



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Macieira Ferreira

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Os glucocorticoides na terapêutica pré-natal: efeitos a longo prazo no neurodesenvolvimento” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Josefina Silva e Professora Doutora Catarina Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2020



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Mariana Macieira Ferreira

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Os glucocorticoides na terapêutica pré-natal: efeitos a longo prazo no neurodesenvolvimento” referentes à unidade curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Josefina Silva e Professora Doutora Catarina Gomes, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

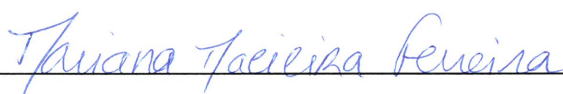
Julho de 2020

Declaração de Autoria

Eu, Mariana Macieira Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2015227926, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Os glucocorticoides na terapêutica pré-natal: efeitos a longo prazo no neurodesenvolvimento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de julho de 2020.



(Mariana Macieira Ferreira)

“Tempo que não passa
De Coimbra, fica um rio e uma saudade
Cavaleiros andantes, dulcineias
De Coimbra, fica a breve eternidade
Do Mondego, a correr em nossas veias
De Coimbra, fica o sonho, fica a graça
Antero de revolta, capa à solta
De Coimbra, fica um tempo que não passa
Neste passar de um tempo que não volta.”

Manuel Alegre

Agradecimentos

Concluída esta etapa da minha formação académica, não podia deixar de agradecer às pessoas que de alguma forma marcaram estes cinco anos.

À minha família, em especial aos meus pais, por toda a compreensão, paciência e por nunca duvidarem das minhas capacidades. O vosso apoio foi fundamental não só para a conclusão desta etapa, como para todo o meu percurso académico.

À Professora Doutora Catarina Gomes, orientadora desta monografia, pelo seu profissionalismo e indispensável apoio.

À Dra. Josefina e à Dra. Alexandra pela orientação, confiança e conhecimentos transmitidos.

A toda a equipa da Farmácia Milénio por me terem integrado desde o primeiro dia.

Aos meus amigos, por tudo aquilo que vivemos juntos e por poder contar sempre convosco.

Ao Jorge, por estar sempre presente e disposto a ajudar. Por acreditar sempre em mim.

Ao corpo docente e não docente da FFUC, pelos ensinamentos e apoio prestado ao longo destes 5 anos.

A todos, o meu sincero obrigada!

Índice

Capítulo I: Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	8
I. Introdução.....	9
II. Análise SWOT	10
i. Pontos Fortes.....	10
Organização e Equipa Técnica	10
Serviços prestados pela farmácia.....	12
Autonomia e confiança depositadas	13
ii. Pontos Fracos.....	13
Aconselhamento.....	13
Preparação de medicamentos manipulados	14
iii. Oportunidades.....	14
Localização da farmácia.....	14
Formação profissional contínua.....	15
iv. Ameaças	16
Doença de coronavírus 2019.....	16
Descrédito da imagem do estagiário	16
III. Casos Clínicos.....	17
Caso Clínico 1	17
Caso Clínico 2	17
IV. Conclusão.....	18
V. Bibliografia.....	19

Capítulo II: Os glucocorticoides na terapêutica pré-natal: efeitos a longo prazo no neurodesenvolvimento

Lista de Abreviaturas	21
Resumo	22
Abstract	23
I. Introdução.....	24
II. Glucocorticoides endógenos	25
i. Conceitos gerais e biossíntese	25
ii. Mecanismo de ação.....	27
iii. Papel no desenvolvimento fetal.....	27

III. Prematuridade.....	31
i. Definição	31
ii. Fatores de risco.....	32
iii. Consequências da prematuridade para o recém-nascido	34
IV. Terapêutica pré-natal com glucocorticoides.....	35
V. Exposição aos glucocorticoides e neurodesenvolvimento: efeitos adversos a longo-prazo	44
VI. Conclusão.....	50
VII. Bibliografia.....	52

Capítulo I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas

Covid-19 – Doença do coronavírus 2019

DCI – Denominação Comum Internacional

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento não sujeito a receita médica

MNSRM-EF – Medicamento não sujeito a receita médica de venda exclusiva em farmácia

MSRM – Medicamento sujeito a receita médica

OTC – *Over-the-counter*

I. Introdução

A análise SWOT, sobre a qual é apresentado este relatório, reflete de forma clara e concisa a minha experiência durante o estágio na Farmácia Milénio.

O Estágio Curricular é a última e a mais desafiante etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Este funciona como um elo de ligação entre as aprendizagens científicas adquiridas ao longo dos vários anos e a aplicação das mesmas em contexto profissional. Para além de ser uma ponte para o mundo do trabalho, permite consolidar os conhecimentos teóricos bem como adquirir novas competências, indispensáveis para o bom desempenho da profissão. Em Portugal, a farmácia comunitária é a principal área de atuação do farmacêutico. A proximidade do farmacêutico comunitário com os cidadãos coloca-o numa posição privilegiada para o desempenho do seu papel na promoção do uso responsável do medicamento, enquanto especialista do medicamento, bem como na promoção da saúde e bem-estar da comunidade, enquanto agente de saúde pública (PITA, BELL, 2016).

