

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**DESFECHOS NEONATAIS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE
BETAMETASONA EM GESTAÇÕES GEMELARES PRÉ-TERMO**

Rafaela Caminha Vanin

Porto Alegre, 2019

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**DESFECHOS NEONATAIS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE
BETAMETASONA EM GESTAÇÕES GEMELARES PRÉ-TERMO**

Rafaela Caminha Vanin

Orientador: Prof. Dr. José Antônio Magalhães

Coorientadora: Profa. Dra. Janete Vettorazzi

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre, 2019

“El tipo puede cambiar de todo: de cara, de casa, de familia, de novia, de religión, de dios... Pero hay una cosa que no puede cambiar... No puede cambiar de pasión.”

El Secreto de Sus Ojos – Juan José Campanella , Eduardo Sacherí

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a meu pai, Paulo Vanin (*in memoriam*), e a meu avô, Osvaldo Vanin (*in memoriam*).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à Francine Nyland, pelo apoio, ajuda e inúmeras discussões teóricas sobre este projeto.

Agradeço também às minhas amigas e colegas Gláucia Carvalho, Clarissa Borba e Laura Lima, por terem me servido de exemplo e me ajudado com minhas angústias.

Agradeço ao meu orientador, Professor José Magalhães, e à minha coorientadora, Professora Janete Vettorazzi, por terem acreditado em mim e aceitado me guiarem nesta empreitada.

Agradeço ao grupo de Medicina Fetal do Hospital de Clínicas e à Patrícia Marin, bolsista do projeto, pelo apoio e ajuda.

Agradeço também ao Charles Ferreira e Daniela Benzano, pelo apoio técnico (estatístico).

A todos que estejam lendo, muito obrigada.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	9
LISTA DE TABELAS	10
LISTA DE FIGURAS.....	11
RESUMO.....	12
ABSTRACT	14
INTRODUÇÃO	16
REVISÃO DA LITERATURA	18
1. Estratégias para localizar e selecionar as informações.....	18
2. Mapa Conceitual.....	20
3. Prematuridade	21
3.1 Definições	21
3.2 Fatores de Risco	21
3.3 Epidemiologia.....	22
3.4 Consequências.....	23
4. Corticoterapia Antenatal como intervenção.....	27

4.1 História	27
4.2 Novos estudos.....	28
4.3 Entendendo o mecanismo de ação dos glicocorticoides.....	29
4.4 Qual glicocorticoide utilizar?.....	31
4.5 Qual o melhor intervalo entre aplicação e parto?	31
4.6 Repetição de doses (“resgates”)	32
4.6 Considerações sobre efeitos adversos	33
4.7 Considerações sobre custo da intervenção	34
5. Gemelaridade	35
5.1 Panorama geral.....	35
5.2 Gemelaridade e corticoterapia antenatal.....	36
JUSTIFICATIVA	42
HIPÓTESES.....	43
OBJETIVOS	44
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ARTIGO.....	55
CONSIDERAÇÕES FINAIS	80

PERSPECTIVAS	81
ANEXOS	82
I. Termo de Compromisso para a Utilização de Dados	82
II. Termo de Compromisso para Uso de Dados Institucionais.....	83
III. Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.....	84

LISTA DE ABREVIATURAS

ACS – Corticosteroides administrados no período pré-natal (do inglês “*Antenatal Corticosteroids*”)

CPAP – “*Continuous Positive Airway Pressure*”

DBP – Displasia Broncopulmonar

ECN - enterocolite necrotizante

IC – Intervalo de Confiança

IM – Intramuscular

RN – Recém-Nascido

SDR – Síndrome do Desconforto Respiratório

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VM – Ventilação Mecânica

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégias de busca de referências bibliográficas.....	18
---	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mapa Conceitual	20
---------------------------------	----

RESUMO

Introdução: A prescrição de corticosteroides no período pré-natal para maturação pulmonar de fetos pré-termo em risco de nascimento tem sido associada a melhores desfechos neonatais em gestações únicas. Entretanto, estes benefícios não estão comprovados em gestações múltiplas. **Objetivos:** verificar a associação de corticoterapia antenatal com a redução de necessidade de ventilação mecânica em gêmeos nascidos pré-termo. **Métodos:** análise retrospectiva de uma coorte de gêmeos nascidos entre 24 e 37 semanas incompletas de idade gestacional em um hospital terciário brasileiro no período de 2010 a 2017. Os desfechos neonatais foram comparados entre gêmeos expostos a corticoterapia antenatal e os não expostos. O desfecho primário foi ventilação mecânica. Os desfechos secundários foram duração do uso de ventilação mecânica, internação em UTI neonatal, síndrome do desconforto respiratório, pH de gasometria de artéria de cordão umbilical, mortalidade intra-hospitalar e desfecho composto. **Resultados:** um total de 231 gestantes (462 neonatos) atendeu aos critérios de elegibilidade do estudo. A administração de ciclo completo de corticosteroide antenatal não foi associado à redução de incidência de ventilação mecânica após análise multivariada (Risco Relativo ajustado [RRa] 1,04, Intervalo de Confiança [IC] de 95% 0,97-1,11). Entretanto, os neonatos expostos a corticoterapia antenatal apresentaram menor tempo de uso de ventilação mecânica em comparação aos não expostos (mediana de 10 dias no grupo exposto *versus* mediana de 56 dias no grupo não exposto), uma diferença clínica e estatisticamente relevante (RRa 0,54, IC 95% 0,36-0,80). Não houve diferença entre os grupos em relação à internação em UTI neonatal e

outros desfechos secundários. **Conclusão:** o uso de betametasona não foi associado à redução do risco de ventilação mecânica nos gemelares pré-termo; porém a duração do uso de ventilação mecânica foi menor no grupo que recebeu curso completo de betametasona em comparação ao grupo que não recebeu.

Palavras-chave: “Gravidez de gêmeos”, “Gravidez Múltipla”, “Gemelaridade”, “Nascimento Prematuro”, “Betametasona”, “Corticosteroides”.

ABSTRACT

Background: Antenatal corticosteroids (ACS) are widely prescribed to accelerate fetal lung maturation in preterm pregnancies with immediate risk of birth and have been associated with several improvement on neonatal outcomes in singletons. Nevertheless, these benefits in twin pregnancies remain controversial. **Objective:** To estimate whether antenatal corticosteroid therapy is associated with reduced neonatal morbidity in preterm twin pregnancies. **Methods:** this was a retrospective cohort study using data collected on twin neonates liveborn between 24^{0/7}-36^{6/7} weeks gestational age in a tertiary-care hospital in Brazil, between 2010-2017. Neonatal outcomes were compared between exposed to complete dose antenatal corticosteroids twins and those non-exposed. Primary outcome was need for mechanical ventilation. Secondary outcomes were duration of mechanical ventilation use, Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission, respiratory distress syndrome, umbilical artery pH, in-hospital mortality and a composite outcome. **Results:** a total of 231 women (462 neonates) were eligible for the study. A complete course of antenatal corticosteroids was not associated with a reduced incidence of mechanical ventilation need after regression analysis (adjusted RR 1.04, 95% Confidence Interval [CI] 0.97-1.11). However, exposed twins needed mechanical ventilation for a median of 10 days (IQR 3-26), while non-exposed twins needed for a median of 56 days (interquartile range [IQR] 14-89), a difference of clinical and statistical relevance ($p=0.005$). There were no differences between groups regarding NICU admission and other secondary outcomes. **Conclusion:** betamethasone use was not associated with reduced mechanical ventilation need in preterm twins;

however, the duration of mechanical ventilation use was shorter in exposed to betamethasone twins than in non-exposed ones.

Key-words: "Twin Pregnancy", "Multiple pregnancy", "Twins", "Preterm Birth", "Betamethasone", "Steroids".

INTRODUÇÃO

Estima-se que atualmente 11,1% dos nascimentos em todo o mundo sejam pré-termo(1,2), ocorrendo com menos de 37 semanas de idade gestacional. Mesmo com o avanço tecnológico na assistência neonatal, as consequências relacionadas à prematuridade são graves, havendo maior risco de mortalidade neonatal, disfunção respiratória, lesões neurológicas e outros desfechos adversos quando comparados aos nascidos a termo(1,3–6). As sequelas, em sobreviventes, podem perdurar por toda a vida, causando impacto humano e financeiro. Desta forma, medidas que possam reduzir estas consequências têm sido estudadas.

Na década de 1970, a terapia antenatal com glicocorticoides despontou como redutora do risco de desfechos respiratórios neonatais, como a Síndrome de Desconforto Respiratório, sendo posteriormente relacionada também à redução de risco de mortalidade neonatal, hemorragia intracraniana, enterocolite necrosante, sepse e internação em UTI neonatal(7,8). Esta intervenção simples não apresentou até a atualidade efeitos adversos graves, sendo recomendada para todas as gestantes entre 23 e 34 semanas de gestação, quando há risco de parto pré-termo(7,9–12).

Um dos fatores de risco para nascimento pré-termo é a gemelaridade. Estima-se que cerca de 60% dos gêmeos nasçam pré-termo(4,13,14). Ainda, estudos populacionais demonstraram aumento da incidência de gemelaridade nas últimas décadas, devido ao aumento da idade materna ao gestar e à disseminação das técnicas de reprodução assistida, ambos fatores de risco para

gestação múltipla(15–17). Conseqüentemente, a prescrição de corticosteroides no período pré-natal tem sido frequente em gestações gemelares. Todavia, esta intervenção é uma extrapolação dos estudos em gestações únicas, pois não há, até a atualidade, evidências robustas sobre a eficácia da terapia antenatal com corticosteroides em gemelares(7,18–24). Desta maneira, este trabalho visa a compreender, de forma aprofundada, as relações entre prematuridade, corticoterapia e gemelaridade.

REVISÃO DA LITERATURA

1. Estratégias para localizar e selecionar as informações

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e Cochrane, buscando artigos em língua inglesa, espanhola ou portuguesa que contivessem informações sobre o tema abordado. A busca centrou-se nas palavras-chave 1) “*Pregnancy, Twin*”, 2) “*Twins*”, 3) “*Pregnancy, multiple*”, 4) “*Preterm Birth*”, 5) “*Steroids*”, 6) “*Betamethasone*”; e suas combinações, conforme resumido na tabela abaixo (Tabela 1). Artigos duplicados foram excluídos na estratégia de busca. Após a busca inicial, outros artigos foram selecionados a partir das referências da primeira busca, quando considerados pertinentes. Foram selecionados manualmente pela autora os artigos mais relevantes para este trabalho. Ao final da revisão, 58 artigos foram selecionados.

