



ARTIGO DE REVISÃO

Análise crítica do uso de esteróides no período neonatal***Critical analysis of the use of corticosteroids in the neonatal period*****Marcia Antunes¹, Jaques Belik²****Resumo**

Objetivo rever o uso terapêutico de esteróides no que diz respeito ao recém-nascido.

Métodos: revisão de literatura. Especificamente discutimos a literatura mundial relacionada ao uso de corticosteróides na doença pulmonar crônica, insuficiência adrenal e edema das vias aéreas superiores.

Conclusões: apesar dos dados da literatura comprovando uma melhora do quadro clínico de doença pulmonar crônica em curto prazo, não se mostrou diminuição da mortalidade ou morbidade de recém-nascidos tratados com dexametasona. Dada a evidência recente de que o uso dessas drogas em recém-nascidos pode levar a efeitos maléficos irreversíveis no sistema nervoso e no desenvolvimento neurológico, o seu uso indiscriminado deve ser reconsiderado. A indicação clínica do uso de corticosteróides deve se limitar a casos severos de doença pulmonar crônica ou hipotensão arterial recalcitrante ao uso de agentes vasopressores.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S25-S31: dexametasona, pneumopatias, corticosteróides, edema.

Introdução

Os primeiros extratos de hormônios adrenocorticais com razoável grau de atividade foram sintetizados por volta de 1930, mas foi só em 1949 que Hench e colaboradores anunciaram os efeitos dramáticos do uso terapêutico da cortisona e do ACTH no tratamento da artrite reumatóide¹. A contribuição de Hench e as pesquisas básicas de Kendall e Reichstein na síntese dos esteróides tiveram tamanho impacto no mundo médico que lhes renderam o Prêmio Nobel de Medicina em 1950.

Haddad e colaboradores publicaram o primeiro estudo em recém-nascidos prematuros relatando o uso pós-natal de esteróides em prematuros. Eles concluíram que não houve significativa diminuição na incidência de doença de mem-

Abstract

Objective: to review the use of corticosteroids in the treatment of newborns with chronic lung disease, adrenal insufficiency and upper airway edema.

Sources: review of the available medical literature on the use of corticosteroids in newborns.

Summary of the findings: although there is evidence of short-term clinical improvement of chronic lung disease with the administration of dexamethasone, the available literature did not show significant reduction in neonatal morbidity and mortality associated with this condition.

Conclusions: The use of corticosteroids must be carefully analyzed and restricted to the treatment of severe cases, since these drugs may produce irreversible effects on the nervous system and neurological development of newborns.

J Pediatr (Rio J) 2001; 77 (Supl.1): S25-S31: dexamethasone, lung diseases, adrenal cortex hormones, edema.

brana hialina em 32 recém-nascidos de mãe diabética². Liggins e Howie publicaram o primeiro estudo demonstrando o valor do uso antenatal de esteróides em 1972³, relatando a diminuição das taxas de morbi-mortalidade em prematuros.

Em 1978 o primeiro relato do uso de corticosteróides no tratamento da doença crônica pulmonar em bebês foi feito por Kramer e Hutzen⁴ e, desde então, vários estudos têm examinado o uso de esteróides no período perinatal.

1) Ações farmacológicas**a) Antiinflamatório e broncodilatador**

O poderoso efeito antiinflamatório dos corticosteróides é a razão principal do seu uso clínico. Os glicocorticóides têm a capacidade de suprimir as manifestações da inflamação agudamente através da inibição de funções específicas dos leucócitos (migração, atividade fagocítica), da estabi-

1. Fellow em Neonatologia / Perinatologia, Universidade de Calgary, Alberta, Canada.

2. Professor de Pediatria, Universidade de Calgary, Alberta, Canada.

lização de membranas celulares de capilares e da sua dilatação, levando à redução do edema. No pulmão, os glicocorticóides reduzem a concentração de mediadores inflamatórios nas secreções traqueobrônquicas⁵. O uso prolongado reduz a proliferação de capilares, a produção de fibroblastos e a deposição excessiva de colágeno e fibrina, promovendo, dessa maneira, a cicatrização.

Os corticosteróides são eficazes no manejo da hiperreatividade brônquica, revertendo a obstrução nas pequenas vias aéreas através do relaxamento da musculatura lisa brônquica em crianças maiores e adultos com asma. Este efeito broncodilatador também é evidente no recém-nascido com patologia pulmonar crônica. Em parte, este efeito benéfico resulta de um aumento da atividade beta-adrenérgica⁶, pois os esteróides causam um aumento na densidade dos receptores beta-adrenérgicos⁷⁻⁹.

b) Metabolismo de nutrientes

Além do efeito antiinflamatório, os corticosteróides alteram o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e dos lipídios. No que diz respeito aos carboidratos, os corticosteróides estimulam a produção de glicose, diminuindo sua utilização periférica, induzem a deposição de glicogênio em órgãos como o fígado e o coração, e promovem a gliconeogênese.