De forma a desenvolver todas estas competências, fiz um pedido para a realização do estágio à direção da Farmácia Milénio, por ser uma farmácia da minha área de residência.

A Farmácia Milénio localiza-se na Rua Ponte de Pereiros, na Póvoa de Lanhoso e tem um horário de funcionamento de 6 dias por semana. Nos dias úteis, a farmácia encontra-se aberta das 9h às 20h e aos sábados das 9h às 13h. Atendendo ao número de farmácias existentes na vila, esta farmácia encontra-se de serviço de quatro em quatro dias.

O meu estágio realizou-se entre janeiro e julho do presente ano (com interrupção durante o período de confinamento), sob a orientação da Dra. Josefina Silva, diretora técnica e proprietária e da Dra. Alexandra Cardoso, farmacêutica adjunta.

Ao longo do meu estágio pude contar com toda a equipa técnica da farmácia, composta por três farmacêuticos, três técnicos de farmácia e o cogerente, que sempre mostraram interesse e empenho na minha aprendizagem.

II. Análise SWOT

O presente Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária irá ser abordado sob a forma de uma análise SWOT. Esta análise visa retratar a minha experiência enquanto estagiária da Farmácia Milénio, através da compreensão dos fatores que afetaram positiva ou negativamente o meu estágio, tanto do ponto de vista interno como externo à farmácia.

Desta forma, serão referenciados os Pontos Fortes (*Strengths*) e os Pontos Fracos (*Weaknesses*) respeitantes à dimensão interna da farmácia, bem como as Oportunidades (*Opportunities*) e as Ameaças (*Threats*) relativas à dimensão externa, i.e., meio que envolve a farmácia. Após a reflexão da análise efetuada, será possível, no futuro, usufruir dos pontos fortes, trabalhar os pontos fracos, retirar cada vez mais vantagens das oportunidades e diminuir o impacto das ameaças (DESS *et al.*, 2014).

A seguinte Tabela resume a análise SWOT que resultou do meu estágio realizado na Farmácia Milénio.

Tabela 1. Análise SWOT do estágio na Farmácia Milénio

Dimensão Interna	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
Organização e Equipa Técnica. Serviços prestados pela farmácia. Autonomia e confiança depositadas.	Aconselhamento. Preparação de medicamentos manipulados.
Dimensão Externa	
Oportunidades	Ameaças
Formação profissional contínua. Localização da farmácia.	Doença de coronavírus 2019 (covid-19). Descrédito da imagem do estagiário.

i. Pontos Fortes

Organização e Equipa Técnica

A Farmácia Milénio sofreu, recentemente, remodelações que permitiram não só aumentar a área da zona de atendimento, como também a sua área total, criando novas divisões e ampliando as existentes. A zona de atendimento tem cinco balcões: quatro essencialmente destinados à dispensa de produtos *over-the-counter* (OTC) e medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), com localização estratégica para o rápido e fácil acesso a estes produtos; um balcão localizado junto aos lineares de dermocosmética, destinado ao

aconselhamento e venda deste tipo de produtos. Para a exposição do seu variado leque de produtos, a farmácia dispõe não só de duas gôndolas centrais, onde se expõem produtos sazonais e produtos de campanhas promocionais, como também de lineares de parede, organizados por áreas: ortopedia, cuidados dos pés e pernas, puericultura, produtos capilares e dermocosmética. Atrás do balcão, estão dispostos medicamentos sazonais, suplementos alimentares, produtos destinados a afeções músculo-esqueléticas, produtos de higiene oral e preparações de uso veterinário. A farmácia possui um gabinete de atendimento personalizado, que tem como finalidade a medição da pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, consultas de nutrição, consultas de podologia, entre outros; uma cave destinada ao armazenamento; um quarto; um gabinete da direção técnica e uma sala destinada a formações.

A apropriada organização da Farmácia Milénio facilitou bastante a minha adaptação, permitindo-me entender rapidamente a localização dos seus produtos. Destaco o sistema de arrumação por gavetas como um ponto forte para o meu estágio. A facilidade de acesso a um grande número de medicamentos permitiu-me interiorizar as substâncias ativas e associá-las aos seus nomes de marca. Em alturas de menor afluência, pesquisava a classe farmacoterapêutica e a indicação terapêutica de medicamentos que não me eram familiares. De forma a complementar a minha aprendizagem, estudei e comparei medicamentos arrumados em gavetas específicas de determinadas patologias (gripe e constipações; afeções do trato gastrointestinal), gavetas destinadas a vias de administração específicas (auricular, ocular, nasal, oral, genital e retal) e gavetas destinadas a medicamentos de uso externo.