Tabela 1. Estratégias de busca de referências bibliográficas

Palavras-chave	Pubmed	Scielo	Cochrane
“Pregnancy, Twin”	1933	216	82
“Twins”	41259	330	1679
“Pregnancy, multiple”	8439	612	212
“Preterm Birth”	15291	1144	2034

“Steroids”	108636	1459	28871
“Betamethasone”	6964	60	2315
“Pregnancy, Twin” AND “Preterm Birth”	223	24	29
“Pregnancy, Twin” AND “Steroids”	9	0	4
“Pregnancy, Twin” AND “Betamethasone”	8	0	11
“Twins” AND “Preterm Birth”	544	17	194
“Twins” AND “Steroids”	137	1	28
“Twins” AND “Betamethasone”	46	0	18
“Pregnancy, multiple” AND “Preterm Birth”	342	51	26
“Pregnancy, multiple” AND “Steroids”	50	0	2
“Pregnancy, multiple” AND “Betamethasone”	30	0	3

2. Mapa Conceitual

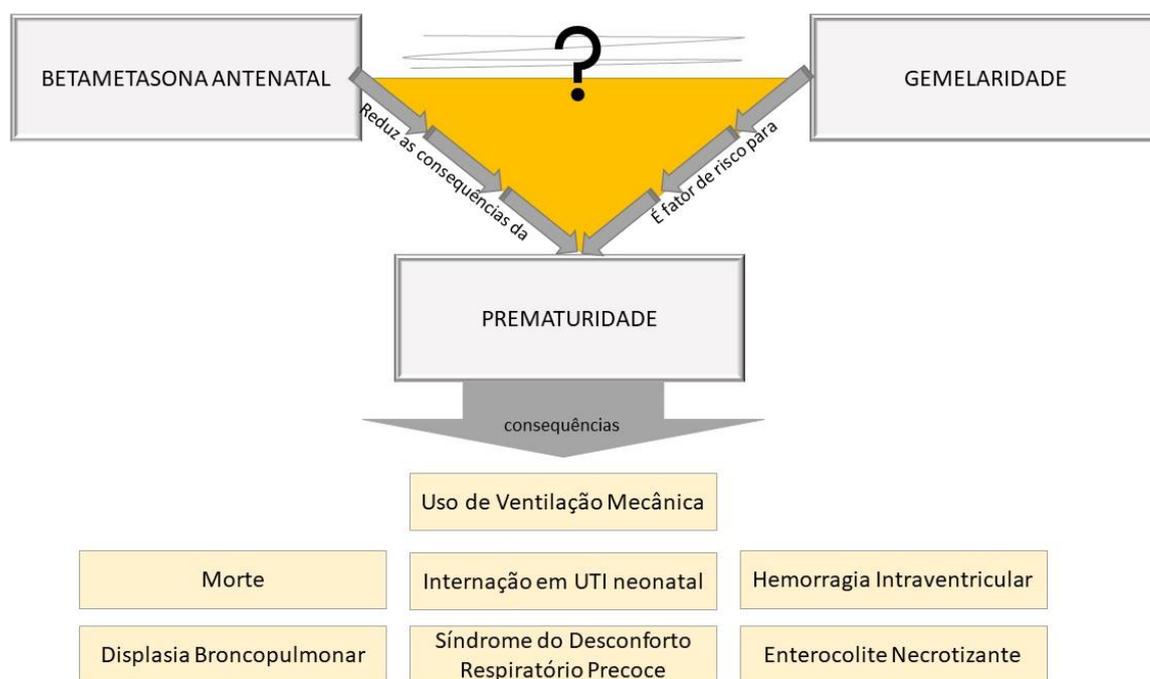


Figura 1. Mapa Conceitual

3. Prematuridade

3.1 Definições

Define-se como nascimento prematuro ou pré-termo aquele ocorrido antes das 37 semanas completas ou antes de 259 dias de gestação, calculados através da data da última menstruação(25,26). A escolha de 37 semanas como limite entre pré-termo e termo é arbitrária. Atualmente, estudos já mostraram que mesmo recém-nascidos (RN) de 37 e 38 semanas apresentam maior morbidade neonatal e taxas de internação em CTI neonatal do que os nascidos entre 39 e 41 semanas(1,27).

A prematuridade pode ser dividida em extrema (abaixo de 28 semanas); acentuada (de 28 semanas completas a 32 semanas incompletas); moderada (entre 32 semanas completas a 34 semanas incompletas); e tardia (de 34 semanas completas a 37 semanas incompletas)(26,28). Segundo Platt et al(1), 85% dos nascimentos pré-termo ocorrem após as 31 semanas, ou seja, as prematuridades moderada e tardia são as mais comuns(29).

3.2 Fatores de Risco

Os principais fatores de risco para nascimento pré-termo são: nascimento pré-termo em gestação anterior, infecções, malformações uterinas, incompetência istmo-cervical, tabagismo, extremos de idade materna, intervalo de tempo curto entre gestações, desnutrição, obesidade, baixo *status* socioeconômico, fertilização in vitro e gestações múltiplas(4,13,14,25,30). Além destes, há evidências de que mais comumente fetos do sexo masculino nasçam pré-termos, quando comparados aos do sexo feminino, apresentando também maior

mortalidade neonatal que meninas da mesma idade gestacional(4,28). A raça negra também se relaciona a maior risco de nascimento pré-termo, mesmo após análise multivariada para confundidores(1,4).

O nascimento pré-termo é espontâneo em cerca de 70% das vezes, e intencional/iatrogênico em cerca de 30% das vezes(17). O primeiro grupo se relaciona com causas multifatoriais (citadas no parágrafo acima) e idiopáticas, e o segundo grupo engloba causas como pré-eclâmpsia, restrição de crescimento intrauterino, descolamento de placenta, insuficiência placentária e gemelaridade – situações nas quais muitas vezes o risco materno ou fetal atrelado à manutenção da gestação suplanta as possíveis consequências do nascimento pré-termo(13,28).

3.3 Epidemiologia

Estima-se que atualmente 11,1% dos nascimentos em todo o mundo sejam pré-termo, correspondendo a uma incidência de cerca de 41mil nascimentos pré-termo por dia(1). Estas estimativas geralmente advêm de estudos epidemiológicos baseados em dados de países desenvolvidos, nos quais a organização do registro de dados em saúde é padronizada. Por outro lado, dados de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento são mais escassos, sendo muitas vezes baseados em pequenos estudos de grandes centros de saúde, nem sempre representando a maioria da população(4,25,28).

Em relação ao Brasil, em 2012 figurava no décimo lugar de países de maior prevalência de nascimentos pré-termo em um estudo epidemiológico publicado pela *World Health Organization*(2). Segundo dados obtidos através do

SINASC(31), em 1994, 5,0% dos nascidos vivos eram pré-termo; e, em 2017, esta taxa havia aumentado para 10,9%. Alguns estudos internacionais também mostraram este padrão de aumento na prematuridade nas últimas duas décadas, o que pode ser parcialmente explicado pelo aumento de gestações em mulheres com mais de 34 anos, da frequência de gemelaridade, da disseminação das técnicas de reprodução assistida e da obesidade e de comorbidades maternas(1,4,13,30). Estes fatores de risco para prematuridade também aumentaram no Brasil. Em 1994, as gestações múltiplas foram responsáveis por 8,8% dos nascimentos pré-termo e somente 7,6% das mães tinham 35 anos ou mais. Já em 2017, as gestações múltiplas corresponderam a 10,9% dos nascimentos pré-termo, e 14,4% das mães tinham 35 anos ou mais(31). Apesar disso, é difícil que só estes fatores expliquem um aumento tão dramático de prematuridade no Brasil, de 5,0% para 10,9% neste intervalo de tempo estudado. É possível que, como explicado por Vogel et al(4), os registros nacionais tenham melhorado com o tempo. Portanto, não é claro o quanto do aumento de prematuridade mundial e brasileira pode ser atribuído a um evento verdadeiro ou viés de aferição e registro dos dados(4).

3.4 Consequências

Além de altamente prevalente, o nascimento pré-termo é diretamente responsável por cerca de 35% da mortalidade neonatal e indiretamente responsável por 50% desta ocorrência(26). A mortalidade relacionada à prematuridade é influenciada pelos recursos hospitalares e condições socioeconômicas. Enquanto em países desenvolvidos cerca de 50% dos recém-nascidos com 24 semanas sobrevivem (independentemente de com quais

sequelas), nos países de poucos recursos só metade dos bebês de 32 semanas sobrevivem – uma diferença estrondosa(13).

Nos recém-nascidos sobreviventes, as sequelas das complicações da prematuridade não podem ser negligenciadas. A curto prazo, prematuros têm maiores taxas de internação em UTI neonatal, além de maior permanência; maior risco de síndrome do desconforto respiratório (SDR), uso prolongado de ventilação mecânica, displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular cerebral, enterocolite necrotizante (ECN), retinopatia da prematuridade e asfixia neonatal(1,3,4). A longo prazo, paralisia cerebral, complicações associadas à dependência de oxigênio, reinternações hospitalares, infecções respiratórias recorrentes, atraso do desenvolvimento neurológico, falhas no desenvolvimento intelectual, dificuldades de aprendizagem, distúrbios motores e de coordenação, cegueira, redução grave da acuidade visual, surdez ou dificuldades auditivas, aumento de risco para hipertensão e doenças cardiovasculares – são apenas as principais consequências. Estima-se que cerca de 12% dos prematuros que sobrevivem ao período neonatal apresentem paralisia cerebral, e que cerca de 19% desenvolvam outros problemas motores ou de coordenação(1,5,6,26). Devido a estas consequências, os gastos em saúde relacionados à prematuridade e seus desfechos são muito altos e devem ser considerados(1,5). Os desfechos neonatais associados à prematuridade e abordados neste estudo serão sumariamente revisados a seguir.

A Síndrome do Desconforto Respiratório é uma das principais e mais prevalentes consequências da prematuridade, sendo mais comum em neonatos com menos

de 28 semanas, do sexo masculino, filhos de mães diabéticas e nos que sofreram asfixia neonatal(32). Nos pré-termo extremos, a prevalência pode chegar de 86% a 95%(33). É causada pela deficiência qualitativa e quantitativa de surfactante pulmonar. Os principais sintomas são taquipneia, retrações subcostais, redução do murmúrio respiratório, crepitações. Radiologicamente se apresenta com padrão reticulo-granular difuso (vidro moído), devido a broncogramas aéreos e hipoaeração. Os critérios diagnósticos são: desconforto respiratório nas primeiras 3 horas de vida; evidência de trabalho respiratório aumentado; necessidade de suporte ventilatório (invasivo ou não-invasivo) por mais de 24h; e radiografia com padrão reticulo-granular característico. O principal tratamento envolve administração de surfactante pulmonar exógeno e uso de CPAP, e sua principal prevenção é a administração de corticoide antenatal e uso precoce de CPAP em sala de parto(34,35).

A Broncodisplasia Pulmonar (BDP) é considerada a doença pulmonar crônica do recém-nascido, muitas vezes ocorrendo como consequência da SDR. É relacionada a desenvolvimento cerebral prejudicado e a readmissões hospitalares(26,33). É definida como dependência de oxigênio após 28 dias neonatais e é classificada em leve, moderada ou grave conforme a modalidade de oferta de oxigênio necessária(26). Terapias preventivas de BDP envolvem a administração de cafeína, vitamina A (intramuscular), corticoterapia pós-natal cuidadosa e ventilação gentil(33). Cerca de 67% dos prematuros extremos e 37% dos acentuadamente prematuros (de 28 semanas a 32 semanas incompletas) apresentam DBP, e cerca de 7% dos sobreviventes têm alta hospitalar com uso de oxigênio(1).

A Enterocolite Necrotizante é uma doença que ocorre quase que somente em nascimentos pré-termo e está associada à alta taxa de mortalidade. Alguns dos fatores de risco associados são: barreira intestinal imatura; flora intestinal anormal; vascularização intestinal inadequada; e dieta enteral. A principal estratégia para sua prevenção é a amamentação e o uso de probióticos. Apresenta incidência de 4-7%, e 1/3 dos recém-nascidos afetados necessitam tratamento cirúrgico (reservado para casos graves). Os sobreviventes têm mais risco de síndrome de intestino curto, distúrbios de crescimento e distúrbios de desenvolvimento neurológico(1,33).

Infecções e Sepses são outras potenciais complicações predispostas pela prematuridade(32). A sepsis neonatal pode ser precoce, iniciando-se nas primeiras 48-72 horas de vida e causada principalmente por *Estreptococos* do Grupo B e por *Escherichia Coli*; ou tardia, iniciando-se após este período e tendo como principais agentes *Estafilococos* coagulase-negativos, *Estafilococos aureus*, *Escherichia Coli* e *Candida Albicans*(33).

