

# Corticoterapia, beneficii și riscuri – o revizuire a literaturii

Adriana Tecuci<sup>1,2</sup>,  
Simona  
Vlădăreanu<sup>1,2</sup>,  
Radu  
Vlădăreanu<sup>1,2</sup>,  
Simona Daniela  
Popescu<sup>1,2</sup>,  
Mihaela Boț<sup>1,2</sup>

1. Universitatea  
de Medicină și Farmacie  
„Carol Davila”, București

2. Departamentul  
de Obstetrică-Ginecologie  
și Neonatologie,  
Spitalul Universitar de Urgență  
„Elias”, București

Autor de corespondență:

Simona Vlădăreanu  
E-mail: simconst69@gmail.com

## Abstract

For nearly three decades, corticosteroids administration in preterm birth is one of the most important available methods, with a good influence in neonatal outcome and mortality. A single course of corticosteroids is recommended for pregnant women between 24 0/7 weeks and 33 6/7 weeks of preterm delivery within 7 days. Also, the administration of corticosteroids may be considered after 34 weeks of gestation for pregnant women who are at risk for preterm birth within 7 days and in situations where the way of birth is caesarean without real labor. The long-term follow-up after corticosteroids exposure in utero is recommended, because of some concerns about skills at school age.

**Keywords:** corticosteroids, respiratory distress (RDS), caesarean section

## Rezumat

De aproape trei decenii, administrarea corticosteroidelor înainte de nașterea prematură este una din cele mai importante terapii antenatale disponibile, cu o influență pozitivă asupra prognosticului și a mortalității neonatale. O singură cură cu corticosteroizi este recomandată gravidelor cu vârsta de gestație între 24 0/7 săptămâni și 33 6/7 săptămâni de gestație care sunt la risc de naștere prematură în decurs de 7 zile. De asemenea, administrarea corticosteroidelor după 34 de săptămâni de gestație poate fi luată în considerare la gravidele care au risc de naștere prematură în decurs de 7 zile și în situațiile în care modul de naștere este prin operație cezariană, în absența unui travaliu propriu-zis. Urmărirea pe termen lung după expunerea in utero la corticosteroizi este recomandată, deoarece există unele îngrijorări legate de achizițiile la vârsta școlară.

**Cuvinte-cheie:** corticosteroizi, detresă respiratorie (SDR), operație cezariană

Submission date:  
7.09.2018  
Acceptance date:  
22.09.2018

## Corticotherapy, benefits and risks – literature review

Suggested citation for this article: Tecuci A, Vlădăreanu S, Vlădăreanu R, Popescu SD, Boț M. Corticotherapy, benefits and risks – literature review. *Ginecologia.ro*. 2018;21(3):48-50.

## Introducere

În 1960, obstetricianul Graham Liggins cerceta factorii implicați în naștere pe oi, în încercarea de a rezolva problema nașterii premature prin aflarea factorilor ce declanșează nașterea la termen. În tentativa de a demonstra că hormonii steroizi pot declanșa travaliul, a descoperit că mieii prematuri expuși la corticosteroizi *in utero* aveau plămânii mai bine dezvoltați din punct de vedere structural, erau viabili la o vârstă gestațională mică și detresa respiratorie era mai puțin severă. Ulterior, în 1972, Liggins împreună cu pediaterul Ross Howey au publicat rezultatele unui studiu în care au demonstrat reducerea incidenței sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri care au fost expuși la betametazonă *in utero* și reducerea mortalității neonatale. În 1994, Institutul Național de Sănătate (NIH) recomanda, în urma unei metaanalize legate de eficacitatea și siguranța administrării corticosteroidelor antenatal, ca toate femeile cu risc de naștere prematură cu vârsta de gestație între 24 și 34 de săptămâni să beneficieze de corticoprofilaxie.