Quando iniciei o atendimento ao balcão, foi-me muito útil este método de aprendizagem, nomeadamente na correlação entre substância ativa e nome de marca, no conhecimento das várias opções terapêuticas em medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). Atualmente, existe uma grande diversidade de medicamentos genéricos com o mesmo princípio ativo provenientes de indústrias farmacêuticas distintas. A grande maioria dos idosos, mas também alguns adultos que frequentam a Farmácia Milénio, mostraram alguma reticência na compra de medicamentos provenientes de laboratórios diferentes dos habituais. Na visão destes utentes, uma embalagem diferente é sinónimo de medicamento diferente. Na prática, isto traduziu-se em utentes que chegavam à farmácia com uma prescrição por Denominação Comum Internacional (DCI) e, quando questionados sobre especificidades (marca/genérico/laboratório), apenas me transmitiam informações da apresentação da caixa, nomeadamente cor e forma. Graças à forte componente de *backoffice* do meu estágio, pude associar de forma imediata a descrição apresentada pelo utente ao laboratório do

medicamento e facilmente identificar a embalagem solicitada. Importa aqui referir que, inicialmente, senti dificuldades em satisfazer de forma célere os pedidos destes utentes.

Para além da parte organizacional da farmácia, foi um ponto forte a disponibilidade demonstrada pela equipa técnica. Este espírito de entreatajuda foi fundamental para que eu pudesse ultrapassar os obstáculos que iam surgindo ao longo do período de estágio, o que contribuiu para o meu processo evolutivo.

Serviços prestados pela farmácia

De forma a promover a saúde e bem-estar dos seus cidadãos, a Farmácia Milénio disponibiliza alguns serviços aos seus utentes, tais como: medição da pressão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos (colesterol total e glicémia), administração de injetáveis, consultas de nutrição e de podologia. A estes serviços, acrescenta-se um cartão personalizado – “Registo de Toma de Medicamentos” – destinado aos doentes crónicos, no qual se cola a etiqueta do medicamento e se assinala o momento da toma (jejum, pequeno almoço, almoço, lanche, jantar e deitar).

Durante o meu estágio, foi-me dada oportunidade de participar na medição da pressão arterial, bem como na medição de parâmetros bioquímicos solicitados pelos utentes.

A Farmácia Milénio pertence à rede nacional de farmácias Abem. As farmácias Abem “permitem aos beneficiários do programa aceder aos medicamentos do mesmo modo que qualquer cidadão comum, assegurando toda a qualidade de serviço e dignidade no atendimento habituais. São, simultaneamente, contribuintes permanentes do Fundo Solidário Abem, colaborando ativamente para a sustentabilidade do programa” (Farmácias Abem).

O programa está integrado no *software Sifarma 2000*[®] como um plano de comparticipação, tendo os seus utentes de apresentar um cartão Abem para que essa comparticipação seja validada. Assim, pude familiarizar-me com a dispensa de MSRM a utentes abrangidos por este plano.

Além dos serviços supracitados, a Farmácia Milénio colabora com algumas instituições sediadas na Póvoa de Lanhoso. É o caso da ASSIS, Casa do Trabalho e Centro Social de Calvos. Cabe às instituições entregar na farmácia as receitas médicas dos seus utentes para que, posteriormente, a equipa técnica proceda à dispensa dos medicamentos prescritos.

Autonomia e confiança depositadas

As primeiras semanas do estágio foram reservadas para as seguintes atividades de *backoffice*: entrada de encomendas diárias, instantâneas, manuais e via verde, provenientes dos armazenistas; entrada de encomendas vindas diretamente dos laboratórios; conferência física de quantidades, validades e preço de venda ao público; organização e reposição de gavetas, prateleiras e lineares segundo a regra *first in, first out*; confirmação de reservas; criação e regularização de devoluções; observação do processo de realização de encomendas diárias.

Este primeiro contacto com o funcionamento da farmácia e com o circuito do medicamento até este chegar ao balcão foi indispensável para o passo seguinte: atendimento ao público.

Além da realização de atividades *backoffice*, o meu tempo na farmácia também foi dedicado à observação dos atendimentos realizados pela equipa. Desta forma, pude compreender o modo de funcionamento do *Sifarma 2000*[®], adquirir conhecimentos quanto ao aconselhamento e aprender a adequar o discurso ao perfil do utente.

Pouco depois do início do estágio, comecei a dar entrada sozinha das encomendas mais simples, expondo sempre qualquer dúvida que me surgisse. A partir de fevereiro, comecei a realizar autonomamente os atendimentos. Quando confrontada com alguma situação que não soubesse resolver, fosse um caso clínico ou alguma particularidade do *software*, sabia que podia contar com o apoio de alguém. Senti, por parte das minhas orientadoras, confiança no meu trabalho e prontidão em ajudar-me.

ii. Pontos Fracos

Aconselhamento

Independentemente do MICEF oferecer uma grande variedade de unidades curriculares ao longo de mais de quatro anos, a transição para a realidade da profissão farmacêutica traz consigo algumas dificuldades.

Sendo o aconselhamento farmacêutico fulcral para a promoção da saúde e bem-estar da população e sendo um fator fundamental para ganhar a confiança do utente, senti que, na fase inicial do meu atendimento, tive dificuldade em criar essa ligação.