A hemorragia intraventricular é uma condição de alta incidência em prematuros, podendo levar à hidrocefalia e sequelas neurológicas graves(32). O sangramento é propiciado pela fragilidade e imaturidade dos vasos sanguíneos da matriz germinativa, sujeitos à lesão por variação de fluxo sanguíneo cerebral. A prematuridade, RDS, trabalho de parto prolongado, acidose, ressuscitação prolongada e sepsis são alguns dos diversos fatores de risco para hemorragia intraventricular(36). A apresentação do quadro hemorrágico pode ocorrer como encefalopatia, convulsões ou queda de hematócrito do neonato. Entretanto, muitos casos de lesão cerebral são assintomáticos, sendo recomendado o

exame de imagem (ultrassom) a todos os recém-nascidos de risco. A prevenção é realizada através de início precoce de terapia de suporte em UTI neonatal; administração neonatal de vitaminas E e K; e administração pré-natal de corticosteroides (para gestantes em risco de parto pré-termo). A melhora da ventilação do RN também reduz dano cerebral, pois a estabilidade hemodinâmica é essencial para prevenir dano cerebral. Infelizmente, após instaurado o dano (sangramento), não há tratamento eficaz(26,36).

Em suma, a prematuridade é altamente prevalente no mundo todo, sendo o Brasil um dos países de maior prevalência; resulta direta e indiretamente em altas taxas de mortalidade neonatal; e, em sobreviventes, pode levar a consequências catastróficas a curto e longo prazo. Ainda, dentre seus fatores de risco, destaca-se a gemelaridade, com incidência crescente mundialmente, sendo o foco deste trabalho.

4. Corticoterapia Antenatal como intervenção

4.1 História

Uma das formas de prevenir desfechos adversos como a prematuridade é estudar seus fatores de risco. Foi desta forma que, em 1969, Liggins(37) realizou um estudo administrando dexametasona em ovelhas gestantes, sob a hipótese de que a produção de cortisol seria fator de risco para contrações uterinas. Como resultado, descreveu que dexametasona na dose equivalente a 2,5mg de cortisol causava contratilidade uterina. Entretanto, o desfecho mais importante do estudo foi inesperado: constataram-se os efeitos dos corticoides sobre a maturação pulmonar fetal. Liggins percebeu que os pulmões de ovelhas recém-nascidas

previamente expostas a glicocorticoides intra-útero flutuavam nos tanques ao serem avaliados em necrópsia, levando a subentender uma aeração pulmonar atípica para recém-nascidos de mesma idade gestacional. Concluiu então que, por algum mecanismo bioquímico, a dexametasona interferia na produção de surfactante pulmonar.

Com base no acima exposto, em 1972, Liggins e Howie realizaram um estudo randomizado administrando glicocorticoides em humanos, para avaliar sua eficácia na prevenção de disfunção respiratória neonatal de prematuros nascidos entre 24 e 36 semanas(8). Neste estudo, a betametasona foi o glicocorticoide administrado, por sua alta potência, longa meia via, e fácil passagem transplacentária. A formulação da betametasona utilizada foi de duas ampolas de 6mg de acetato de betametasona com 6mg de fosfato de betametasona, administrados por via intramuscular, com 24h de intervalo entre a primeira e a segunda dose – formulação e dosagens utilizadas ainda na atualidade. Como resultado do ensaio clínico de Liggins, a administração antenatal de corticoides reduziu o risco de mortalidade neonatal (3,2% no grupo tratado *versus* 15,0% no grupo controle, $p=0,01$); a prevalência de síndrome do desconforto respiratório (9,0% no grupo tratado e 25,8% no grupo controle, $p= 0,03$); e não houve hemorragia intraventricular em recém-nascidos expostos a betametasona(8).

4.2 Novos estudos

A partir do estudo de Liggins, inúmeros outros foram realizados, confirmando seus desfechos e encontrando ainda outros benefícios do tratamento com corticosteroides. Uma recente revisão sistemática publicada pela Cochrane em

2017(7) demonstrou associação entre a administração neonatal de corticosteroides e a redução dos seguintes desfechos: morte neonatal (redução de 31%); síndrome do desconforto respiratório (redução de 34%); hemorragia intraventricular (redução de 46%); enterocolite necrosante (redução de 54%); infecção neonatal precoce, definida como a que ocorre nas primeiras 48 horas de vida (redução de 44%); e necessidade de suporte ventilatório (ventilação mecânica e CPAP – redução de 32%). Além destes, a corticoterapia antenatal também se associou a menores taxas de escore de APGAR abaixo de 7; menor taxa de internação em UTI neonatal; e menor necessidade de administração de surfactante exógeno. Não houve diferenças entre os grupos de neonatos que foram expostos aos glicocorticoides intra-útero e os que não foram expostos em relação aos desfechos: doença pulmonar crônica, infecção neonatal (considerando-se todo o período neonatal), incidência de pequenos para idade gestacional (PIG), tempo de uso de ventilação mecânica e tempo de uso de CPAP. Em relação à gestante, não houve associação da administração de corticosteroides com corioamnionite, endometrite, morte, internação em CTI adulto, tempo de internação, febre e hipertensão. A revisão relata ainda que os estudos incluindo gestações múltiplas são escassos e que não há conclusões ainda sobre os benefícios da corticoterapia antenatal em gemelares(7).

4.3 Entendendo o mecanismo de ação dos glicocorticoides

Os corticosteroides podem ter ação mineralocorticoide ou glicocorticoide, sendo produzidos no córtex adrenal após estímulo do hormônio adrenocorticotrófico. Os corticosteroides envolvidos na maturação pulmonar, utilizados no manejo antenatal, são do tipo glicocorticoides. Após a liberação endógena ou aplicação

exógena de corticosteroides sintéticos, ocorre a ligação destes com receptores celulares específicos, penetrando no núcleo das células e interagindo com sequências específicas de DNA. Ocorre então a indução de determinados genes, que serão transcritos por RNA até a produção proteica. O início da transcrição ocorre após cerca de 1h da aplicação de corticosteroides e esse processo leva cerca de 24 a 48h – o que pode explicar o motivo pelo qual muitos estudos mostraram maior efeito destas medicações após 24h de sua aplicação(38). Nos tecidos pulmonares, os glicocorticoides administrados no pré-natal mimetizam a produção de corticoides endógenos, promovendo a aceleração do desenvolvimento morfológico dos pneumócitos tipo I e tipo II e causando mudanças arquiteturais e bioquímicas nos pulmões fetais. Os pneumócitos tipo I provêm trocas gasosas, e os tipo II produzem surfactante pulmonar. Conseqüentemente, seu desenvolvimento melhora a função pulmonar e facilita as trocas gasosas. Além disso, o uso de corticosteroides no período antenatal (ACS) também altera a produção de proteínas ligadoras de surfactante e aumenta a produção de enzimas pulmonares antioxidantes(38,39). O surfactante é essencial para a função pulmonar, pois reduz a tensão na superfície dos alvéolos, facilitando sua expansão e evitando seu colapso na expiração(34). É importante ressaltar que a formação de alvéolos primitivos ocorre somente por volta das 24 semanas de idade gestacional, quando os pneumócitos tipo II estão se formando. Por este motivo, de modo geral, a administração de ACS é recomendada a partir das 24 semanas de gestação, embora haja discussões sobre sua administração antes deste período(34,39).

Conforme previamente descrito, a administração de ACS também se relaciona à redução de hemorragia intraventricular grave. Os corticosteroides promovem um aumento da pressão arterial para níveis fisiológicos, desta forma reduzindo o risco de sangramento intraventricular por hipertensão e expansão do volume intravascular. Além disso, de forma secundária, o uso de ACS reduz o risco de hemorragia intraventricular ao melhorar a função pulmonar e reduzir a necessidade de ventilação mecânica(36).

4.4 Qual glicocorticoide utilizar?

O tipo de corticoide a ser utilizado, a dosagem, o intervalo entre a aplicação e o nascimento do recém-nascido e a repetição de doses são aspectos do tratamento antenatal com corticoides debatidos nas últimas décadas.

A betametasona e a dexametasona são os corticosteroides mais estudados, sendo recomendados na dosagem de duas doses de 12mg (aplicadas com intervalo de 24h entre doses) e 4 doses de 6 mg (aplicadas com intervalo de 12h entre doses) respectivamente. São corticoides fluorados com atividade glicocorticoide potente e sem atividade mineralocorticoide(39). A dexametasona apresenta maior afinidade pelos receptores glicocorticoides do que a betametasona, porém esta última apresenta meia vida mais longa. Na prática, não há diferenças consistentes entre estas medicações para os desfechos neonatais(36,39,40).

4.5 Qual o melhor intervalo entre aplicação e parto?

O intervalo ótimo entre a aplicação do glicocorticoide e o parto, de modo a obter a maior redução de morbimortalidade neonatal, parece ser entre 24 horas e 7

dias(7,39,41,42). Entretanto, ainda não se sabe exatamente até quanto tempo após a aplicação o efeito permanece. Apesar desta pequena janela terapêutica, existem evidências de que menos de 24h após a aplicação da primeira dose já exista redução de mortalidade neonatal e de hemorragia intracraniana nos neonatos(32,39). Desta forma, a administração de ACS é recomendada a todas as gestantes com idade gestacional entre 24 semanas e 0 dias e 33 semanas e 6 dias quando houver risco de parto pré-termo, particularmente quando houver chance de nascimento nos próximos sete dias. Esta recomendação é endossada pela ACOG , NICE e Ministério da Saúde(9–11).

4.6 Repetição de doses (“resgates”)

Prever o momento exato de um parto pré-termo não é simples. Desta forma, muitas vezes há administração desnecessária de corticosteroides, levando a um intervalo entre aplicação e parto mais longo do que o preconizado; ou ainda a não administração em casos que deveriam receber o tratamento. Estima-se que cerca de 50% das gestantes que recebem ACS permanecem grávidas após 7 a 14 dias da aplicação do medicamento(39). Para contornar esta situação, a prescrição de doses repetidas foi aventada.

Uma revisão sistemática publicada pela Cochrane em 2015 reuniu estudos sobre a repetição de doses de corticoide antenatal(43). O uso de doses repetidas reduziu em 17% o risco de RDS e em 16% o risco de desfecho composto grave. Também houve redução da necessidade de uso de ventilação mecânica, suplementação de oxigênio, tratamento com drogas inotrópicas, uso de surfactante exógeno e risco de ducto arterioso patente. Os estudos incluídos não

demonstraram diferença entre doses repetidas e placebo em relação a mortalidade neonatal ou sobrevida livre de sequelas no tempo de seguimento(43).

Por conseguinte, é recomendado o uso de dose adicional de ACS em pacientes que permaneçam gestantes após 7 a 14 dias da administração de um primeiro ciclo de corticosteroides, caso ainda haja risco de parto pré-termo e a paciente esteja com menos de 34 semanas de idade gestacional(9,10,43). A programação de doses adicionais semanais não é recomendada(10,11,18).

4.6 Considerações sobre efeitos adversos

O uso de corticoterapia antenatal foi popularizado nos anos 90, e, por este motivo, não há seguimento a longo prazo sobre seus efeitos adversos. Os corticosteroides influenciam na função placentária, no crescimento fetal e no desenvolvimento hipotálamo-hipófise-adrenal(44,45). Na vida fetal, modulam diversas programações celulares e, por este motivo, doses extra fisiológicas são motivo de preocupação(46). Alguns estudos em animais demonstraram alterações de socialização e memória em neonatos expostos a ACS; não obstante, estes efeitos não foram confirmados em estudos em humanos até a atualidade(36).

Um estudo observacional retrospectivo incluindo recém-nascidos pré-termo entre 32 semanas e 37 semanas demonstrou associação entre uso de betametasona antenatal com hipoglicemia (Risco Relativo ajustado 1,60, IC 95% 1,24-2,07) e hiperbilirrubinemia (Risco Relativo ajustado 3,23, IC 95% 2,92-3,58) neonatais. Entretanto, este estudo relativiza estes desfechos ao compará-los

com os grandes benefícios do ACS na morbimortalidade neonatal. Além disso, conclui com um questionamento a respeito da hiperbilirrubinemia e da hipoglicemia neonatais poderem estar condicionadas à hiperglicemia materna, sugerindo novos estudos para confirmar seus achados(47).

Doses adicionais de corticoides (repiques) foram relacionadas a redução nas medidas antropométricas neonatais em alguns estudos(18,43). Entretanto, em uma revisão sistemática a este respeito, não houve diferenças biométricas entre os expostos e não expostos no momento da alta hospitalar e no seguimento dos pacientes ao longo da infância(43).