O uso de glicocorticóides leva a uma diminuição importante da produção endógena de proteínas. Os glicocorticóides estimulam o catabolismo protéico primariamente aumentando a destruição celular tanto nos músculos, quanto na proteína total corporal¹⁰, e inibem o adequado crescimento somático¹¹⁻¹³. Associado a este processo, há elevação do nível plasmático de aminoácidos, aumentando, portanto, o potencial para gliconeogênese¹⁴. Por último, os corticosteróides causam redistribuição da gordura corporal e induzem a lipólise a partir dos triglicerídeos do tecido adiposo^{15,16}.

c) Balanço hidroeletrólítico

Em adultos, os mineralocorticóides agem no túbulo distal e coletor dos rins, aumentando a reabsorção de sódio e a excreção urinária tanto de potássio quanto de hidrogênio¹⁶. A existência desse processo em crianças ou recém-nascidos é desconhecida.

d) Sistema cardiovascular

Os glicocorticóides induzem a hipertensão¹⁷⁻¹⁹ por mecanismos ainda não bem explicados. A retenção de sódio pode exercer algum papel na etiologia desse efeito¹⁷.

e) Sistema músculo-esquelético

A utilização do corticosteróide por período prolongado em crianças maiores²⁰ e adultos leva a fraqueza muscular por mecanismo não bem esclarecido, porém possivelmente relacionado a perfusão inadequada do músculo estriado¹⁶. A miopatia induzida por esteróides é bem reconhecida em pacientes adultos com Doença de Addison, síndrome de Cushing¹⁶, câncer²¹, doença autoimune²² e quando associados ao uso de bloqueadores neuromusculares²³.

2) Uso no período perinatal

O uso de corticosteróides no período perinatal envolve a administração pré-natal e neonatal. A administração da dexametasona ou betametasona no período pré-natal é indicada somente para acelerar a maturação pulmonar fetal. Esta ocorre através do aumento da produção de surfactante, levando a redução na morbi-mortalidade neonatal²⁴.

No recém-nascido, os corticosteróides são indicados para o tratamento de uma ampla variedade de condições clínicas, incluindo a displasia broncopulmonar^{5,25-29}, a obstrução de vias aéreas superiores pós-extubação³⁰, a insuficiência adrenal³⁰⁻³³ e o tratamento de hemangiomatoses. Nesta revisão, nos limitaremos à discussão do uso de corticosteróides no período neonatal, incluindo suas ações farmacológicas, benefícios clínicos, vias de administração, duração de tratamento, riscos e nossas recomendações.

3) Doença pulmonar crônica

a) Ações clínicas

O uso do oxigênio, acompanhado ou não da ventilação mecânica, no tratamento das moléstias respiratórias do recém-nascido leva a alteração do parênquima pulmonar, o que eventualmente resulta na doença pulmonar crônica. O uso terapêutico de corticosteróides em recém-nascidos com displasia broncopulmonar, na grande maioria dos casos, leva a uma melhora clínica importante em curto prazo. Este efeito benéfico é secundário a uma melhora da complacência e da resistência pulmonar em bebês dependentes do respirador⁵.

Vários estudos clínicos mostraram que o uso de corticosteróides nestas circunstâncias clínicas leva a redução dos parâmetros do ventilador^{5,17,34,35}, quantidade de oxigênio suplementar^{5,34,36} e resulta em maior sucesso com a extubação³⁶.

Apesar desse efeito clínico importante a curto prazo, e contrário às expectativas, o uso de esteróides não mostrou nenhum impacto na morbidade (diminuição do tempo de hospitalização, prevenção de displasia, diminuição no número de bebês que necessitam de oxigênio domiciliar) ou mortalidade neonatal^{5,36-39}.

b) Considerações terapêuticas

O corticóide mais comumente utilizado no tratamento sistêmico e na prevenção da doença pulmonar crônica do recém-nascido é a dexametasona (endovenosa ou oral). Em pelo menos um estudo clínico, a dexametasona foi utilizada em combinação com a hidrocortisona³⁸.

c) Quando iniciar

A questão de quando precocemente iniciar o tratamento com esteróides em recém-nascidos que necessitem de ventilação mecânica é controversa. Mammel et al.³⁵, Noble-Jamieson et al.⁴⁰ e Harkavy et al.³⁶ relataram o seu uso após a 4ª semana de vida. Por outro lado, Bouchier et al.⁴¹, Kazzi et al.³⁸ e o Estudo Colaborativo⁴² recomendaram iniciá-lo na terceira semana de vida. A administração mais

precoce ainda foi sugerida na segunda semana por Avery et al.¹⁷, Gladstone et al.⁴³, Papagallo et al.⁴⁴, Cummings et al.³⁴ e Merz et al.⁴⁵, enquanto que Benini et al.⁴⁶ relataram o uso a partir do oitavo dia de vida.