Com o desenvolvimento científico, o leque de produtos OTC disponível está em constante crescimento. Este fator, aliado à vasta variedade de produtos existentes numa farmácia, gerou indecisão na escolha do produto mais adequado para uma dada situação clínica. Com a preocupação centrada no aconselhamento adequado ao utente, tive, por várias vezes, de solicitar a intervenção dos meus colegas. Apesar de rezear transmitir ao utente uma

sensação de insegurança, a maioria das pessoas mostrou-se bastante compreensiva e confiante no meu aconselhamento. As minhas principais dificuldades centraram-se nos produtos de dermocosmética, suplementação alimentar, material de penso e preparações de uso veterinário.

A Farmácia Milénio localiza-se numa vila em que a criação de animais de campo de pequeno e grande porte é uma atividade bem desenvolvida. Assim, além das dificuldades sentidas no aconselhamento de preparações destinadas a animais domésticos, vi-me confrontada com bastantes dúvidas e sem capacidade de resposta autónoma a questões colocadas pelos criadores de animais. Apesar das dificuldades sentidas, os meus conhecimentos de medicamentos de uso veterinário foram crescendo com a ajuda da Dra. Alexandra.

No decorrer do estágio, fiz por aprimorar o meu aconselhamento através da colocação de dúvidas, presença em formações e estudo contínuo.

Preparação de medicamentos manipulados

O avanço tecnológico e científico veio aumentar as opções terapêuticas disponíveis em grande escala, diminuindo cada vez mais a procura de fórmulas magistrais ou preparados officinais. Atualmente, são poucas as farmácias que dispõem de um laboratório equipado para a preparação de qualquer tipo de medicamento manipulado.

A Farmácia Milénio está apenas equipada para a preparação de alguns manipulados, pois a baixa procura dos utentes que frequentam a farmácia não justifica um laboratório para esse fim. Durante o meu estágio curricular, assisti à preparação do álcool boricado a 70°. Para além disso, foi-me explicado todo o processo envolvente: registo de movimentos de matérias-primas, preenchimento da folha de preparação de medicamentos manipulados, atribuição de prazos de utilização, rotulagem e cálculo do preço de venda ao público.

Tendo em conta a forte componente teórico-prática lecionada em MICEF relativamente à preparação de medicamentos manipulados, lamento que a realidade atual não nos dê oportunidade de aprofundar o conhecimento nesta área.

iii. Oportunidades

Localização da farmácia

A Farmácia Milénio localiza-se nas proximidades de um hospital, de uma unidade de saúde, de uma escola e de dois supermercados. Pela sua localização próxima do hospital, chegam à farmácia diariamente pessoas vindas das urgências. Tendo em conta que é neste tipo

de situações que a prescrição de antibióticos se faz com maior frequência, tentei sensibilizar para o uso racional do medicamento. A utilização indiscriminada de antibióticos pode alterar a resistência das bactérias que causam infeções e tornar o medicamento ineficaz no seu combate, pelo que foi relevante relembrar a importância de levar o tratamento até ao fim, mesmo havendo melhoria de sintomas, e de tomar o fármaco à mesma hora todos os dias.

Face a esta sua localização, à farmácia dirigem-se utentes bastante heterogéneos, o que me permitiu contactar com situações diversas e adaptar-me ao perfil de cada um.

Lidar com o stress num momento de grande afluência é um fator inibidor à atividade profissional. Ora, uma vez que vivenciei esta realidade, aprendi a gerir de forma gradativa estes momentos de maior tensão e, pouco a pouco, fui melhorando a minha postura profissional, com o objetivo de passar para o utente uma sensação de bem-estar e confiança durante o atendimento. Esta experiência foi uma mais-valia para o desenvolvimento das minhas competências profissionais.

Formação profissional contínua

O aconselhamento farmacêutico ao balcão desempenha um papel fundamental na construção de uma boa relação farmacêutico-utente, contribuindo para a sensação de bem-estar dos cidadãos, confiança no profissional de saúde e fidelização com a farmácia.

A Farmácia Milénio prima pela formação contínua da sua equipa, recebendo regularmente formadores das mais variadas indústrias e áreas de atuação no seu estabelecimento. Enquanto estagiária da Farmácia Milénio, foi-me sempre dada a oportunidade de participar nas formações que ocorreram na própria instalação.

Destaco as seguintes formações realizadas: NUK[®] (chupetas e biberões); NiQuitin[®] (gama completa e aconselhamento em cessação tabágica); Pranarom[®] (gama completa e aconselhamento em aromaterapia); Galénic[®] (gama completa e aconselhamento dermocosmético); Mylan[®] (Betadine[®], Duphalac[®], Sargenor[®], Pyralpen[®], EndWarts PEN[®]).

Estas formações contribuíram positivamente para a minha formação académica, permitindo-me não só recordar algumas substâncias ativas abordadas ao longo do curso (indicações terapêuticas, mecanismos de ação, precauções e efeitos adversos), mas também conhecer outras e estar a par das novidades do mercado. Por outro lado, ajudaram-me a ganhar confiança no meu aconselhamento sobre os produtos abordados.