Os efeitos colaterais do ACS na gestante mais frequentes são insônia e dor no local da injeção(43). O aumento transitório da contagem de leucócitos totais em até 30% também foram relatados, havendo normalização destes valores em cerca de três dias. Também pode haver hiperglicemia materna, o que pode causar descompensação de diabetes em gestantes afetadas(11). Ainda, contrariamente ao que se acreditava no advento do uso de ACS, não houve aumento das taxas de corioamnionite ou de sepse puerperal(43).

4.7 Considerações sobre custo da intervenção

A betametasona é o corticoide mais amplamente utilizado no Brasil como intervenção antenatal para prevenir desfechos adversos da prematuridade. Pesquisando sumariamente na internet (<http://consultaremedios.com.br>), encontra-se que uma ampola vendida na formulação 3mg de fosfato de betametasona + 3mg de acetato de betametasona custa em média R\$20,00. Desta forma, um ciclo completo de duas doses de 12mg custa em média

R\$80,00. Para a população que utiliza o Sistema Único de Saúde (SUS), esta medicação pode ser aplicada em postos de saúde e hospitais, constando na lista atual do RENAME(48).

5. Gemelaridade

5.1 Panorama geral

A incidência de gemelaridade tem aumentado mundialmente nas últimas décadas, devido à postergação da maternidade e à disseminação das técnicas de fertilização assistida(15,16,49). Atualmente, as gestações múltiplas correspondem a cerca de 32:1000 das gestações nos Estados Unidos e 22:1000 das gestações no Brasil(15,31). As gestações dicoriônicas correspondem a 70% dos casos, enquanto as monocoriônicas correspondem a 30%(50).

Em relação a gestações únicas, as gestações múltiplas apresentam altos índices de prematuridade, morte perinatal e restrição de crescimento fetal. Em relação à gestante, há relação entre gemelaridade e aumento de risco de diabetes mellitus gestacional, hipertensão, pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e cesariana(51). As gestações monocoriônicas apresentam ainda complicações próprias, como a Síndrome de Transfusão Feto-Fetal, Restrição de Crescimento Seletivo, Sequência Anemia- Policitemia e Feto Acárdico – complicações que, apesar de raras em prevalência, levam a piores desfechos neonatais dos monocoriônicos quando comparados aos dicoriônicos(18).

Um estudo observacional descreveu que, no ano de 2010, 5,6% das gestações únicas na Europa nasceram com menos de 37 semanas de idade gestacional,

enquanto que 53,4% das gestações gemelares nasceram antes deste período(16). Além disso, o peso ao nascer é significativamente menor nos gêmeos que nos únicos, sendo inversamente proporcional ao número de fetos. Como consequência, os desfechos neonatais relacionados à prematuridade e a baixo peso são mais frequentes nos gêmeos(52).

Além de risco aumentado de parto pré-termo e RUPREME, a interrupção eletiva das gestações gemelares pré-termo também é frequente. Estima-se que as gestações gemelares monócóricas apresentem risco 13 vezes maior de morte fetal quando comparadas às gestações únicas. Nas gestações gemelares dicóricas, este risco é 5 vezes maior. Desta forma, para evitar morte fetal, muitas vezes opta-se pela interrupção prematura das gestações gemelares. Não há consenso sobre o momento correto de interrupção eletiva destas gestações, porém costuma ser recomendada entre 34 e 37 semanas, no caso das gestações monócóricas, e 37 a 39 semanas, no caso das dicóricas(53).

5.2 Gemelaridade e corticoterapia antenatal

Em relação à gravidez múltipla, ainda não há evidência robusta sobre a eficácia de corticoterapia antenatal na prevenção de desfechos neonatais adversos(7,43). Por este motivo, é recomendada como extrapolação dos resultados de estudos em gestações únicas, pois o racional teórico é de que os benefícios em gêmeos não tenham sido demonstrados devido a poucos ensaios clínicos randomizados terem incluído gêmeos e devido ao baixo poder amostral em estudos observacionais prévios(7,9,54). Entretanto, um estudo sugeriu que a farmacocinética dos corticosteroides poderia ser diferente em gestações

múltiplas, devido a maior volume plasmático e outras particularidades. Ballabh et al(55) descreveu menor meia vida da betametasona quando administrada em gestações múltiplas em comparação com as gestações únicas. Anos depois, Della Torre et al(56) detalhou o uso da betametasona de acordo com peso materno e número de fetos e concluiu que a proporção de massa magra materna influencia na farmacocinética da droga, mas o número de fetos (gestação múltipla) não. Desta forma, ainda não existe explicação plausível para haver menor eficácia dos corticosteroides em gestações gemelares.

Revisando a literatura, encontramos alguns estudos sobre o uso de ACS em gestações múltiplas – e os resultados são conflitantes. Muitos estudos são pequenos e retrospectivos, ou ainda baseados em décadas atrás. Ao longo dos anos, houve muitos progressos tecnológicos e científicos no cuidado neonatal, e os resultados podem não refletir a realidade atual.

Kosinska et al(19) comparou grupos de gemelares nascidos entre 24 e 34 semanas quanto à exposição a corticosteroide administrado até 7 dias antes do nascimento ou mais que 7 dias antes do nascimento. Os gêmeos do segundo grupo apresentaram maiores taxas de distúrbios respiratórios e tiveram hospitalizações mais longas que o grupo exposto a ACS mais recente (menos de 7 dias antes do nascimento). Não houve diferença entre os grupos para os desfechos ventilação mecânica, mortalidade, escore de APGAR, uso de CPAP, síndrome do desconforto respiratório, broncodisplasia pulmonar, enterocolite necrotizante, sepse e hemorragia intraventricular.

Um estudo observacional português recente, realizado por Vaz et al(21), incluiu 131 gestações múltiplas e 621 gestações únicas e as comparou para o fator exposição a corticosteroides (betametasona e dexametasona) antenatais. Este estudo também realizou subanálises em relação a dose da medicação (completa ou incompleta ou repetida) e intervalo administração-parto (maior que 7 dias ou menor que 7 dias). Os neonatos estudados tinham entre 25 semanas e 0 dias e 34 semanas e 6 dias. Este estudo demonstrou que a exposição dos gêmeos a uma dose completa de ACS ou a doses repetidas reduziu o risco de síndrome do desconforto respiratório (OR 0.172 [IC 95% 0.047-0.591]) e de uso de ventilação mecânica (OR 0.189 [IC 95% 0.052-0.642]). O uso de dose incompleta de ACS não reduziu o risco de SDR, mas persistiu reduzindo a necessidade de VM em gêmeos expostos em relação aos não expostos (OR 0.225 [IC 95% 0.053-0.874]). Na comparação entre neonatos gêmeos e únicos, houve maior proteção para desfechos respiratórios (SDR e uso de VM) no grupo dos gemelares.

Rottenstreich et al(57) demonstrou que o intervalo entre a aplicação de corticosteroide na gestante e o nascimento do neonato foi mais longo no grupo de gestações múltiplas do que no grupo gestações únicas. A mediana de dias deste intervalo foi de 6,9 para os gemelares e 4,2 para os únicos ($p < 0,01$) mesmo quando considerando a última dose (resgate) realizada. Este resultado demonstra a dificuldade em prever o momento mais adequado de aplicar corticosteroide e pode explicar a dificuldade em se demonstrar a eficácia de ACS em gestações múltiplas.

O estudo de Brauns et al(18), incluindo apenas gêmeos, demonstrou redução de ganho de peso fetal, peso ao nascer e medidas de comprimento e circunferência cefálica nos recém-nascidos expostos a ACS. Não houve redução da mortalidade e de desfecho composto no grupo exposto.

Um grande estudo observacional realizado por Shoo Lee(22) comparou o uso de ACS entre 1 e 7 dias antes do parto com um grupo sem tratamento, incluindo gemelares e gestações únicas com nascimento entre 24 semanas e 0 dias a 33 semanas e 6 dias. Um total de 1758 gêmeos e 4638 neonatos únicos receberam a terapia antenatal, enquanto 758 gêmeos e 2312 únicos não foram expostos. A proposital escolha do intervalo 1-7 dias entre administração e parto visava a melhor avaliar a resposta a corticosteroides, tendo em vista serem ministrados na melhor janela terapêutica conhecida. Como resultado, o estudo demonstrou que a administração de ACS em gemelares entre 1-7 dias antes do nascimento se associou à redução do risco de morte neonatal (OR 0.42 [IC 95% 0.24-0.76]), morbidade respiratória a curto prazo (OR 0,47 [IC 95% 0,35-0,63] para uso de VM e OR 0,53 [IC 95% 0,40-0,69] para SDR) e redução do risco de lesões neurológicas graves (OR 0,50 [IC 95% 0,30-0,59]), de forma similar ao observado nas gestações únicas do mesmo estudo.

Contrariando os benefícios da terapia antenatal com corticosteroides, Viteri et al(20), ao comparar gêmeos expostos a ACS com gêmeos não expostos, com população total de 850 neonatos nascidos entre 24 semanas e 0 dias e 36 semanas e 6 dias, demonstrou que houve um aumento nas taxas de internação e de necessidade de ventilação mecânica no grupo que havia sido exposto a corticosteroide, mesmo após análise multivariada para confundidores. Não

houve diferença entre os grupos para desfecho síndrome do desconforto respiratório (desfecho primário do estudo) ou desfecho composto de morbidade neonatal.

Kuk et al(23) comparou o uso de ACS em gêmeos nascidos com 24 a 34 semanas de gestação em relação ao intervalo aplicação-nascimento e os desfechos neonatais. Houve diferença estatística no tempo de uso de ventilação mecânica entre os que utilizaram ACS mais de 7 dias antes de nascer e os que não realizaram, sendo menor a duração de VM no primeiro grupo (mediana de 2 dias, IQR 6-36 no grupo exposto e mediana de 10, IQR 1-69 no grupo não-exposto). Quanto ao desfecho síndrome do desconforto respiratório, apenas os gemelares que receberam ACS há menos de 7 dias do nascimento obtiveram benefícios.

Um grande estudo observacional prospectivo e multicêntrico realizado na França(58) incluiu gemelares entre 22 e 31 semanas e comparou os desfechos neonatais de acordo com 4 grupos: grupo tratado com 1 dose completa de corticosteroides no intervalo de tempo de 7 ou menos dias antes do nascimento; grupo tratado com uma dose completa há mais de 7 dias antes do nascimento; grupo que após a dose completa recebeu doses repetidas; e o grupo sem tratamento. Os grupos de tratamento completo, independentemente do intervalo pré-nascimento, apresentaram redução do risco de leucomalácia, hemorragia intraventricular grave (grau III e IV) e desfecho composto de morbidade, quando comparados ao grupo sem tratamento. Após análise multivariada, o grupo que recebeu ACS em menos de 7 dias apresentou também menor risco de mortalidade neonatal.

Já o estudo de Choi et al(24) comparou gestações únicas com gemelares em relação às doses de ACS recebidas (0, 1, 2, 3 ou mais). Nas gestações únicas, quanto maior o número de doses de ACS, menor o risco de síndrome do desconforto respiratório, independentemente de variáveis confundidoras. Entretanto, nas gestações gemelares, não houve diferença quanto ao desfecho SDR entre os grupos 0, 1, 2 e 3 ou mais doses de ACS.

Com base nos estudos acima descritos, pode-se dizer que alguns estudos apontaram para redução de risco de síndrome do desconforto respiratório em gêmeos expostos a ACS (21,23). Quando o intervalo entre administração e nascimento é maior que 7 dias, há piora dos desfechos respiratórios quando comparados ao grupo que realizou menos de 7 dias (19,23), embora a administração de dose incompleta de ACS apresente ainda alguns benefícios em relação à não utilização de ACS (21). O uso de ACS em gemelares parece também reduzir mortalidade neonatal e lesões neurológicas graves(22). Entretanto, alguns estudos falharam em demonstrar benefícios dos corticosteroides em relação aos desfechos: síndrome do desconforto respiratório e VM(20), mortalidade(18) e displasia broncopulmonar(21). Contrariamente, um estudo apresentou aumento de internação em CTI neonatal e necessidade de ventilação mecânica no grupo ACS(20). É importante ressaltar que os estudos aqui revisados foram selecionados como os mais relevantes, não compreendendo todos os estudos existentes.