A metanálise feita por Halliday et al. e publicada em 2000 teve como objetivo determinar se o uso precoce (<96h de vida), moderadamente precoce (7-14 dias) ou tardio (>3 semanas) se mostrou benéfico na prevenção e/ou tratamento da doença crônica pulmonar do prematuro. Foi concluído que o uso moderadamente precoce reduz a mortalidade neonatal e a doença crônica pulmonar. Porém efeitos colaterais a curto (infecção, hiperglicemia, hipertensão, sangramento gastrointestinal) e longo prazo (paralisia cerebral e mau neurodesenvolvimento) foram descritos²⁵⁻²⁷.

Dados de alguns estudos sugerem que a administração precoce de dexametasona (dentro de 24 a 48 horas depois do parto) poderia prevenir a doença crônica pulmonar^{47,48}, mas o uso profilático parece não justificar os potenciais efeitos adversos do tratamento, como hipertensão, hiperglicemia, perfuração gastrointestinal⁴⁹, redução de peso¹² e pequena circunferência craniana¹⁹.

d) Dose

Tradicionalmente, a dexametasona é iniciada na dose de 0,5 mg/kg/dia¹⁷, sendo que 0,6 mg/kg/dia foi a mais alta dose descrita⁴². Mais recentemente, doses mais baixas foram propostas, com o intuito de reduzir os efeitos adversos dos esteróides⁵⁰. Em uma publicação recente, se utilizou 0,15 mg/kg por 3 dias, seguidas de 0,1 mg/kg por 3 dias, 0,05 mg/kg por 2 dias e 0,02 mg/kg nos últimos 2 dias¹⁹.

e) Duração do tratamento

Os vários regimes propostos na literatura podem ser divididos, no que diz respeito à duração de tratamento, em curto (< 2) e prolongado (2-6 semanas). Tradicionalmente, o regime de Avery et al.¹⁷ é o mais utilizado quando se visa a um tratamento prolongado. Avery et al.¹⁷ administraram por 3 dias 0,5 mg/kg/dia de dexametasona IV, seguidos por 3 dias de 0,3 mg/kg/dia, 3 dias de 10% de redução de dose até 0,1 mg/kg/dia, e então uma dose diária por 1 semana num total de 20 dias. Kazzi et al. descreveram um tratamento com 17 dias de dexametasona e 10 dias de hidrocortisona³⁸.

Entre os regimes de tempo curto se destacam os seguintes: Mammel et al. utilizaram por 3 dias dexametasona 0,5 mg/kg/dia IV³⁵. No estudo colaborativo internacional do uso da dexametasona em recém-nascidos se descreveram os resultados com a dose de 0,6 mg/kg/dia endovenosa por 7 dias, seguida de uma redução opcional da dose nos 9 dias seguintes⁴². Cummings (1989) comparou 42 com 18 dias de tratamento com corticosteróides³⁴, concluindo que o grupo tratado por 42 dias saiu do respirador significativamente mais rápido que o grupo tratado por 18 dias.

Um regime alternativo de administração dessas drogas é a pulsoterapia. Brozanski administrou 3 dias de dexametasona na dose de 0,5mg/kg/dia com 10 dias de intervalo até

que o bebê não precisasse de oxigênio e/ou ventilação mecânica, ou atingisse 36 semanas de gestação¹⁸.

f) Administração inalatória

Além das vias endovenosa e oral, esteróides inalatórios também têm sido usados em bebês com doença crônica pulmonar ou com alto risco de desenvolvimento de displasia. Embora os efeitos colaterais com o uso pela via inalatória tenham sido significativamente menores do que os sistêmicos, a sua eficácia é discutível. Os esteróides inalatórios clinicamente disponíveis incluem dipropionato de beclometasona, triamcinolona, flunisolida, dexametasona budesonida e o propionato de fluticasona.

Os estudos diferem em termos da medicação utilizada, dose e duração do tratamento (7-28 dias). Papagallo utilizou dexametasona 1 mg/kg/dia por 7 dias e 0,5 mg/kg/dia por 3 dias, via nebulização. LaForce e Brudno administraram beclometasona 50 ug/dia durante 2 semanas⁵¹. Pokriefka utilizou flunisolida durante 28 dias e König (1992), 187-250 ug/dia de flunisolida⁵².

Em uma metanálise feita para a Cochrane Revision⁵³, a comparação dos usos sistêmico e inalatório mostrou que o início de ação do último é mais lento, sendo que os pacientes só começam a mostrar melhora clínica a partir da primeira semana de uso. A administração inalatória comprovadamente leva a melhora na taxa de extubação, com resultados inconclusivos em bebês não ventilados⁵³. Esta última revisão confirma os resultados de uma publicação de 1999 em que se mostrou que o uso de esteróides sistêmicos resulta em uma resposta mais rápida, porém não existe diferença na incidência de doença pulmonar crônica aos 28 dias e 36 semanas entre eles⁵⁴.