De forma a enriquecer ainda mais a minha aprendizagem, foram-me sugeridos vários sites de formações *online* nos quais me inscrevi, participando ativamente em questionários com

uma vasta abordagem, desde as diversas situações clínicas até aos produtos mais adequados para a sua resolução.

iv. Ameaças

Doença de coronavírus 2019

O presente ano foi assolado por um acontecimento inesperado. A pandemia de covid-19 veio destabilizar o dia a dia das nossas vidas, criando um clima de medo, ansiedade e instabilidade entre a população. Foram implementadas pela Direção Geral da Saúde um conjunto de medidas de Saúde Pública de acordo com a fase de resposta à propagação do vírus, o que levou ao cancelamento de inúmeras atividades.

Durante o mês de abril, ter-se-ia realizado a 3ª edição da “Semana da Saúde e Qualidade de Vida”, na Póvoa de Lanhoso. Esta atividade, que visa a promoção da saúde e a adoção de práticas e estilos de vida saudáveis, conta com a participação da Farmácia Milénio desde o ano inaugural. Como o evento foi cancelado pelos motivos apontados, não tive oportunidade de descobrir este projeto com caráter diferente.

Ainda com um impacto negativo no meu estágio está o cancelamento de formações internas e externas, assim como a suspensão dos serviços prestados pela farmácia (medição da tensão arterial, dos parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis, consultas de nutrição e podologia). O restabelecimento de algumas atividades e serviços apenas aconteceu já perto do término do meu estágio.

Descrédito da imagem do estagiário

Ao longo do meu atendimento ao público, senti alguns constrangimentos dada a minha condição de estagiária. Por um lado, houve situações em que alguns utentes, por já serem conhecidos, expressaram deliberadamente vontade de serem atendidos por outros profissionais de saúde. Por outro lado, houve situações em que manifestaram vontade de serem esclarecidos ou aconselhados por outro profissional de saúde, com o argumento de procurarem ajuda de alguém mais experiente.

Apesar de nem sempre me darem oportunidade de ser ouvida e de expressar o meu aconselhamento, pouco a pouco, fui ganhando a confiança destes utentes, conseguindo, cada vez mais, contornar este constrangimento.

III. Casos Clínicos

Caso Clínico 1

Senhora com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia e solicita isotretinoína para a filha, com o objetivo de dar continuidade a um tratamento para o acne. Dado os seus efeitos secundários, bem como seu potencial teratogénico, a isotretinoína é um retinoide indicado para tratar formas severas de acne quando os outros tratamentos existentes não foram eficazes.

Assim, perante este pedido, expliquei à utente que se tratava de um MSRM e que, além disso, a necessidade de continuar a tomar isotretinoína tinha de ser avaliada pelo médico, dado os riscos associados a esse medicamento (INFARMED-Circular Informativa N.º 052/CD/550.20.001). A senhora aceitou o aconselhamento e referiu que iria marcar consulta de dermatologia para a filha. Aproveitou também para pedir Rimanal®Gel, pois costumava aplicá-lo nas pernas para tratar o eczema resultante das varizes, apesar de não ter notado melhorias. Após ter questionado a utente, de forma a perceber os seus sintomas, a senhora mostrou-me a sua perna, na qual pude confirmar a existência de varizes e dermatites. Sugeri o Caladryl Eczema®, um creme à base de glicerina e Magneolite® indicado para o tratamento dos sintomas do eczema, para colocar apenas no local da dermatite e indiquei o Rimanal®Gel para colocar nas varizes que não apresentassem sinal de dermatite. Aconselhei ainda algumas medidas não farmacológicas, nomeadamente hidratar diariamente a pele; evitar estar muito tempo de pé parada ou muito tempo sentada, se possível; evitar água excessivamente quente no banho (RCM Rimanal®Gel).

Caso Clínico 2

Senhora com cerca de 40 anos dirige-se ao balcão e apresenta uma folha de preparação para realização de colonoscopia. Expliquei com detalhe quais os procedimentos a ter em conta para um exame bem-sucedido, que incluem uma dieta específica para facilitar a limpeza intestinal realizada pelo laxante, neste caso, o CitraFleet®, bem como a sua correta administração. Tendo consciência da dieta rigorosa, a senhora refere que tem receio de não ter energia suficiente para exercer a sua atividade profissional. Aconselhei o Fresubin Energy Baunilha®, um suplemento hipercalórico e normoproteico compatível com a dieta exigida e que não interfere com a execução do exame”.

IV. Conclusão

Como futura profissional de saúde, o Estágio Curricular permitiu-me perceber quão importante é o papel do farmacêutico comunitário na sociedade.