JUSTIFICATIVA

Desde o estudo pioneiro de Liggins associando a administração de corticosteroides com a maturação pulmonar fetal, inúmeros estudos estabeleceram os benefícios desta terapia na redução de morbimortalidade neonatal em recém-nascidos pré-termo, principalmente em desfechos respiratórios(7,8). Entretanto, há uma escassez de estudos incluindo gemelares, levando à falta de evidência, até a atualidade, a respeito da eficácia da corticoterapia antenatal nesta população(7,18–24). Ademais, é também escassa a literatura acerca de prematuridade em países em desenvolvimento(2,13). Por este motivo, o objetivo deste estudo é verificar a associação do uso de corticosteroides com os desfechos neonatais de gemelares.

HIPÓTESES

Hipótese Nula: a aplicação de corticosteroides antenatais não reduz a necessidade de uso de ventilação mecânica e outros desfechos neonatais adversos em gemelares pré-termo em comparação com o não-tratamento.

Hipótese Alternativa: a aplicação de corticosteroides antenatais reduz a necessidade de uso de ventilação mecânica e outros desfechos neonatais adversos em gemelares pré-termo em comparação com o não-tratamento.

OBJETIVOS

Objetivo principal: comparar a exposição antenatal à dose completa de corticosteroide com a não-exposição, em relação ao uso de ventilação mecânica em gemelares com nascimento pré-termo.

Objetivo secundário: comparar a exposição antenatal à dose completa de corticosteroide com a não-exposição, em relação à internação em UTI neonatal, tempo de uso de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI neonatal, síndrome do desconforto respiratório, escore de APGAR maior que 7 no quinto minuto, pH de artéria umbilical, mortalidade intra-hospitalar e desfecho composto em gemelares com nascimento pré-termo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* [Internet]. 2014;128(5):399–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
2. Organization. WH. Born too soon: the global action report on preterm birth. *World Heal Organ* [Internet]. 2012;13(5):1–126. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911366>
3. Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;18(8).
4. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;52:3–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
5. Zou L, Wang X, Ruan Y, Li G, Chen Y, Zhang W. Preterm birth and neonatal mortality in China in 2011. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2014;127(3):243–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.06.018>
6. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(SUPPL. 20):8–16.
7. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(3).

8. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515–25.
9. ACOG. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. 2017;130(2):102–9.
10. NICE. Preterm labour and birth Preterm labour and birth Contents. 2015;(November 2015). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327571/pdf/Bookshelf_NBK327571.pdf
11. Brazilian Ministry of Health. Gestaç o de Alto Risco Manual T cnico [Internet]. Gestaç o de Alto Risco Manual T cnico. 2010. 302 p. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf
12. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Periviable birth: Executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2014;123(5):1083–96.
13. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol*. 2017;41(7):387–91.
14. Marleen S, Hettiarachchi J, Dandeniya R, Macgreggor R, Aquilina J, Khalil A, et al. Maternal clinical predictors of preterm birth in twin pregnancies: A

- systematic review involving 2,930,958 twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;230:159–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.025>
15. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief*. 2012;(80):1–8.
 16. Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Klungsøyr K, Verdenik I, et al. Variations in multiple birth rates and impact on perinatal outcomes in Europe. *PLoS One*. 2016;11(3):1–15.
 17. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2016;127(4):631–41.
 18. Braun T, Weichert A, Gil HC, Sloboda DM, Tutschek B, Harder T, et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration in twin pregnancies. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2016;134(3):329–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.02.016>
 19. Kosinska-Kaczynska K, Szymusik I, Urban P, Zachara M, Wielgos M. Relation between time interval from antenatal corticosteroids administration to delivery and neonatal outcome in twins. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016;42(6):625–31.
 20. Viteri OA, Blackwell SC, Chauhan SP, Refuerzo JS, Pedroza C, Salazar XC, et al. Antenatal Corticosteroids for the Prevention of Respiratory

- Distress Syndrome in Premature Twins. *Obstet Gynecol*. 2016;128(3):583–91.
21. Vaz A, Malheiro MF, Severo M, Rodrigues T, Guimarães H, Montenegro N. Effect of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm singletons and twins. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(6):754–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1297408>
 22. Lee SK, Lee SK, Shah PS. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(4):482.e1-482.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.037>
 23. Kuk JY, An JJ, Cha HH, Choi SJ, Vargas JE, Oh SY, et al. Optimal time interval between a single course of antenatal corticosteroids and delivery for reduction of respiratory distress syndrome in preterm twins. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;209(3):256.e1-256.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.06.020>
 24. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2009;49(2):173–9.
 25. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010;88(1):31–8.

26. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg*. 2015;120(6):1337–51.
27. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019;24(1):3–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.001>
28. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births understanding the data preterm birth --what is it? Defining preterm birth. *Reprod Health*. 2013;10(Suppl 1):1–13.
29. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2016;33(3):305–17.
30. Passini R, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): Prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One*. 2014;9(10).
31. Ministério da Saúde - DATASUS. Sistema de Informações de Nascidos Vivos - SINASC. [Internet]. [cited 2019 May 10]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>
32. Brasil. Atenção à Saúde do Recém-Nascido [Internet]. Vol. 1, Atenção à Saúde do Recém-Nascido. 2014. 192 p. Available from: http://www.redeblh.fiocruz.br/media/arn_v1.pdf

33. Ecol M. HHS Public Access. 2017;25(5):1032–57.
34. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):231–8.
35. Subramaniam P, Jj H, Pg D. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants (Review) Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants (Review). 2016;
36. Vinagre LE de F, Marba STM. Uso antenatal do corticosteroide e hemorragia peri-intraventricular. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28(3):346–52.
37. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* 1969;45(4):515–23.
38. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):254–62.
39. Haram K, Mortensen JH, Magann EF, Morrison JC. Antenatal corticosteroid treatment: factors other than lung maturation. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(12):1437–41.
40. 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;2013(8).

41. Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(4):311–4.
42. Pinto PFVF, Ferraz TJSM, Ramalho CMA, Montenegro NAM de M. Avaliação da ministração de corticosteroides em situações de suspeita de parto pré-termo iminente: Um estudo de coorte retrospectivo em um centro terciário. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2015;37(10):467–72.
43. Jelting Y, Weibel S, Afshari A, Pace NL, Jokinen J, Artmann T, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of pretermbirth for improving neonatal health outcomes (Review). *PLoS One* [Internet]. 2015;2015(7):65–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70656141%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02046.x%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10344810&id=doi:10.1111%2Fj.1440-1754.2011.02046.x&atitle=Repeat+d>
44. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014;10(7):391–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>
45. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538–44.

46. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav* [Internet]. 2011;59(3):279–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007>
47. Pettit KE, Tran SH, Lee E, Caughey AB. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *J Matern Neonatal Med*. 2014;27(7):683–6.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2018 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, S. 2018.
49. Hong S, Lee SM, Kwak DW, Lee J, Kim SY, Oh JW, et al. Effects of antenatal corticosteroids in twin neonates with late preterm birth (ACTWIN [Antenatal Corticosteroids in TWIN late preterm neonates] trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–6.
50. Feng B, Zhai J, Cai Y. Effect of twin pregnancy chorionic properties on maternal and fetal outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;57(3):351–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.03.002>
51. Carter EB, Bishop KC, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(3):390e1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.027>

52. Giuffrè M, Piro E, Corsello G. Prematurity and twinning. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(SUPPL. 3):6–10.
53. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective Risk of Stillbirth and Neonatal Complications in Twin Pregnancies: Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(1):1–3.
54. Collins A, Shennan A. A clinical opinion on how to manage the risk of preterm birth in twins based on literature review. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016;29(7):1125–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1037734>
55. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld PAM, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):39–45.
56. Della Torre M, Hibbard JU, Jeong H, Fischer JH. Betamethasone in pregnancy: Influence of maternal body weight and multiple gestation on pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;203(3):254.e1-254.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.029>
57. Rottenstreich A, Levin G, Kleinstern G, Haj Yahya R, Rottenstreich M, Yagel S, et al. Patterns of use and optimal timing of antenatal corticosteroids in twin compared with singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(12):1508–14.
58. Palas D, Ehlinger V, Alberge C, Truffert P, Kayem G, Goffinet F, et al.

Efficacy of antenatal corticosteroids in preterm twins: the EPIPAGE-2 cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(9):1164–70.

ARTIGO

Title: Antenatal Corticosteroids and Neonatal Outcomes on Preterm Twins

Running Foot: Antenatal Corticosteroids on Preterm Twins

Précis: preterm twins exposed to antenatal corticosteroids need mechanical ventilation for fewer days than those non-exposed.

Authors: Vanin RC¹, Magalhães JA², Vettorazzi J³, Marin P⁴.

1 Postgraduation Program in Health Sciences: Gynecology and Obstetrics, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

2 Department of Gynecology and Obstetrics and Department of Fetal Medicine, Faculty of Medicine (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre- Brazil.

3 Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine (FAMED), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre- Brazil.

4 Universidade Federal do Rio Grande do SUL (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

Correspondence to: José Antônio de Azevedo Magalhães, Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre Rua Ramiro Barcelos 2350/700, Santa Cecília, Porto Alegre, RS Brasil CEP 90035-903 E-mail: medfetal@terra.com.br

ABSTRACT

Background: Antenatal corticosteroids (ACS) are widely prescribed to accelerate fetal lung maturation in preterm pregnancies with immediate risk of birth and have been associated with several improvement on neonatal outcomes in singletons. Nevertheless, these benefits in twin pregnancies remain unproven.

Objective: To estimate whether antenatal corticosteroid therapy is associated with reduced neonatal morbidity in preterm twin pregnancies. **Methods:** this was a retrospective cohort study using data collected on twin neonates liveborn between 24^{0/7}-36^{6/7} weeks gestational age in a tertiary-care hospital in Brazil, between 2010-2017. Neonatal outcomes were compared between exposed to complete dose antenatal corticosteroids twins and those non-exposed. Primary outcome was need for mechanical ventilation. Secondary outcomes were duration of mechanical ventilation use, Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission, respiratory distress syndrome, umbilical artery pH, in-hospital mortality and a composite outcome. **Results:** a total of 231 women (462 neonates) were eligible for the study. A complete course of antenatal corticosteroids was not associated with a reduced incidence of mechanical ventilation need after regression analysis (adjusted RR 1.04, 95% Confidence Interval [CI] 0.97-1.11). However, exposed twins needed mechanical ventilation for a median of 10 days (IQR 3-26), while non-exposed twins needed for a median of 56 days (interquartile range [IQR] 14-89), a difference of clinical and statistical relevance ($p=0.005$). There were no differences between groups regarding NICU admission and other secondary outcomes. **Conclusion:** betamethasone use was not associated with reduced mechanical ventilation need in preterm twins; however, the duration of mechanical ventilation use was shorter in exposed to betamethasone twins than in non-exposed ones.

Key-words: "Twin Pregnancy", "Multiple pregnancy", "Twins", "Preterm Birth", "Betamethasone", "Steroids".

I. Introduction

Twin birth corresponds to approximately 33.2 per 1000 births in the United States and 21.0 per 1000 births in Brazil(15). Nonetheless its low prevalence, twin pregnancy is related to six to ten times the chance of preterm birth than singletons, hence higher rates of neonatal complications, leading to increasing infant mortality, lifelong morbidity and impairment, and expensive health costs(16,28,52).

