e quando o primeiro ciclo tiver sido administrado antes das 26<sup>+0</sup> semanas de gestação e mais de duas semanas tenham decorrido desde então e for provável que o nascimento venha a ocorrer na semana seguinte (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I*).

## Bibliografia e Fontes:

Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. Direcção Geral de Saúde, 2011.  
Disponível em <http://www.dgs.pt/>

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.  
Disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>

UpToDate, versão 19.3  
Disponível em <http://www.uptodate.com>

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 7 -  
October 2010: Antenatal Corticosteroids to Prevent Neonatal Morbidity and  
Mortality.  
Disponível em <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG%207.pdf>

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric  
Practice. ACOG Committee Opinion No. 475 - February 2011: Antenatal  
corticosteroid therapy for fetal maturation.  
Disponível em <http://www.acog.org/~media/Committee%20Opinions/Committee%20on%20Obstetric%20Practice/co475.ashx?dmc=1&ts=20120110T1456396854>

Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation  
for women at risk of preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews  
2006, Issue 3. Art. No.: CD004454. DOI: 10.1002/14651858.CD004454.pub2.  
Disponível em <http://www2.cochrane.org/reviews/CD004454.pdf>

Brownfoot FC, Crowther CA, Middleton P. Different corticosteroids and regimens for  
accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane  
Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD006764.  
DOI: 10.1002/14651858.CD006764.pub2.  
Disponível em <http://apps.who.int/rhl/reviews/CD006764.pdf>

Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at  
risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. Cochrane  
Database of Systematic Reviews 2007, Issue 3. Art. No.: CD003935. DOI:  
10.1002/14651858.CD003935.pub2.  
Disponível em <http://apps.who.int/rhl/reviews/CD003935.pdf>

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD; National Institute of Child  
Health and Human Development Neonatal Research Network. Intensive care for  
extreme prematurity - moving beyond gestational age. *N Engl J Med*  
2008;358:1672-1681.  
Disponível em <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa073059>

Hayes EJ, Paul DA, Stahl GE, Seibel-Seamon J, Dysart K, Leiby BE, et al. Effect of  
antenatal corticosteroids on survival for neonates born at 23 weeks of gestation.  
*Obstet Gynecol* 2008;111:921-926.

Mulder EJJ, De Heus R, Visser GHA. Antenatal corticosteroid therapy: short-term effects on fetal behaviour and haemodynamics. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:151-156.

Newnham JP, Jobe AH. Should we be prescribing repeated courses of antenatal corticosteroids? *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:157-163.

Shinwell ES, Eventov-Friedman S. Impact of perinatal corticosteroids on neuromotor development and outcome: Review of the literature and new meta-analysis. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:164-170.

He C, Fan H, Tan J, Zou J, Zhu Y, Yang K, Hu Q. Pharmacokinetics of betamethasone and betamethasone 17-monopropionate in Chinese healthy volunteers after intramuscular injection of betamethasone phosphate/betamethasone dipropionate. *Arzneimittelforschung* 2011;61(7):417-420.

Salem II, Najib NM. Pharmacokinetics of Betamethasone After Single-Dose Intramuscular Administration of Betamethasone Phosphate and Betamethasone Acetate to Healthy Subjects. *Clin Ther* 2012;34(1):214-220.

Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 3. Art. No. : CD000065. DOI: 10.1002/14651858.CD000065.pub2.