A farmácia comunitária é, muitas vezes, o primeiro local a que os cidadãos recorrem para tentarem resolver transtornos de saúde menores. É também o local que assegura a continuidade terapêutica dos doentes crónicos, através da dispensa da medicação de que necessitam. O período em que retomei o estágio foi marcado por uma desorientação por parte dos utentes: dificuldade no agendamento de consultas e acesso às receitas enviadas via SMS, impossibilidade de receção de receitas via correio eletrónico, entre outros. A relação de proximidade entre o utente e o farmacêutico intensificou-se com a resolução destas questões técnicas, fortalecendo-se, deste modo, a empatia com o utente.

O estágio na Farmácia Milénio permitiu-me crescer não só a nível profissional, como a nível pessoal. Os desafios superados e as competências adquiridas ao longo destes meses, associados à formação académica são o alicerce para o meu futuro desempenho profissional.

Para finalizar este relatório, deixo um enorme agradecimento a todos os profissionais da Farmácia Milénio que me proporcionaram as ferramentas necessárias para o exercício de uma atividade farmacêutica responsável. Deixo ainda o meu agradecimento à direção da farmácia por me abrir uma segunda porta ao conceder-me um Estágio Profissional.

V. Bibliografia

Abem Dignidade - **Farmácias abem:**. [Acedido a 7 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://abem.dignidade.org/farmacias-abem/>

DESS, Gregory G.; LUMPKIN, G.T.; EISNER, Alan B.; MCNAMAR, G- **Strategic Management: Texts and Cases**. ISBN 9780077862527.

INFARMED, I. P - **Retinoides: novas recomendações sobre os riscos de teratogenicidade e do foro psiquiátrico** N.º 052/CD/550.20.001 (27/03/2018) [Acedido a 7 de julho de 2020] Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/>

INFARMED, I. P. - **Resumo das características do medicamento Rimanal Gel 20 mg/g + 10 mg/g Gel**. (2007). [Acedido a 7 de julho de 2020]. Disponível na Internet: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

PITA, João Rui; BELL, Victoria - A farmácia em Portugal nos últimos 30 anos. Algumas reflexões sobre a farmácia de oficina ou comunitária. **Debater a Europa**. ISSN 1647-6336. 15 (2016) 197–215. doi: 10.14195/1647-6336_15_11.

Capítulo II

Os glucocorticoides na terapêutica pré-natal: efeitos a longo prazo no neurodesenvolvimento

Lista de Abreviaturas

11 β -HSD2 – 11 β -hidroxiesteroide-desidrogenase 2

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists* (Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas)

ACTH – *Adrenocorticotropic hormone* (Hormona adrenocorticotrópica)

AOGP – Ata Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

AVP – *Arginine Vasopressin* (Arginina Vasopressina)

CRH – *Corticotropin-releasing hormone* (Hormona libertadora de corticotropina)

DBP – Displasia broncopulmonar

ECN – Enterocolite necrosante

ECR – Ensaio clínicos randomizados

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstétrica

GRE – *Glucocorticoid-response elements*

HHS – Hipotálamo-hipófise-suprarrenal

HIV – Hemorragia intraventricular

OMS – Organização Mundial de Saúde

PVN – *hypothalamic paraventricular nucleus* (Núcleo paraventricular hipotalâmico)

RG – Recetor glucocorticoide

RM – Recetor mineralocorticoides

RPMP – Ruptura prematura das membranas pré-termo

SDR – Síndrome da dificuldade respiratória

SNC – Sistema nervoso central

Resumo

Os glucocorticoides são hormonas esteroides fundamentais para a manutenção da homeostase e desempenham inúmeras funções em praticamente todos os órgãos e tecidos do organismo. O cortisol, principal glucocorticoide do ser humano, resulta do metabolismo do colesterol e a sua secreção, que ocorre a um ritmo circadiano, é regulada pelo eixo hormonal hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS).

Durante a fase final da gestação, há um aumento fisiológico dos níveis fetais de cortisol que estimula a maturação de órgãos como o pulmão e prepara o feto para a vida pós-natal. Bebés nascidos prematuramente não atingem esta fase e, conseqüentemente, aqueles que sobrevivem sofrem de inúmeras complicações. Dada a importância fisiológica do pulmão, a presença de complicações respiratórias, nomeadamente a Síndrome da Deficiência Respiratória (SDR), é muito comum nestes recém-nascidos.

A administração de glucocorticoides sintéticos é, atualmente, uma terapêutica padrão na prevenção das complicações resultantes do parto prematuro. Estes fármacos promovem a maturação fetal, mimetizando os efeitos do cortisol no desenvolvimento. O seu uso entre as 24 e as 34 semanas de gestação está bem estabelecido; porém, mais recentemente, novas diretrizes expandem as recomendações até ao período de viabilidade e ao parto prematuro tardio.

Em fases tão críticas do neurodesenvolvimento, a administração de fármacos que influenciam o curso do mesmo acarreta algumas preocupações. Estudos em humanos e animais revelaram a presença de alterações, principalmente em regiões cerebrais que expressam altos níveis de recetores glucocorticoides (RG). A terapêutica glucocorticoide também parece afetar o eixo HHS. Dada a sua importância na regulação do sistema neurológico, cardiovascular e metabólico, acredita-se que a exposição a estes fármacos seja responsável por conseqüências a longo prazo, nomeadamente transtornos do humor, doenças cardiovasculares e síndromes metabólicas.