## Recomandări

Administrarea corticosteroidelor în sarcinile cu risc de naștere prematură este una dintre cele

mai importante terapii antenatale disponibile care îmbunătățesc prognosticul neonatal. Corticoprofilaxia în cazul femeilor cu risc iminent de naștere prematură este în strânsă legătură cu reducerea morbidității și mortalității neonatale<sup>(2)</sup>. S-a demonstrat o reducere semnificativă a severității și frecvenței sindromului de detresă respiratorie (figurile 1 și 2), a hemoragiei intracraniene, a enterocolitei ulceronecrotice și a mortalității în cazul nou-născuților proveniți din mame care au beneficiat de corticosteroizi antenatal, comparativ cu nou-născuții din sarcini la care nu s-a efectuat corticoprofilaxie<sup>(3,4)</sup>.

Corticosteroizii cei mai folosiți sunt dexametazona și betametazona. Dozele și modul de administrare sunt aproape identice, ambele administrându-se cu minimum 72 de ore înaintea nașterii. Tratamentul cu dexametazonă implică administrarea a patru doze (6 mg) intramuscular la 12 ore, iar cel cu betametazonă, două doze (12 mg) la 24 de ore. Potențialul benefic maxim al tratamentului este la 2-7 zile de la prima doză. Atât betametazona, cât și dexametazona traversează placenta și în mare parte nu sunt inactivate de către enzimele placentare. Ambele substanțe au fluor substituit în nucleul steroid, crescând mult potența

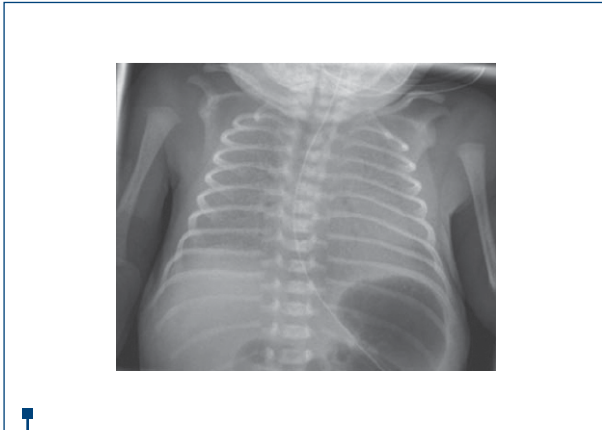


Figura 1. Aspect radiologic în SDR

glucocorticoidă și reducând efectul mineralocorticoid, singura diferență între cele două fiind orientarea unei grupări metil în poziția 16<sup>(5)</sup>. Betametazona și dexametazona sunt recomandate de Institutul Național de Sănătate din SUA pentru a fi folosite înainte de nașterea prematură. Corticoizii stimulează secreția de surfactant de la nivelul plămânului fetal, reglează dezvoltarea creierului, plămânului și a altor organe și activează sistemul enzimatic de la nivelul intestinului. NICHD (The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Human Development) nu a descoperit date științifice semnificative care să susțină recomandarea administrării betametazonei preferențial față de dexametazonă. În cele 10 studii incluse în analiza Cochrane nu au reieșit diferențe legate de mortalitatea perinatală sau modificări în activitatea biofizică, dar s-a descoperit o incidență mai redusă a hemoragiei intraventriculare în tratamentul cu dexametazonă<sup>(6)</sup>. Pe de altă parte, un alt studiu observațional a raportat mai puține modificări neurologice la vârsta de 18-22 de luni, după expunerea la betametazonă. Astfel, datele incomplete și inconstante ale studiilor au dus la recomandarea de a nu fi folosit preferențial unul dintre ei.

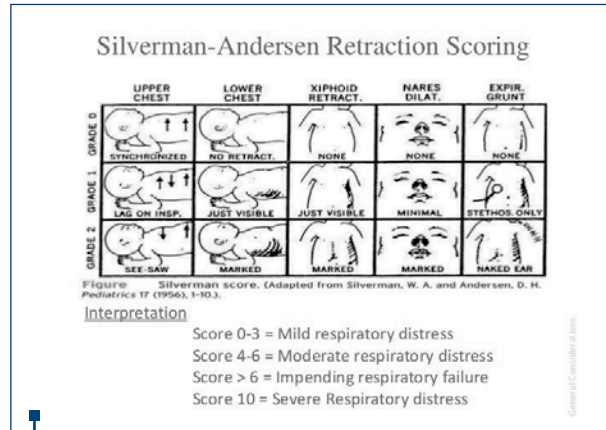


Figura 2. Scorul Silverman folosit în evaluarea gradului SDR

Este recomandată o singură cură de corticosteroizi pentru femeile gravide, între 24 0/7 săptămâni și 33 6/7 săptămâni de gestație, care sunt la risc de naștere prematură în decurs de 7 zile.