In singleton preterm pregnancies, antenatal corticosteroids (ACS) is associated with improved neonatal outcomes, reducing the incidence of respiratory distress syndrome, mechanical ventilation (MV) need, intraventricular hemorrhage, leukomalacia, necrotizing enterocolitis and neonatal death; thus, it has been recommended to women in risk of preterm delivery before 34 weeks of gestation(9,10). Empirically, antenatal corticosteroids have been prescribed to twin gestations as an extrapolation of previous studies on singletons, though several studies on twins presented divergent findings(7,18–24). Therefore, the aim of this study is to compare neonatal outcomes between twins exposed and non-exposed to antenatal corticosteroids treatment.

II. Methods

This was a retrospective cohort study in a single tertiary-care health center, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. After institutional ethical committee approval, we reviewed Obstetric Center registered births occurred between January 2010 and December 2017. Analyzing electronical records, we selected all twin births for study inclusion. Higher numbered multiple pregnancies (triplets, quadruplets) were not selected. Exclusion criteria were gestational age at birth prior to 24^{0/7} weeks and after 36^{6/7} weeks; major malformations; twin-to-twin transfusion syndrome; and co-twin fetal death. We also excluded cases on which twins were exposed to incomplete ACS dose or to ACS less than 24 hours prior to delivery; and cases with lack of relevant data.

For analysis, this population was divided in two groups: “Complete ACS” group included women and their respective twins which were exposed to complete dose

of corticosteroids prior to birth; and “No ACS” group which included women and their respective twins that were not submitted to corticosteroids. Further analysis was performed within subgroups according to gestational age at birth: “Early Preterm” subgroup comprised twins born between 24^{0/7} weeks and 33^{6/7} weeks of gestational age; and “Late Preterm” subgroup comprised twins born between 34^{0/7} weeks and 36^{6/7} weeks of gestational age.

Complete dose of antenatal corticosteroids was defined as at least two doses of 12mg intramuscular betamethasone administered more than 24 hours prior to delivery. Prescribed betamethasone formulation was composed of equal amounts of betamethasone sodium phosphate and betamethasone acetate. Women receiving incomplete doses (less than 24mg or less than 24h prior to delivery) were not considered for analysis. Additional doses regimens (“rescue” doses) were included in “complete ACS” group. Time interval between betamethasone injection and twin delivery was recorded. In “rescue” dose cases, the last date of betamethasone application was considered.

Gestational age at birth was calculated based on first obstetric ultrasound, since most studied women couldn’t recall their last menstrual period and, on the other hand, obstetric ultrasound was easily accessible.

Birthweight discordance ratio was calculated by determining the difference in the birthweight between the two newborns divided by the weight of the larger twin. We considered discordant twins with a calculated ratio higher than 25%.

Our primary outcome was use of mechanical ventilation. Our secondary outcomes comprised mechanical ventilation use (in days), Neonatal Intensive Care Unit (NICU) admission, length of stay in NICU, respiratory distress syndrome, fifth minute APGAR score higher than seven, umbilical artery pH, in-hospital mortality and a composite outcome which included respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, CPAP use, necrotizing enterocolitis, severe intraventricular hemorrhage (grades III and IV), culture-proven sepsis and in-hospital death.

Based upon similar previous study(20), we estimated 12% of non-exposed to ACS twins and 23% of exposed twins would need mechanical ventilation. Hence, considering a statistical power of 80% and alpha error of 5%, a final sample of 374 twin neonates (187 in each group) was estimated.

NICU admission and mechanical ventilation use were registered as categorical variables and quantitative variables (length of stay in NICU in days and MV use in days). Respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia were diagnosed by an attending neonatologist based on radiologic or clinical criteria. Intraventricular hemorrhage was determined by ultrasound or magnetic resonance and classified according to Papile grading system. Papile grade III corresponds to intraventricular bleeding with ventricular dilation and grade IV corresponds to bleeding with parenchymal involvement. For sepsis outcome, we considered only hemoculture-proven cases. In Hospital de Clínicas de Porto Alegre, collecting umbilical artery blood samples was an institutional routine for all livebirths since 2012 and we collected data on umbilical artery pH based on laboratory results. Necrotizing enterocolitis was defined based on clinical symptoms as abdominal distention and feeding intolerance in a context of radiologic evidence of perforation or intraabdominal air or based on surgical findings. Finally, in-hospital death was considered the death of a newborn during his hospital stay.

Descriptive statistics were used to report all variables of interest. Continuous variables were tested for normality distribution using Kolmogorov-Smirnov test. When non-normally distributed data were obtained, we described them as median and interquartile range (IQR) and the comparison between each group of interest was performed using the Mann-Whitney U-test. Categorical variables were compared using Chi-Squared Test or Fisher exact Test as appropriate.

Multivariable log Poisson regression (with robust standard errors) was performed to investigate the impact of individual factors on neonatal outcomes. Controlled confounders in the regression analysis model were the following: maternal race, smoking status, chorionicity, neonatal sex (male) and gestational age at birth. In order to adjust for the inter-dependent manifestation of outcomes among twin

pairs, we used generalized estimating equation (GEE) model. To transform continuous variables into categorical variables for multivariable regression, we considered length of stay in NICU and MV use, described in days, into “positive” outcome when the number of days were higher than the median; and “negative” when it was lower than median. Arterial umbilical cord pH was considered as “positive” outcome when less than 7.000. Adjusted relative risks (aRR) are reported based on robust GEE standard error estimates with log as link function. A *P* value less than 0.05 indicates statistical significance.

SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL) version 18.0 was used for all statistical analyses.

III. Results

There were 796 twin neonates born in Hospital de Clínicas de Porto Alegre between 2010 and 2017, of which 462 twins (194 non-exposed to ACS and 268 exposed to ACS) were eligible for the study (Figure 1). Baseline characteristics of twin pregnant women of both analyzed groups are shown in Table 1. The two groups were similar regarding maternal characteristics, except for a higher proportion of smoker and multiparous women in non-exposed group compared to exposed to ACS group. Worth to mention, only six (2.6%) studied women conceived through assisted fertilization. As shown in Table 2, mean gestational age at delivery was different between groups (35.7 [IQR 34.6-36.3] in non-exposed to ACS group; and 34.4 [IQR 32.6-35.9] in exposed group; $p < 0.001$). Giving this difference, we stratified overall twins in “early preterm” and “late preterm” subgroups; there was no difference on gestational age at delivery in subgroup analysis. Similarly, there was also a higher proportion of monochorionic pregnancies in ACS exposed group; however, there were no differences on chorionicity among subgroups. Overall, 290 (62.8%) of twin pregnancies were dichorionic and diamniotic; 118 (25.5%) were monochorionic and diamniotic; 20 (4.3%) were monochorionic and monoamniotic; and 34 (7.3%) were of unknown chorionicity. In our study, mean birthweights within Early Preterm group were the following: 1605g (IQR 923-2025) in No ACS group and 1468g (IQR 1031-1799) in Complete ACS group ($p = 0.793$). Within Late Preterm group, mean

birthweights were 2325g (IQR 2141-2519) and 2285g (IQR 2028-2536) respectively (p=0.194).

Among 268 twins exposed to ACS, a total of 100 (37.0%) neonates received betamethasone between 24h and seven days before birth. At Hospital de Clínicas, weekly additional doses of ACS were not routine. Hence, only 22 (8.2%) neonates were exposed to additional (“rescue”) doses: 16 received one additional dose; and six received two additional doses (another complete course of betamethasone).

The need of mechanical ventilation was similar between No ACS and Complete ACS groups (adjusted RR 1.04 [0.97-1.11]; p=0,283). Nevertheless, the duration of MV use was shorter for twins exposed to ACS than control group (aRR 0.54, 95% CI 0.36-0.80). In subgroup analysis, this benefit was present in early preterm group (aRR 0.54,95% CI 0.36-0.81) and had no differences in late preterm group. These results were also clinically relevant. While non-exposed twins needed MV for a median of 56 days (IQR 14-89), the exposed ones needed for a median of 10 days (IQR 3-26). Moreover, Poisson multiple regression analysis identified maternal smoking as another independent risk factor associated with longer MV duration. Smokers had 3.2 times the risk of having their offspring neonates using mechanical ventilation longer than the median (aRR 1.7-5.9; p<0.001).

There were no differences between groups for the other secondary outcomes after multivariable regression (Table 3-4). Umbilical artery blood pH was similar between groups (p= 0.720) and only three neonates presented pH under 7.000, two in Complete ACS group and one in No ACS group. Furthermore, among No ACS group, one presented (0.5%) necrotizing enterocolitis, three (10%) severe IVH and eight (4.1%) sepsis, while among Complete ACS group these outcomes were present in seven (2.6%), two (1.9%) and 36 (13.4%) respectively. These outcomes were comprised on composite outcome altogether with CPAP use and in-hospital death, and there were no differences between groups and subgroups after controlling for confounders.

IV. Discussion

In this cohort of preterm twins, antenatal corticosteroids were not associated with a reduction of the risk of mechanical ventilation need when compared to no treatment. Literature on this topic is contentious. A Cochrane Systematic Review published in 2017 concluded there is still no robust evidence of beneficial effects of ACS in twins(7). Considering mechanical ventilation, Vaz et al(21) demonstrated a reduced risk of mechanical ventilation use among antenatal corticosteroids exposed twins and singletons and Lee et al(22) demonstrated the same benefit but only when twins were exposed to ACS between one to seven days prior to birth. On the other hand, Viteri et al(20) detected worse outcomes among ACS exposed twins, which presented higher risk of mechanical ventilation need and NICU admission when compared to non-exposed twins. However, in Viteri et al study, when analyzing early preterm subgroup, exposed and non-exposed groups of twins were similar. Based on this literature review, our findings are according to some of previous studies, as there is still no consensus; but it can also indicate the need of larger sample size. Our final sample size was adequate to test for mechanical ventilation need with 80% power to detect aforementioned differences, as previously calculated; nevertheless, larger samples would be appropriate to detect smaller differences.

Even though MV need was similar between ACS exposed and non-exposed twins, we observed an important reduction on duration of MV use in exposed to ACS group. Mechanical ventilation use increases the risk of barotrauma, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity and intraventricular hemorrhage(26,32). Thus, it is important to reduce neonate's exposure to mechanical ventilation, using this mode of ventilation by the shorter duration of time possible. In this study, we found statistically and clinically relevant reduction on MV duration on ACS exposed twins in comparison to non-exposed ones. This finding is in line with Kuk et al(23) study, which demonstrated statistically significant differences on MV duration between "exposed to ACS more than seven days before birth" group of twins (median 2, IQR 6-36) and nonusers (median 10, IQR 1-69).

We did not detect differences on in-hospital death, NICU admission, length of stay at NICU, respiratory distress syndrome, fifth minute APGAR scores,

umbilical artery pH and composite outcome between studied groups. Nevertheless, some large cohort studies(22,58) including twins demonstrated lower risk of leukomalacia, intraventricular hemorrhage grades III and IV, respiratory distress syndrome and neonatal death among twins exposed to complete doses of ACS, especially when it was administered less than 7 days prior to birth.

Only 100 (37.0%) of neonates in our study received betamethasone during its optimal treatment window (between 24h and seven days before birth). Many authors have described this difficulty. Rottenstreich et al(57) demonstrated corticosteroids-to-delivery interval is longer in twin than in singleton pregnancies (median 6.9 versus 4.2 days, $p < 0.01$), even when considering rescue courses. We believe formulating preterm birth prediction models must be encouraged for twin pregnancies in order to early recognize women in risk of giving birth, creating opportunity for optimal timing of antenatal corticosteroids prescription.

We recognize our study had several limitations. At first, as it was performed retrospectively, we couldn't control for baseline differences between groups, which could have leaden to potential selection bias. Additionally, our sample size was not large enough to allow us to have statistically significant results in all outcomes. Even recording detailed information on time and dose of betamethasone injections, it was not possible to perform analysis stratified by administration-to-delivery interval as it would be underpowered. This difficulty may have underestimated betamethasone effect.

Our study had also some strengths. We performed carefully data collection on a contemporary cohort (2010-2017) and we controlled differences on baseline populational characteristics using multivariable regression. Moreover, this study adds information on prematurity and corticosteroids in a developing country, which is not frequently reported in medical literature as noted in Cochrane last review on this topic(7).