Palavras-chave: prematuridade, terapêutica pré-natal com glucocorticoides, síndrome da deficiência respiratória, conseqüências a longo-prazo, neurodesenvolvimento.

Abstract

Glucocorticoid steroids are natural constituents of our body. They exert a central role in the maintenance of homeostasis and play numerous functions in almost every tissue and organ. Cortisol, the primary human glucocorticoid, is a product of cholesterol metabolism and its secretion follows a circadian pattern controlled by the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis.

During late gestation, a physiological rise in foetal glucocorticoids occurs to prepare the foetus to post-natal life, through the induction of organs maturation. Babies born preterm miss this important surge in cortisol levels and those who have managed to survive suffer from several impairments. Because of the physiological relevance of the lung, respiratory complications, namely respiratory distress syndrome (RDS), are very common among these newborns.

Antenatal synthetic glucocorticoids are the golden standard strategy in the prevention of adverse outcomes from preterm delivery. They act by mimicking the maturational effects of cortisol in foetal development. Its use between 24 and 34 weeks of gestation is well established and recommended by guidelines around the world, and more recently, the recommendations were extended to periviable and late preterm birth.

The administration of drugs able to modulate neurodevelopment rises some concerns about the use of these potent molecules in such crucial stage of foetal neurodevelopment. Studies in humans and animals have proven the presence of injuries, particularly in brain regions where glucocorticoid receptors (GR) are highly expressed. The HPA axis also seems to be affected by antenatal glucocorticoids. Since his central role in regulation of neurological, cardiovascular and metabolic systems, scientists believe that foetal exposure to synthetic glucocorticoids is responsible for long-term consequences, such as mood disturbances, cardiovascular diseases and metabolic syndromes.

Keywords: prematurity, antenatal glucocorticoid therapy, respiratory distress syndrome, long-term consequences, neurodevelopment.

I. Introdução

O parto prematuro ou pré-termo é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como aquele que ocorre antes de se completarem as 37 semanas de gestação. As consequências associadas ao mesmo são a principal causa de morbimortalidade neonatal (até aos 28 dias de vida) e a segunda maior causa de morte em crianças até aos 5 anos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Os bebés prematuros estão particularmente vulneráveis ao ambiente extrauterino e são alvo de várias complicações, resultantes do elevado risco de infeção e das dificuldades na alimentação, respiração e termorregulação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Em 2014, a taxa de nascimentos prematuros a nível global foi de aproximadamente 11%, o que equivale a 14,84 milhões (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019). Em 2017, nasceram em Portugal 7011 bebés prematuros, num universo de 86154 nados-vivos, o que corresponde a uma taxa de 8,1%. A percentagem de nascimentos prematuros foi superior em mães com mais de 35 anos (INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA, 2017).

Atendendo a que o parto pré-termo pode ser causado por inúmeros fatores, há uma dificuldade acrescida em fazer o seu diagnóstico oportuno e uma intervenção eficaz. Isto revela a seriedade deste assunto, que não pode ser esquecido pela comunidade científica, sendo de particular importância o desenvolvimento de terapêuticas que aumentem a sobrevivência e melhorem a qualidade de vida destes bebés (KEMP *et al.*, 2018).

Desta forma, surge o interesse no estudo dos glucocorticoides sintéticos como terapêutica adjuvante da maturação fetal. A descoberta do potencial dos glucocorticoides sintéticos, como a betametasona e a dexametasona, nesta terapêutica, remonta há 50 anos atrás, quando se realizou o primeiro ensaio clínico randomizado (ECR), com o objetivo de avaliar a eficácia destes fármacos na diminuição da incidência da SDR neonatal (LIGGINS; HOWIE, 1972; MCPHERSON, WAMBACH, 2018).

Atualmente, a terapêutica pré-natal com glucocorticoides é uma das intervenções mais importantes e utilizada a fim de melhorar os *outcomes* de bebés nascidos prematuramente (KEMP *et al.*, 2018). Com a perceção de que esta intervenção pode salvar a vida de muitos recém-nascidos, a sua utilização começou a ser parte integrante das ferramentas terapêuticas dos cuidados pré-natais. Porém, começaram a ser levantadas questões quanto aos efeitos menos vantajosos, após estudos em animais terem reportado alterações em estruturas cerebrais que modulam o comportamento neuropsiquiátrico. Estudos em crianças submetidas a este tratamento mostraram igualmente a possibilidade de alterações no normal

desenvolvimento fetal que podem perdurar até muito depois do nascimento (MATTHEWS, MCGOWAN, 2019).

Assim, o objetivo da presente monografia passa pela descrição do papel dos glucocorticoides endógenos no feto, bem como o seu mecanismo de ação; da fisiopatologia da prematuridade e das suas consequências para os futuros bebês; das recomendações atuais quanto à terapêutica pré-natal com glucocorticoides na maturação fetal e da crescente evidência dos seus efeitos adversos no neurodesenvolvimento.