Um estudo recente comparou o uso precoce de dexametasona (< de 3 dias) com o início tardio (> de 15 dias) e com o uso de budesonida via inalatória⁵⁵, com relação a mortalidade, incidência de doença pulmonar crônica, anormalidades neurológicas e complicações da prematuridade. Os resultados mostraram que os bebês tratados precocemente com dexametasona tiveram melhor sobrevida, sem doença crônica pulmonar, do que os bebês tratados tardiamente ou com esteróide inalatório, mas os resultados de sobrevida na alta hospitalar foram o oposto. A dexametasona foi associada com um risco aumentado de hipertensão, quando comparada com o esteróide inalatório⁵⁵.

g) Recomendações

Apesar do comprovado efeito benéfico, em curto prazo, se recomenda o uso cauteloso de corticosteróides. Isso é baseado na falta de evidência de que o uso dessas drogas reduza, a longo prazo, a morbidade e a mortalidade na doença pulmonar crônica, e o aparente aumento na incidência de seqüelas neurológicas⁵⁶. Assim como foi sugerido por outros autores²⁷, a indicação da dexametasona no tratamento da doença pulmonar crônica deve ser limitada a recém-nascidos com necessidade de altas concentrações de oxigênio e parâmetros de ventilador.

Empiricamente, recomendamos o seu uso quando o índice de oxigenação se mantiver igual ou maior do que 20 por mais de 72 horas em bebês com mais de 7 dias de vida e quadro clínico típico de doença pulmonar crônica. Antes de se indicar o corticóide, deve-se excluir a presença de infecção, ducto arterioso descompensado, *cor pulmonale* e deficiência de surfactante.

Recomenda-se iniciar o tratamento com a dexametasona na dose de 0,1 mg/kg EV a cada 12 horas, por 3 dias. Caso haja melhora clínica com o uso da dexametasona, a dose deve ser reduzida em 10% a cada dia nos 10 dias seguintes (tratamento total de 13 dias). O tratamento com dexametasona deve ser interrompido no terceiro dia se não se observar uma diminuição na FiO_2 de pelo menos 25%.

A dose de dexametasona deve ser diminuída (25-50%) caso o bebê apresente hipertensão arterial (pressão arterial sistólica > 85 mmHg). Por último, é importante salientar que, se houver piora do quadro clínico durante o desmame da dexametasona, este deve ser suspenso e o recém-nascido deve ser colocado na dose da droga anterior à piora clínica.

4) Insuficiência adrenal (hipocortisolemia)

a) Fisiologia do cortisol durante o período perinatal

A produção adrenal de esteróides pode ser detectada já na nona semana de gestação. Na segunda metade da gravidez, a córtex adrenal emerge como uma estrutura anatômica distinta e começa a sintetizar os glicocorticóides e mineralocorticóides que serão requeridos para uma adaptação adequada à vida extra-uterina. A concentração do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) é relativamente alta no plasma do feto, do recém-nascido e da gestante⁵⁷. Existe limitada informação com respeito às concentrações plasmáticas de cortisol durante a vida fetal. Em 1973, Beitins et al. relataram um valor médio de $2,1 \pm 1,2$ mg/dl em fetos de 3 a 6 meses de gestação⁵⁸. Do cortisol plasmático fetal, 50 a 75% é derivado da adrenal fetal, e 25-50% é de origem materna, através da difusão placentária.

O nível de cortisol fetal é diretamente proporcional ao nível materno, e seu aumento pode ser induzido pelo *stress* durante o trabalho de parto⁵⁹. O nível diminui após o nascimento, atingindo um nadir com 24-36 horas de vida, e então aumenta rapidamente a níveis iguais ou maiores que os encontrados mais tarde na infância⁶⁰. O ritmo circadiano observado em adultos, em que há um aumento dos níveis de esteróides pela manhã e redução à noite, não aparece antes de 1 a 3 anos de idade⁶¹.

b) Abordagem terapêutica

Muitos bebês prematuros abaixo de 1.000 g mostram evidência de insuficiência adrenal na primeira semana de vida³³. Nestes bebês parece haver uma inabilidade de secretar quantidades adequadas de cortisol numa situação de aumento de *stress*, levando a hipocortisolemia e choque³¹. O uso terapêutico de corticosteróides está indicado em recém-nascidos com evidência clínica de insuficiência adrenal.

Em 1989, Colasurdo et al. relataram um estudo de 9 bebês (idade gestacional média de 26 semanas e peso médio de 711g) que apresentavam hipotensão e baixo nível de cortisol. Todos os pacientes tiveram melhora clínica com a administração da hidrocortisona por via endovenosa (23-200 mg/m²/dia administrada 1 a 4 vezes ao dia)⁶². Em 1993, Helbock et al. descreveram 6 prematuros (25-26 semanas de gestação) hipotensos tratados inicialmente com 0,1-1 mg de hidrocortisona EV, seguidos por 1,5 a 6 mg/dia. Todos os pacientes mostraram um significativo aumento na pressão arterial⁶³.