De asemenea, date recente sugerează că terapia cu corticosteroizi poate fi benefică în cazul femeilor gravide cu risc de naștere înainte de termen, cu vârsta de gestație între 34 0/7 săptămâni și 36 6/7 săptămâni care nu au mai primit corticosteroizi în sarcină. MFMU (The Maternal Fetal Medicine Units) a efectuat un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, care a evaluat administrarea antenatală a betametazonei la femeile gravide care aveau risc crescut de naștere prematură după 34 de săptămâni de gestație. Studiul a evidențiat că administrarea betametazonei a dus la o scădere semnificativă a necesității de suport respirator și la o reducere importantă a complicațiilor respiratorii (12,1% în grupul placebo față de 8,1% în grupul cu betametazonă)<sup>(7)</sup>.

S-a observat și scăderea ratelor apariției tahipneei tranzitorii neonatale (TTN) (figura 3), a bronhodisplaziei pulmonare (BDP), a sindromului de detresă respiratorie (SDR) și a necesității administrării surfactanctului<sup>(7)</sup>.

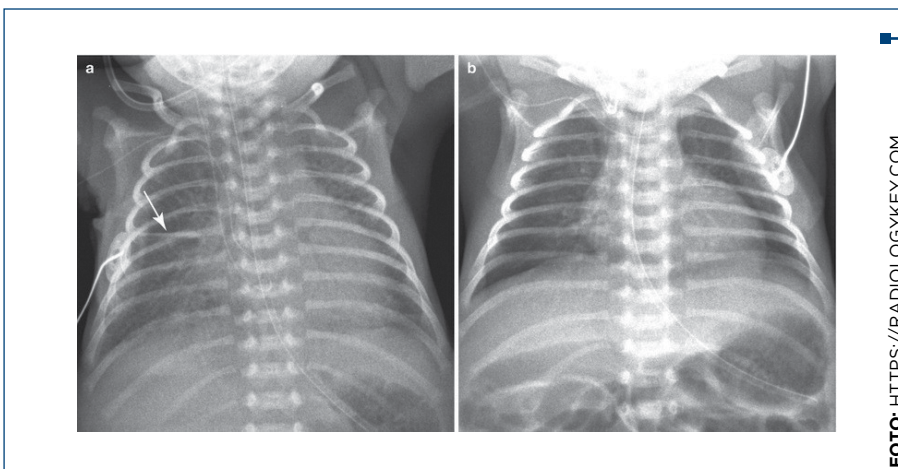


Figura 3. Aspect radiologic în TTN

FOTO: [HTTPS://RADIOLOGYKEY.COM](https://radiologykey.com)

Utilizarea corticosteroidelor antenatal după ruperea prematură a membranelor a fost subiectul mai multor studii care au concluzionat că aceasta reduce mortalitatea neonatală, SDR, hemoragia intraventriculară și enterocolita ulceronecrotică<sup>(8)</sup>. Cele mai recente date confirmă faptul că terapia cu corticosteroidi în această situație nu crește riscul de infecție la mamă sau copil. Totuși, repetarea curei de corticosteroidi în ruptura prematură de membrane este controversată și nu există argumente pro sau contra suficiente.

O altă grupă de risc la care se recomandă corticoprofilaxia sunt sarcinile multiple, ultimele studii susținând, de asemenea, reducerea mortalității neonatale, a morbidităților respiratorii și a injuriilor neurologice severe.

Luând în considerare beneficiile și riscurile, îngrijorările legate de eventualele efecte adverse asupra mamei și fătului, nu se recomandă repetarea mai multor cure de corticosteroidi. Mai mult, studiile au demonstrat o scădere a greutății la naștere a copiilor proveniți din sarcini cu multiple cure de corticosteroidi<sup>(9)</sup>. Totuși, o singură cură de „salvare” este susținută în situațiile în care au trecut mai mult de 7 zile de la administrarea primei doze, iar riscul de naștere prematură se menține.