In summary, we have identified that complete dose of antenatal corticosteroids is associated with shorter duration of mechanical ventilation use among preterm

twins. Clear evidence of effectiveness of ACS on preventing respiratory distress syndrome, NICU admission and a composite neonatal outcome couldn't be observed in this cohort of twins.

REFERENCES

1. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* [Internet]. 2014;128(5):399–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
2. Organization. WH. Born too soon: the global action report on preterm birth. *World Heal Organ* [Internet]. 2012;13(5):1–126. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23911366>
3. Ream MA, Lehwald L. Neurologic Consequences of Preterm Birth. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;18(8).
4. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;52:3–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
5. Zou L, Wang X, Ruan Y, Li G, Chen Y, Zhang W. Preterm birth and neonatal mortality in China in 2011. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2014;127(3):243–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.06.018>
6. Ward RM, Beachy JC. Neonatal complications following preterm birth. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110(SUPPL. 20):8–16.
7. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2017(3).
8. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. 1972;50(4):515–25.
9. ACOG. Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation. 2017;130(2):102–9.

10. NICE. Preterm labour and birth Preterm labour and birth Contents. 2015;(November 2015). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK327571/pdf/Bookshelf_NBK327571.pdf
11. Brazilian Ministry of Health. Gestaç o de Alto Risco Manual T cnico [Internet]. Gestaç o de Alto Risco Manual T cnico. 2010. 302 p. Available from: http://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/gestacao_alto_risco.pdf
12. Raju TNK, Mercer BM, Burchfield DJ, Joseph GF. Periviable birth: Executive summary of a joint workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Academy of Pediatrics, and American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2014;123(5):1083–96.
13. Purisch SE, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of preterm birth. *Semin Perinatol.* 2017;41(7):387–91.
14. Marleen S, Hettiarachchi J, Dandeniya R, Macgreggor R, Aquilina J, Khalil A, et al. Maternal clinical predictors of preterm birth in twin pregnancies: A systematic review involving 2,930,958 twin pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;230:159–71. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.09.025>
15. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK. Three decades of twin births in the United States, 1980-2009. *NCHS Data Brief.* 2012;(80):1–8.
16. Heino A, Gissler M, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Klungs yr K, Verdenik I, et al. Variations in multiple birth rates and impact on perinatal outcomes in Europe. *PLoS One.* 2016;11(3):1–15.
17. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Silveira C, Costa ML, Souza JP, et al. Twin pregnancy and severe maternal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2016;127(4):631–41.
18. Braun T, Weichert A, Gil HC, Sloboda DM, Tutschek B, Harder T, et al. Fetal and neonatal outcomes after term and preterm delivery following betamethasone administration in twin pregnancies. *Int J Gynecol Obstet*

- [Internet]. 2016;134(3):329–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2016.02.016>
19. Kosinska-Kaczynska K, Szymusik I, Urban P, Zachara M, Wielgos M. Relation between time interval from antenatal corticosteroids administration to delivery and neonatal outcome in twins. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(6):625–31.
 20. Viteri OA, Blackwell SC, Chauhan SP, Refuerzo JS, Pedroza C, Salazar XC, et al. Antenatal Corticosteroids for the Prevention of Respiratory Distress Syndrome in Premature Twins. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):583–91.
 21. Vaz A, Malheiro MF, Severo M, Rodrigues T, Guimarães H, Montenegro N. Effect of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm singletons and twins. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2018;31(6):754–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2017.1297408>
 22. Lee SK, Lee SK, Shah PS. The role of antenatal corticosteroids in twin pregnancies complicated by preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2016;215(4):482.e1-482.e9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.05.037>
 23. Kuk JY, An JJ, Cha HH, Choi SJ, Vargas JE, Oh SY, et al. Optimal time interval between a single course of antenatal corticosteroids and delivery for reduction of respiratory distress syndrome in preterm twins. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;209(3):256.e1-256.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2013.06.020>
 24. Choi SJ, Song SE, Seo ES, Oh SY, Kim JH, Roh CR. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2009;49(2):173–9.
 25. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: A systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010;88(1):31–8.
 26. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ.

- Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337–51.
27. Delnord M, Zeitlin J. Epidemiology of late preterm and early term births – An international perspective. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019;24(1):3–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.09.001>
 28. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: The global epidemiology of 15 million preterm births understanding the data preterm birth --what is it? Defining preterm birth. *Reprod Health.* 2013;10(Suppl 1):1–13.
 29. Natarajan G, Shankaran S. Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016;33(3):305–17.
 30. Passini R, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): Prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One.* 2014;9(10).
 31. Ministério da Saúde - DATASUS. Sistema de Informações de Nascidos Vivos - SINASC. [Internet]. [cited 2019 May 10]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6936>
 32. Brasil. Atenção à Saúde do Recém-Nascido [Internet]. Vol. 1, Atenção à Saúde do Recém-Nascido. 2014. 192 p. Available from: http://www.redeblh.fiocruz.br/media/arn_v1.pdf
 33. Ecol M. *HHS Public Access.* 2017;25(5):1032–57.
 34. Rubarth LB, Quinn J. Respiratory Development and Respiratory Distress Syndrome. *Neonatal Netw.* 2015;34(4):231–8.
 35. Subramaniam P, Jj H, Pg D. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants (Review) Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants (Review). 2016;
 36. Vinagre LE de F, Marba STM. Uso antenatal do corticosteroide e

- hemorragia peri-intraventricular. *Rev Paul Pediatr.* 2010;28(3):346–52.
37. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* 1969;45(4):515–23.
 38. Ballard PL, Ballard RA. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(1):254–62.
 39. Haram K, Mortensen JH, Magann EF, Morrison JC. Antenatal corticosteroid treatment: factors other than lung maturation. *J Matern Neonatal Med.* 2017;30(12):1437–41.
 40. 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;2013(8).
 41. Waters TP, Mercer B. Impact of timing of antenatal corticosteroid exposure on neonatal outcomes. *J Matern Neonatal Med.* 2009;22(4):311–4.
 42. Pinto PFVF, Ferraz TJSM, Ramalho CMA, Montenegro NAM de M. Avaliação da ministração de corticosteroides em situações de suspeita de parto pré-termo iminente: Um estudo de coorte retrospectivo em um centro terciário. *Rev Bras Ginecol e Obstet.* 2015;37(10):467–72.
 43. Jelting Y, Weibel S, Afshari A, Pace NL, Jokinen J, Artmann T, et al. Cochrane Database of Systematic Reviews Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of pretermbirth for improving neonatal health outcomes (Review). *PLoS One [Internet].* 2015;2015(7):65–6. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70656141%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1754.2011.02046.x%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=10344810&id=doi:10.1111%2Fj.1440-1754.2011.02046.x&atitle=Repeat+d>
 44. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 1: Outcomes. *Nat Rev Endocrinol [Internet].* 2014;10(7):391–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>

45. Alexander N, Rosenlöcher F, Stalder T, Linke J, Distler W, Morgner J, et al. Impact of antenatal synthetic glucocorticoid exposure on endocrine stress reactivity in term-born children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3538–44.
46. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav* [Internet]. 2011;59(3):279–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2010.06.007>
47. Pettit KE, Tran SH, Lee E, Caughey AB. The association of antenatal corticosteroids with neonatal hypoglycemia and hyperbilirubinemia. *J Matern Neonatal Med.* 2014;27(7):683–6.
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2018 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, S. 2018.
49. Hong S, Lee SM, Kwak DW, Lee J, Kim SY, Oh JW, et al. Effects of antenatal corticosteroids in twin neonates with late preterm birth (ACTWIN [Antenatal Corticosteroids in TWIN late preterm neonates] trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):1–6.
50. Feng B, Zhai J, Cai Y. Effect of twin pregnancy chorionic properties on maternal and fetal outcomes. *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018;57(3):351–4. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.03.002>
51. Carter EB, Bishop KC, Goetzinger KR, Tuuli MG, Cahill AG. The impact of chorionicity on maternal pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(3):390e1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.027>
52. Giuffrè M, Piro E, Corsello G. Prematurity and twinning. *J Matern Neonatal Med.* 2012;25(SUPPL. 3):6–10.
53. Cheong-See F, Schuit E, Arroyo-Manzano D, Khalil A, Barrett J, Joseph KS, et al. Prospective Risk of Stillbirth and Neonatal Complications in Twin

- Pregnancies: Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72(1):1–3.
54. Collins A, Shennan A. A clinical opinion on how to manage the risk of preterm birth in twins based on literature review. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2016;29(7):1125–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2015.1037734>
 55. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld PAM, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71(1):39–45.
 56. Della Torre M, Hibbard JU, Jeong H, Fischer JH. Betamethasone in pregnancy: Influence of maternal body weight and multiple gestation on pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2010;203(3):254.e1-254.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.06.029>
 57. Rottenstreich A, Levin G, Kleinstern G, Haj Yahya R, Rottenstreich M, Yagel S, et al. Patterns of use and optimal timing of antenatal corticosteroids in twin compared with singleton pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(12):1508–14.
 58. Palas D, Ehlinger V, Alberge C, Truffert P, Kayem G, Goffinet F, et al. Efficacy of antenatal corticosteroids in preterm twins: the EPIPAGE-2 cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(9):1164–70.

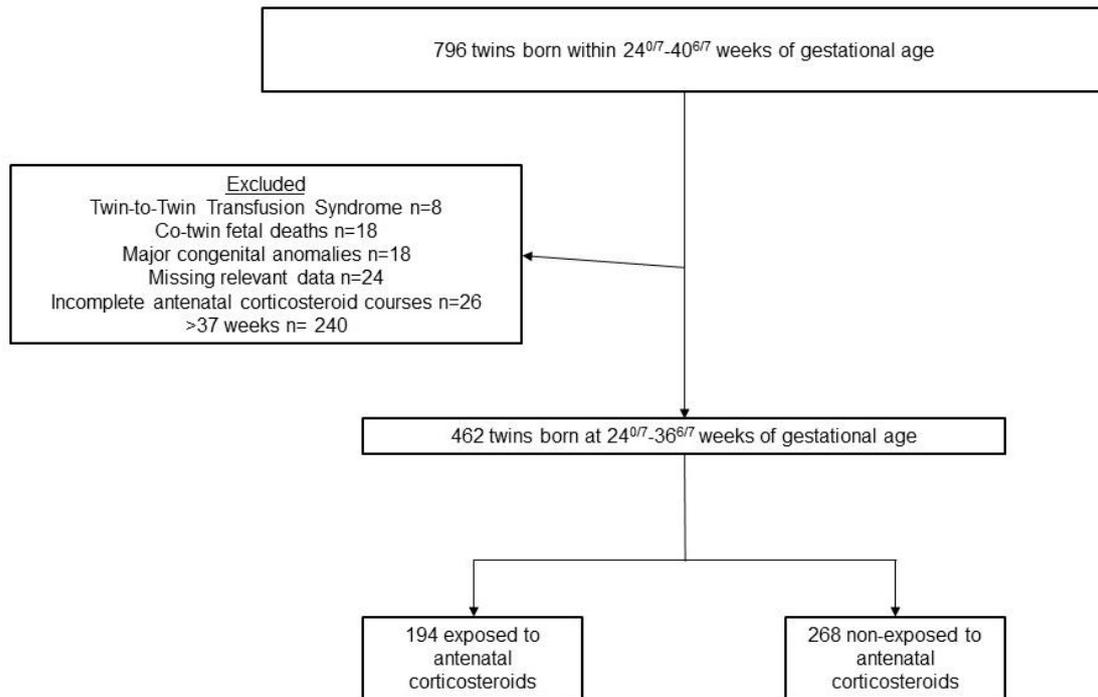


Fig. 1. Flow chart of the final sample.