Fausser et al., no mesmo ano, mostraram, num estudo retrospectivo, que 8h após dose única de dexametasona (0,25 mg/kg) foi possível suspender a infusão de adrenalina em 8 bebês de 450-1.020 g. Reynolds e Hanna (1994) relataram o uso, em bebês hipotensos, da dexametasona na dose de 0,2 mg/kg/dia, mostrando aumento da pressão arterial e do débito urinário⁶⁴. Derleth, em 1994, utilizou dexametasona em doses tão baixas quanto 0,03 mg, em intervalos de 12 horas⁶⁵, encontrando melhora na pressão arterial, na diurese e na função pulmonar de recém-nascidos hipotensos.

Bourchier e Weston (1997) compararam o uso de dopamina com o de hidrocortisona no tratamento da hipotensão do bebê de muito baixo peso (<1500g)⁴¹. Esta foi usada na dose de 2,5 mg/kg a cada 4 horas, por 2 doses, e subsequentes doses a cada 6 horas, por 48 horas, seguidas de 1,25 mg/kg por mais 48 horas e, então, 0,625 mg/kg por finais 48 horas. Os autores concluíram que tanto a dopamina quanto a hidrocortisona são tratamentos efetivos para a hipotensão no recém-nascido de muito baixo peso. Sasidharan relatou sua experiência em tratar hipotensão refratária neonatal com o uso de dexametasona 0,25 mg/kg (1 ou 2 doses) com intervalo de 12 horas³¹. O autor concluiu que o uso adjuvante de esteróides leva à redução das doses de vasopressores e mantém a estabilidade hemodinâmica na hipotensão refratária dos bebês de extremo baixo peso.

c) Recomendações

O uso da dexametasona está indicado se o recém-nascido apresentar hipotensão associada a manifestações de insuficiência adrenal (hipoglicemia e hiponatremia). Empiricamente, recomendamos o uso de dexametasona para o tratamento desses bebês devido a sua comprovada eficácia e à maior experiência clínica com esta droga, comparada com a hidrocortisona, no período neonatal. A dose inicial deve ser de 0,1 mg/kg a cada 12 horas por 3-5 dias. Não há necessidade de desmame lento se a droga for administrada por menos de 7 dias.

5) Obstrução de vias aéreas

O tubo endotraqueal é um corpo estranho que pode causar lesão das vias aéreas superiores, levando ao edema de laringe e resultando em falha na extubação de bebês prematuros³⁰. Um tubo endotraqueal muito justo, a duração prolongada de ventilação mecânica e reintubações repeti-

das podem levar à subsequente estenose subglótica^{66,67}. Os corticosteróides têm sido usados profilaticamente para reduzir a obstrução de vias aéreas e facilitar a extubação³⁰.

A maioria dos estudos relatam uma tendência à redução da incidência de re-intubação em recém-nascidos, mas não mostram um efeito benéfico quanto ao estridor pós-extubação⁶⁸. Essa redução é mais evidente em bebês que estiveram, por tempo prolongado, em ventilação mecânica ou que foram re-intubados várias vezes⁶⁹.

a) *Abordagem terapêutica*

O regime profilático mais comumente usado envolve a administração da dexametasona pelo menos 1 vez antes da extubação^{69,70}. Ferrer et al. relataram o uso de uma dose única de dexametasona (0,25 mg/kg) antes da extubação⁷⁰. Couser et al. Utilizaram 1 dose de dexametasona de 0,25 mg/kg 4 horas antes da extubação e 3 outras doses, com intervalo de 8 horas, mostrando diminuição do estridor no grupo tratado⁶⁹. Estudos em crianças maiores relatam o uso de 0,5 mg/kg a cada 6 horas, num total de 6 doses, iniciando 6 a 12 horas antes da extubação^{30,71,72}.

b) *Recomendações*

Dados os efeitos colaterais a curto e longo prazo em recém-nascidos prematuros, recomendamos que o uso de esteróides pré-extubação seja restrito aos bebês com alto risco de lesão de vias aéreas superiores, ou seja, os que falharam na extubação várias vezes por edema comprovado de vias aéreas. Recomenda-se o uso da dexametasona na dose de 0,1 mg/kg a cada 12 horas, num total de 4 doses, a serem iniciadas 12 horas antes da extubação.

6) *Efeitos adversos do uso de corticosteróides*

a) *Efeitos colaterais comuns*

Um dos seus principais efeitos colaterais a curto prazo são os metabólicos. Entre eles se destaca a hiperglicemia^{17,18,28}. A incidência de hiperglicemia em prematuros tratados com dexametasona pode chegar a 52%¹⁹, e a necessidade do uso de insulina pode chegar próximo a 30% dos casos¹⁹. O uso de dexametasona em prematuros também tem sido associado à hipertrigliceridemia na presença de hiperinsulinemia e ao aumento no nível plasmático de ácidos graxos livres⁷³.