Administrarea corticoidelor la vârsta de gestație între 34 0/7 săptămâni și 36 0/7 săptămâni este tot mai des susținută din cauza riscului de dezvoltare a sindromului de detresă respiratorie sau a tahipneei tranzitorii neonatale la această categorie de vârstă. S-a observat reducerea semnificativă a necesității ventilației mecanice, a utilizării surfactantului și o scurtare a numărului de zile petrecute în secțiile de terapie intensivă neonatală. S-a observat și o scădere a frecvenței apariției pneumotoraxului la această categorie de vârstă. Există îngrijorări legate de administrarea atât a betametazonei, cât și a dexametazonei, din cauza unor potențiale efecte adverse în dezvoltarea neurologică. Cu toate acestea, datele provenite sunt din studii pe animale sau din sarcini cu mai multe

cure. Un follow-up al unui studiu efectuat la vârsta mare de gestație (peste 37 0/7 săptămâni de gestație) a arătat diferențe subiective în evaluarea abilităților de învățare ale copiilor, dar același studiu a arătat că nu există nicio diferență obiectivă în dezvoltarea neurocognitivă. Singurele date despre prognosticul neurocognitiv pe termen lung după administrarea de corticoizi antenatal versus placebo provin de la pacienții cu risc de naștere prematură de la 24 0/7 săptămâni până la 35 6/7 săptămâni de gestație. Rezultatele studiului nu au constatat diferențe pe scara Weschler de memorie și atenție sau alte funcții neurocognitive între cele două grupuri<sup>(10)</sup>.

În cadrul Clinicii de Obstetrică-Ginecologie și Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias este în desfășurare un studiu în care urmărim 20 de nou-născuți proveniți din sarcini cu vârsta de gestație între 36 0/7 și 37 0/7 săptămâni care au primit dexametazonă cu mai puțin de 7 zile înainte de naștere și care nu au beneficiat de alte cure anterior. Modul de naștere a fost prin operație cezariană, în absența declanșării travaliului, motivele fiind: prezența pelviană/transversă la gravide cu uter cicatricial (8 nou-născuți), sarcină multiplă (6 nou-născuți), uter cicatricial recent (6 nou-născuți). Am observat la acest lot de pacienți reducerea apariției tahipneei tranzitorii neonatale sau a sindromului de detresă respiratorie, o adaptare neonatală respiratorie mai rapidă și scăderea numărului de zile petrecute în terapie intensivă. Numai în două cazuri evoluția a fost cu sindrom funcțional respirator sever prin deficit de surfactant, fiind necesar suportul ventilator, dar nu cu o durată mai lungă de 4 zile. În colaborare cu un medic pediatru din secția noastră am urmărit acești nou-născuți la diverse vârste (3 luni, 6 luni, 12 luni și 24 de luni) pentru evaluarea achizițiilor neurocognitive și nu am observat diferențe între lotul descris și lotul-martor. ■

**Conflict of interests:** The authors declare no conflict of interests.

## Bibliografie

1. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroids in the management of preterm birth: Are we back where we started? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(1):47-6.
2. Premature rupture of membranes. Practice Bulletin 172. ACOG. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e165-77.
3. Management of preterm labor. Practice Bulletin 171. ACOG. *Obstet Gynecol.* 2016;128:e155-64.
4. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;(3):CD004454.
5. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;83:F154-F157.
6. <https://fn.bmj.com/content/fetalneonatal/83/2/F154.full.pdf>
7. Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;29(8):CD006764.
8. El-Sayed YY, Borders AEB, Gyamfi-Bannerman C. ACOG Committee Opinion 713, 2017 (Replaces Committee Opinion 677, October 2016).
9. Vidaeff AC, Raman SM. Antenatal corticosteroids after preterm premature rupture of membranes. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:337-43.
10. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:633-42.
11. Dalziel SR, Lim VK, Lambert A, McCarthy D, Parag V, Rodgers A, et al. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. *BMJ.* 2005; 331(7518):665.