Table 1. Maternal characteristics

Variables	Total (N=231)			Early Preterm (n= 58)			Late Preterm (n= 173)		
	No ACS (n=97)	Complete ACS (n=134)	<i>P</i>	No ACS (n=7)	Complete ACS (n=51)	<i>P</i>	No ACS (n= 90)	Complete ACS (n=83)	<i>P</i>
Age at delivery			0.116			0.775			0.392
≥ 35 years	20 (20.6)	26 (19.4)		2 (28.6)	9 (17.6)		18 (20.0)	17 (20.5)	
Race/ethnicity			0.821			0.557			0.678
White	75 (77.3)	104 (77.6)		7(100.0)	39 (76.5)		68 (75.6)	65 (78.3)	
Other	22 (22.7)	30 (22.4)		-	12 (23.5)		22 (24.4)	18 (21.7)	
Multiparous ¹	40 (41.2)	35 (26.1)	0.027	4 (57.1)	11 (21.6)	0.131	36 (40.0)	24 (28.9)	0.254
High school education or greater	54 (55.7)	81 (60.4)	0.554	2 (28.6)	31 (60.8)	0.227	52 (57.8)	50 (60.2)	0.862
Smoker	26 (30.6)	18 (15.0)	0.012	3 (42.9)	9 (20.0)	0.394	23 (29.5)	9 (12.0)	0.014
Gestational diabetes	9 (9.3)	12 (9.0)	0.999	1 (14.3)	6 (11.8)	0.999	8 (8.9)	6 (7.2)	0.904
Chronic hypertension	17 (17.5)	15 (11.2)	0.237	1 (14.3)	4 (7.8)	0.999	16 (17.8)	11 (13.3)	0.542
Preeclampsia	19 (19.6)	21 (15.7)	0.548	2 (28.6)	5 (9.8)	0.418	17 (18.9)	16 (19.3)	0.999

ACS, antenatal corticosteroids use. Data are expressed as n(%). Early preterm was defined as gestational age at birth between 24^{0/7} weeks to 33^{6/7} weeks. Late Preterm was defined as gestational age at birth between 34^{0/7} to 36^{6/7}.

¹Multiparous women were considered the ones who had two or more previous pregnancies resulting in potentially viable offspring.

Table 2. Twin pregnancy characteristics

Variable	Total (N=231)			Early Preterm (n= 58)			Late Preterm (n= 173)		
	No ACS (n= 97)	Complete ACS(n=134)	<i>P</i>	No ACS (n=7)	Complete ACS(n=51)	<i>P</i>	No ACS (n=90)	Complete ACS(n=83)	<i>P</i>
Gestational age at delivery (weeks)	35.7 (34.6-36.3)	34.4 (32.6-35.9)	<0.001	32.0 (25.7-33.1)	31.8 (28.0-32.8)	0.963	36.0 (34.8-36.3)	35.5 (34.7-36.1)	0.079
Mode of delivery			0.505			0.317			0.696
Vaginal	21 (21.6)	24 (17.9)		-	9 (17.6)		21 (23.3)	15 (18.1)	
Combined delivery ¹	2 (2.1)	6 (4.5)		-	4 (7.8)		2 (2.2)	2 (2.4)	
Cesarean	74 (76.3)	104 (77.6)		7 (100.0)	38 (74.5)		67 (74.4)	66 (79.5)	
Urgent Cesarean	47 (61.0)	52 (50.0)	0.185	6 (85.7)	22 (56.4)	0.220	41 (58.6)	30 (46.2)	0.204
Non-reassuring	5 (5.2)	8 (6.0)	0.999	1 (14.3)	5 (9.8)	0.555	4 (4.4)	3 (3.6)	0.999
Fetal Status									
Abruptio placentae	5 (5.2)	3 (2.2)	0.285	3 (42.9)	3 (5.9)	0.019	2 (2.2)	-	0.498
Monochorionicity	20 (23.3)	49 (38.3)	0.031	1 (16.7)	19 (38.0)	0.405	19 (23.8)	30 (38.5)	0.068
Birthweight discordance ²	8 (8.2)	9 (6.7)	0.854	-	5 (9.8)	0.999	8 (8.9)	4 (4.8)	0.451

ACS, antenatal corticosteroids. PROM, preterm rupture of membranes. Data are n(%) or median (interquartile range) unless otherwise specified.

¹ vaginal delivery of the first twin followed by urgent cesarean delivery of the second twin.

² birthweight difference of more than 25% between twins

Early preterm was defined as gestational age at birth between 24^{0/7} weeks to 33^{6/7} weeks. Late Preterm was defined as gestational age at birth between 34^{0/7} to 36^{6/7}

Table 3. Overall neonatal outcomes after multivariable regression

Outcomes	Total (N=462)			P
	No ACS (n=194)	Complete ACS(n=268)	Adjusted RR (95%CI)	
Composite neonatal morbidity*	46 (23.7)	128 (47.8)	1.15(0.77-1.71)	0.504
Need for mechanical ventilation	8 (4.1)	33 (12.3)	1.04(0.97-1.11)	0.283
Duration of Mechanical ventilation use ¹	6 (75.0)	15 (44.1)	0.54(0.36-0.80)	0.003
NICU admission	95 (49.0)	195 (72.8)	0.90(0.64-1.27)	0.562
Length of stay at NICU ²	82 (56.6)	157(68.9)	0.97(0.77-1.22)	0.779
RDS	40 (20.6)	102 (38.1)	1.15(0.98-1.35)	0.078
Apgar score > 7 at 5 minutes	187 (96.4)	243 (90.7)	0.62(0.16-2.38)	0.490
In-hospital mortality	2 (1.0)	9 (3.4)	1.046 (0.99-1.11)	0.114

ACS – Antenatal Corticosteroids. RR – Relative Risk. NICU – Neonatal Intensive Care Unit. RDS – Respiratory Distress Syndrome.

Data are n(%) or median (interquartile range) unless otherwise specified.

*Composite neonatal morbidity included respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, CPAP use, necrotizing enterocolitis, severe intraventricular hemorrhage (grades III and IV), culture-proven sepsis and in-hospital death.

¹These analysis consider only twins using mechanical ventilation and describe twins using MV for more than median days.

²These analysis consider only twins admitted to NICU and describe twins hospitalized for more than median days.

Table 4. Neonatal outcomes after multivariable regression within Early and Late Preterm subgroups

Outcomes	Early Preterm (n=116)				Late Preterm (n=346)			
	No ACS (n=14)	Complete ACS(n=102)	Adjusted RR (95%CI)	P	No ACS (n=180)	Complete ACS(n=166)	Adjusted RR (95%CI)	P
Composite neonatal morbidity*	11 (78.6)	90 (88.2)	1.04(0.73-1.48)	0.835	35 (19.4)	38 (22.9)	0.97(0.53-1.76)	0.909
Need for mechanical ventilation	6(42.9)	31(30.4)	1.22(0.71-2.08)	0.474	2(1.1)	2(1.2)	0.97(0.94-1.01)	0.155
Duration of Mechanical ventilation use ¹	6 (100.0)	15 (46.9)	0.54(0.36-0.81)	0.003	-	-	-	-
NICU admission	14 (100.0)	102 (100.0)	-	-	81(45.0)	93(56.0)	0.91(0.65-1.27)	0.563
Length of stay at NICU ²	12 (85.7)	94 (92.2)	1.06(0.78-1.44)	0.686	70 (53.4)	63 (50.0)	0.89(0.67-1.19)	0.435
RDS	11(78.6)	72(70.6)	2.27(0.60-8.63)	0.228	29(16.1)	30(18.1)	1.10(0.94-1.28)	0.246
Apgar score > 7 at 5 minutes	11(78.6)	82(80.4)	1.35(0.25-7.37)	0.727	176(97.8)	161(97.0)	0.26(0.04-1.64)	0.151
In-hospital mortality	2(14.3)	9(8.8)	1.24(0.82-1.89)	0.305	-	-	-	-

ACS – Antenatal Corticosteroids. RR – Relative Risk. NICU – Neonatal Intensive Care Unit. RDS – Respiratory Distress Syndrome.

Data are n(%) or median (interquartile range) unless otherwise specified.

*Composite neonatal morbidity included respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, CPAP use, necrotizing enterocolitis, severe intraventricular hemorrhage (grades III and IV), culture-proven sepsis and in-hospital death.

¹These analysis consider only twins using mechanical ventilation and describe twins using MV for more than median days.

²These analysis consider only twins admitted to NICU and describe twins hospitalized for more than median days.

Early preterm was defined as gestational age at birth between 24^{0/7} weeks to 33^{6/7} weeks. Late Preterm was defined as gestational age at birth between 34^{0/7} to 36^{6/7}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de corticosteroides como terapia antenatal visando à maturação pulmonar fetal e prevenção de morbimortalidade neonatal em prematuros é disseminado. No entanto, existem poucas evidências sobre sua eficácia em gestações múltiplas.

Com o aumento da incidência mundial de prematuridade e de gemelaridade, os impactos em custos sociais e de saúde tendem a ser progressivamente maiores. É essencial que mais estudos sobre prematuridade e sua prevenção sejam realizados, e que novos modelos de predição de parto pré-termo sejam aventados, de modo a oferecer corticoterapia antenatal durante a janela terapêutica ideal.

Em nosso estudo, houve redução do tempo de uso de ventilação mecânica em gemelares expostos a ACS. Este achado é promissor, tendo em vista as diversas sequelas relacionadas ao uso prolongado de VM, tais como broncodisplasia pulmonar, retinopatia da prematuridade e hemorragia intraventricular. Deste modo, é racional fazer uso de ACS em gestações múltiplas de modo a obter este benefício. Além disso, identificamos o tabagismo materno como fator de risco independente para uso prolongado de ventilação mecânica nos gemelares. Tendo em vista alta prevalência de tabagismo entre as mulheres estudadas (19,0%), programas de combate ao tabagismo poderão ser inseridos no pré-natal de nossa instituição.

PERSPECTIVAS

Novos estudos em gemelares são necessários para comprovar a eficácia de ACS neste grupo de risco, especificamente em relação à dose das medicações e à repetição de cursos de corticoterapia. Além disso, são necessários estudos em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento de modo a comparar os desfechos, fatores de risco e confundidores específicos destas realidades, de forma a validar o uso de ACS nestas populações.

Levando em consideração os vários benefícios da corticoterapia antenatal em gestações únicas, dificilmente estudos randomizados comparando uso de ACS com placebo poderiam ser realizados em gestações múltiplas, devido a limitações éticas. Entretanto, possivelmente grandes estudos observacionais e revisões sistemáticas concluam pela eficácia do ACS neste subgrupo nos próximos anos.

ANEXOS

I. Termo de Compromisso para a Utilização de Dados



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados

Título do Projeto

DESFECHOS GESTACIONAIS E NEONATAIS DE GESTAÇÕES GEMELARES NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE	Cadastro no GPPG
--	-------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados em prontuários e bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima.

Porto Alegre, 14 de junho de 2018

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
José Antônio de Azevedo Magalhães	
Rafaela Caminha Vanin	
Janete Vettorazzi	

II. Termo de Compromisso para Uso de Dados Institucionais



Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação

Termo de Compromisso para Utilização de Dados Institucionais

Título do Projeto

DESFECHOS GESTACIONAIS E NEONATAIS DE GESTAÇÕES GEMELARES NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE	Cadastro no GPPG
--	-------------------------

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar as informações institucionais que serão coletadas em bases de dados do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas em atividades acadêmicas e científicas, no contexto do projeto de pesquisa aprovado.

Porto Alegre, 14 de Julho de 2019

Nome dos Pesquisadores	Assinatura
José Antônio de Azevedo Magalhães	
Rafaela Caminha Vanin	
Janete Vettorazzi	

III. Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESFECHOS GESTACIONAIS E NEONATAIS DE GESTAÇÕES MÚLTIPLAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Pesquisador: JOSE ANTONIO DE AZEVEDO MAGALHAES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 92292818.0.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.762.290

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 09 de Julho de 2018

Assinado por:
Marcia Mocellin Raymundo
(Coordenador)