Por último, a alteração da pressão arterial é vista frequentemente com a administração de corticosteróides. A incidência de hipertensão em prematuros que estejam recebendo dexametasona pode ser de 40 a 80%^{19,74}.

b) *Desenvolvimento neurossensorial e esteróides*

Muitos neonatologistas se surpreendem com o fato de que a evidência de que o uso de corticosteróides tem um efeito potencialmente maléfico para o recém-nascido é mais antiga do que o seu uso clínico. Howard, em 1968, mostrou os efeitos do uso da cortisona no cérebro de ratos, quando administrada nas primeiras duas semanas de vida, descrevendo interferência na síntese de DNA, RNA e proteínas⁷⁵.

Recentemente, um número grande de publicações científicas descreve os efeitos negativos dessas drogas sobre o desenvolvimento neurológico, quando usadas no recém-nascido^{19,56,76}. Essas seqüelas são possivelmente secundárias ao efeito dos glicocorticóides durante períodos críticos do desenvolvimento cerebral. Entre outros, os corticosteróides podem diminuir a mielinização e a mitose dos neurônios e resultar em efeitos a longo prazo⁷⁷.

Papile e colaboradores relataram uma diminuição significativa do crescimento somático e da circunferência craniana de bebês prematuros tratados com dexametasona⁷⁸. Outros autores levantaram a possibilidade de que a baixa habilidade cognitiva observada em certos recém-nascidos de baixo peso esteja relacionada ao tratamento com corticosteróides durante o período neonatal⁷⁹.

Vários estudos recentes descrevem seqüelas relacionadas ao uso de corticosteróides no período neonatal, mostrando diminuição de crescimento físico e cerebral, assim como alteração da função motora e sensorial e redução do quociente de inteligência em bebês tratados com esteróides no período pós-natal⁸⁰⁻⁸².

Fitzhardinge e colaboradores relataram, num *follow-up* de 24 bebês que receberam esteróides, uma tendência aumentada a anormalidades neurológicas, eletroencefalográficas e baixo desenvolvimento neuropsicomotor, quando eles foram avaliados com 1 ano de idade⁸¹. Yeh et al. concluíram que bebês que receberam dexametasona durante o período neonatal tiveram uma incidência maior de disfunção neuromotora e escores de desenvolvimento psicomotor mais baixos aos 2 anos de idade^{56,82}. Doyle e colaboradores mostraram maior incidência de paralisia cerebral, cegueira e baixo QI num grupo de 120 crianças, examinadas aos 5 anos de idade, que haviam recebido dexametasona ou hidrocortisona depois da primeira semana de vida, por um período de quase 4 semanas (média de 27 dias)⁸⁰.

c) *Outros efeitos*

Além dos efeitos colaterais já discutidos, o uso de corticóide no recém-nascido pode levar a hemorragia gastrointestinal²⁸, úlcera gástrica perfurada²⁸, perfuração intestinal⁴⁹, aumento do risco de infecção^{17,35}, hipernatremia^{17,19,28}, hipertrofia miocárdica^{28,29}, pobre ganho de peso^{19,28,29,83} e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal²⁸, que pode durar até 1 mês depois de suspenso o tratamento^{84,85}.

Referências bibliográficas

1. Hench P, Kendall E, Slocumb C, Polley H. The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone, compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. Proc Staff Meet Mayo Clin 1949;24:181-97.
2. Haddad H, Hsia D, Gellis S. Studies on respiratory rate in newborn. Its use in the evaluation of RDS in IDM. Pediatrics 1956;17:204-12.

3. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
4. Kramer L, Hultzen C. The role of steroids in early pulmonary bronchodysplasia. *Pediatr Res* 1978;12:564A.
5. Bancalari E. Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998;157:S31-S37.
6. Hearne AB. Bronchopulmonary dysplasia: treatment success with dexamethasone. *J Natl Med Assoc* 1982;74:795-800.
7. Cotecchia S, De Blasi A. Glucocorticoids increase beta-adrenoceptors on human intact lymphocytes in vitro. *Life Sci* 1984;35:2359-64.
8. Hui KK, Conolly ME, Tashkin DP. Reversal of human lymphocyte beta-adrenoceptor desensitization by glucocorticoids. *Clin Pharmacol Ther* 1982;32:566-71.
9. Mano K, Akbarzadeh A, Townley RG. Effect of hydrocortisone on beta-adrenergic receptors in lung membranes. *Life Sci* 1979;25:1925-30.
10. Beaufre B. Can growth hormone counteract the effects of glucocorticoids on protein metabolism? *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:97-9.
11. Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalization. *Pediatrics* 1997;100:640-6.
12. Bloomfield FH, Knight DB, Breier BH, Harding JE. Growth restriction in dexamethasone-treated preterm infants may be mediated by reduced IGF-I and IGFBP-3 plasma concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:235-42.
13. Leitch CA, Ahlrichs J, Karn C, Denne SC. Energy expenditure and energy intake during dexamethasone therapy for chronic lung disease. *Pediatr Res* 1999;46:109-13.
14. Haljamae H. Metabolic effects of high dose corticosteroids. *Acta Chir Scand Suppl* 1985;526:27-36.
15. Lewis GP, Piper PJ. Inhibition of release of prostaglandins as an explanation of some of the actions of anti-inflammatory corticosteroids. *Nature* 1975;254:308-11.
16. Haynes Jr R. Adrenocorticotrophic hormone; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and action of adrenocortical hormones. In: Gilman AG, Rali W, Nies A, Taylor P, eds. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1990;1431-1462.
17. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled trial of dexamethasone in respirator-dependent infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1985;75:106-11.
18. Brozanski BS, Jones JG, Gilmour CH et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1995;126:769-76.
19. Stark AR, Carlo WA, Tyson JE et al. Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.
20. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J* 1968;123:158-73.
21. Vecht CJ. Steroid myopathy in cancer patients. *Neurology* 1998;51:918.
22. Askari A, Vignos PJ, Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976;61:485-92.
23. Matsubara S, Okada T, Yoshida M. Mitochondrial changes in acute myopathy after treatment of respiratory failure with mechanical ventilation (acute relaxant-steroid myopathy). *Acta Neuropathol (Berl)* 1994;88:475-8.
24. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *NIH Consens Statement* 1994;12:1-24.
25. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001144.
26. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001146.
27. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001145.
28. Knoppert DC, Mackanjee HR. Current strategies in the management of bronchopulmonary dysplasia: the role of corticosteroids. *Neonatal Netw* 1994;13:53-60.
29. Moriette G, Mikaeloff Y, Jarreau PH, Desfrere L. Corticosteroids and chronic lung disease in extremely immature infants: a dilemma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999;18:209-11.
30. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000308.
31. Sasidharan P. Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *Clin Perinatol* 1998;25:723-40.
32. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1995;95:120-5.
33. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics* 1999;104:1258-63.
34. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989;320:1505-10.
35. Mammel MC, Green TP, Johnson DE, Thompson TR. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983;1:1356-8.
36. Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdhry PK, Grylack LJ. Dexamethasone therapy for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1989;115:979-83.
37. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. A review. *Clin Perinatol* 1998;25:177-202.
38. Kazzi NJ, Brans YW, Poland RL. Dexamethasone effects on the hospital course of infants with bronchopulmonary dysplasia who are dependent on artificial ventilation. *Pediatrics* 1990;86:722-7.
39. Rush MG, Hazinski TA. Current therapy of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol* 1992;19:563-90.
40. Noble-Jamieson CM, Regev R, Silverman M. Dexamethasone in neonatal chronic lung disease: pulmonary effects and intracranial complications. *Eur J Pediatr* 1989;148:365-7.
41. Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;76:F174-F178.
42. Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. Collaborative Dexamethasone Trial Group. *Pediatrics* 1991;88:421-7.
43. Gladstone IM, Ehrenkranz RA, Jacobs HC. Pulmonary function tests and fluid balance in neonates with chronic lung disease during dexamethasone treatment. *Pediatrics* 1989;84:1072-6.
44. Papagallo M, Bhutani VK, Abbasi S. Nebulized steroid trial in ventilator-dependent preterm infants. *Pediatr Res* 1991;29:327-A.
45. Merz U, Kuehl G, Linderkamp O. Dexamethasone therapy in bronchopulmonary dysplasia. *Klin Pediatr* 1989;201:11-5.
46. Benini F, Rubaltelli FF, Griffith P, Sala M, Zorzi C. Dexamethasone in the treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1989;360:108-12.
47. Shinwell ES, Karplus M, Zmora E et al. Failure of early postnatal dexamethasone to prevent chronic lung disease in infants with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F33-F37.

48. Tapia JL, Ramirez R, Cifuentes J et al. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1998;132:48-52.
49. Gordon PV, Marshall DD, Stiles AD, Price WA. The clinical, morphologic, and molecular changes in the ileum associated with early postnatal dexamethasone administration: from the baby's bowel to the researcher's bench. *Mol Genet Metab* 2001;72:91-103.
50. Gilmour CH, Sentipal-Walerius JM, Jones JG et al. Pulse dexamethasone does not impair growth and body composition of very low birth weight infants. *J Am Coll Nutr* 1995;14:455-62.
51. LaForce WR, Brudno DS. Controlled trial of beclomethasone dipropionate by nebulization in oxygen- and ventilator-dependent infants. *J Pediatr* 1993;122:285-8.
52. Konig P, Shatley M, Levine C, Mawhinney TP. Clinical observations of nebulized flunisolide in infants and young children with asthma and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:209-14.
53. Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme F. Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD002311.
54. Halliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. *Biol Neonate* 1999;76 Suppl 1:29-40.
55. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OS-ECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232-40.
56. Doyle L, Davis P. Postnatal corticosteroids in preterm infants: systematic review of effects on mortality and motor function. *J Paediatr Child Health* 2000;36:101-7.
57. Simila S, Kauppila A, Ylikorkala O, Koivisto M, Makela P, Haapalahti J. Adrenocorticotropic hormone during the first day of life. *Eur J Pediatr* 1977;124:173-7.
58. Beitins IZ, Bayard F, Kowarski A, Migeon CJ. The effect of ACTH administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone and serum LH concentrations in normal men. *Steroids* 1973;21:553-64.
59. Ohrlander S, Gennser G, Eneroth P. Plasma cortisol levels in human fetus during parturition. *Obstet Gynecol* 1976;48:381-7.
60. Sperling MA. Newborn adaptation: Adrenocortical hormones and ACTH. In: Tulchinsky D, Ryan KJ, eds. *Maternal-fetal endocrinology*. Philadelphia: WB Sanders; 1980. p.387-408.
61. Franks RC. Diurnal variation of plasma 17-hydroxycorticosteroids in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:75-8.
62. Colasurdo MA, Hanna CE, Gilhooly JT, et al. Hydrocortisone replacement in extremely premature infants with cortisol insufficiency. *Clin Res* 1989;37:180A.
63. Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA. Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics* 1993;92:715-7.
64. Fauser A, Pohlandt F, Bartmann P, Gortner L. Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *Eur J Pediatr* 1993;152:354-6.
65. Derleth DP. Blood pressure in low birth weight infants after dexamethasone [letter]. *Eur J Pediatr* 1994;153:211.
66. Albert D. Management of suspected tracheobronchial stenosis in ventilated neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:F1-F2.
67. Sherman JM, Lowitt S, Stephenson C, Ironson G. Factors influencing acquired subglottic stenosis in infants. *J Pediatr* 1986;109:322-7.
68. Markovitz BP, Randolph AG. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001000.
69. Couser RJ, Ferrara TB, Falde B, Johnson K, Schilling CG, Hoekstra RE. Effectiveness of dexamethasone in preventing extubation failure in preterm infants at increased risk for airway edema. *J Pediatr* 1992;121:591-6.
70. Ferrara TB, Georgieff MK, Ebert J, Fisher JB. Routine use of dexamethasone for the prevention of postextubation respiratory distress. *J Perinatol* 1989;9:287-90.
71. Anene O, Meert KL, Uy H, Simpson P, Sarnaik AP. Dexamethasone for the prevention of postextubation airway obstruction: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1996;24:1666-9.
72. Tellez DW, Galvis AG, Storgion SA, Amer HN, Hoseyni M, Deakers TW. Dexamethasone in the prevention of postextubation stridor in children. *J Pediatr* 1991;118:289-94.
73. Amin SB, Sinkin RA, McDermott MP, Kendig JW. Lipid intolerance in neonates receiving dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999;153:795-800.
74. Merz U, Peschgens T, Kusenbach G, Hornchen H. Early versus late dexamethasone treatment in preterm infants at risk for chronic lung disease: a randomized pilot study. *Eur J Pediatr* 1999;158:318-22.
75. Howard E. Reductions in size and total DNA of cerebrum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. *Exp Neurol* 1968;22:191-208.
76. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217-21.
77. Weichsel ME. The therapeutic use of glucocorticoid hormones in the perinatal period: potential neurological hazards. *Ann Neurol* 1977;2:364-6.
78. Papile LA, Tyson JE, Stoll BJ et al. A multicenter trial of two dexamethasone regimens in ventilator-dependent premature infants. *N Engl J Med* 1998;338:1112-18.
79. Stathis SL, O'Callaghan M, Harvey J, Rogers Y. Head circumference in ELBW babies is associated with learning difficulties and cognition but not ADHD in the school-aged child. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:375-80.
80. Postnatal corticosteroids and sensorineural outcome at 5 years of age. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *J Paediatr Child Health* 2000;36:256-61.
81. Fitzhardinge PM, Eisen A, Lejtenyi C, Metrakos K, Ramsay M. Sequelae of early steroid administration to the newborn infant. *Pediatrics* 1974;53:877-83.
82. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC et al. Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study. *Pediatrics* 1998;101;(5):E71-E78.
83. Mataloun MM, Gibelli MA, Kato AV, Vaz FA, Leone CR. Use of corticosteroids and the outcome of infants with bronchopulmonary dysplasia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1999;54:175-80.
84. Kari MA, Heinonen K, Ikonen RS, Koivisto M, Raivio KO. Dexamethasone treatment in preterm infants at risk for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1993;68:566-9.
85. Ng PC, Blackburn ME, Brownlee KG, Buckler JM, Dear PR. Adrenal response in very low birthweight babies after dexamethasone treatment for bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1989;64:1721-6.

Endereço para correspondência

Dr. Jaques Belik – Professor of Pediatrics
 University of Calgary – Foothills Medical Center
 Room C211, 1403 - 29th Street NW
 Calgary, Alberta T2N 2T9 – Canada
 Fone: (403) 670-1615 – Fax: (403) 670-4892
 E-mail: jbelik@ucalgary.ca