II. Glucocorticoides endógenos

i. Conceitos gerais e biossíntese

As hormonas esteroides pertencem a duas classes principais: hormonas sexuais (androgénios, progestagénios e estrogénios) e corticosteroides (mineralocorticoides e glucocorticoides). Tanto as hormonas sexuais como os corticosteroides são sintetizados nas glândulas suprarrenais; no entanto, é nas gónadas que as hormonas sexuais são produzidas em quantidades significativas (GHOSH, SAHA, 2019).

As duas glândulas suprarrenais, cada uma localizada sobre o polo superior de cada rim, são encapsuladas e apresentam duas regiões funcionais histologicamente distintas: o córtex (camada mais externa) e a medula. Por sua vez, o córtex compreende três zonas funcionais: a zona mais próxima da cápsula, denominada de glomerulosa, a zona reticular, mais próxima da medula e, entre ambas, a zona fasciculada (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013).

Os glucocorticoides exercem atividade em praticamente todos os órgãos e tecidos do organismo, desempenhando um papel relevante na homeostasia dos sistemas orgânicos. Estas hormonas têm impacto na regulação do metabolismo das proteínas, dos glúcidos e dos lípidos, graças à sua função reguladora das vias metabólicas destas moléculas biológicas. Aliás, o seu nome foi-lhe originalmente atribuído devido aos efeitos na promoção da gluconeogénese hepática, através da estimulação da clivagem proteica e consequente utilização dos aminoácidos libertados para a produção de glucose pelo fígado (COLE *et al.*, 2019; WHIRLEDGE, DEFRANCO, 2018; WILLIAMS, 2018).

Os glucocorticoides são ainda moduladores do metabolismo do osso e do cálcio, da resposta inflamatória/imune, da resposta ao *stress*, da função cognitiva, da função cardiovascular, da reprodução e do desenvolvimento (COLE *et al.*, 2019; WHIRLEDGE, DEFRANCO, 2018; WILLIAMS, 2018).

O principal glucocorticoide humano, cortisol, é um produto resultante do metabolismo do colesterol e é sintetizado e secretado pelas células da zona fasciculada, sob o controle do eixo HHS (WILLIAMS, 2018).

A um ritmo circadiano, o núcleo paraventricular hipotalâmico (PVN) desencadeia uma cascata endócrina que começa pela secreção da hormona libertadora de corticotropina (CRH) e da arginina vasopressina (AVP) no sistema porta hipotálamo-hipófise. Consequentemente, há estimulação das células corticotrópicas da hipófise anterior para sintetizarem e libertarem a hormona adrenocorticotrópica (ACTH) na corrente sanguínea que, por sua vez, atua na zona fasciculada do córtex suprarrenal para dar início à síntese e libertação de cortisol (MATTHEWS, MCGOWAN, 2019).

Para exercerem a sua atividade, os glucocorticoides ligam-se a recetores glucocorticoides e recetores mineralocorticoides (RM). No caso do controlo do eixo HHS e da sua própria secreção, através de um mecanismo de *feedback* negativo, ligam-se aos RG e RM localizados no hipotálamo e na hipófise, o que desencadeia uma resposta inibitória da produção e secreção de CRH e ACTH, respetivamente (Figura 1A). A produção diária de cortisol de um adulto saudável é de aproximadamente 20 mg, com concentrações plasmáticas que atingem o pico máximo entre as 6h e as 8h (10 a 15 µg/mL), decrescem de forma gradual ao longo do dia e atingem os valores mais baixos uma a duas horas após o início do sono (ALCÁNTARA-ALONSO *et al.*, 2017; WILLIAMS, 2018).

O eixo HHS, bem como os glucocorticoides, estão implicados na resposta adaptativa do organismo ao *stress* e, desta maneira, é de esperar que os valores de cortisol atingidos diariamente face à sua normal regulação estejam sujeitos a variações. Sendo o cortisol uma hormona de resposta ao *stress*, fatores físicos ou psicológicos geradores de *stress* estão associados a um aumento significativo da sua concentração. Durante a exposição do organismo ao *stress*, os níveis de cortisol podem atingir os 150 a 200 mg. A infeção, o trauma e a doença são exemplos de geradores de *stress* (WILLIAMS, 2018). Na presença de um agente gerador de *stress* físico ou psicológico, há uma estimulação exacerbada do eixo HHS e consequente aumento do cortisol em circulação. As concentrações acentuadas de cortisol têm como objetivo ajustar as funções corporais e comportamentais do indivíduo. Face ao estímulo gerador de *stress*, os glucocorticoides desencadeiam o aumento da produção de glucose, da frequência cardíaca e do estado de consciência, bem como a regulação dos mecanismos de defesa, através das respostas imunossupressoras e anti-inflamatórias (COLE *et al.*, 2019; KINO, 2015).

ii. Mecanismo de ação

Os glucocorticoides são moléculas lipofílicas e, desta maneira, conseguem difundir-se livremente através das membranas celulares e entrar nas células-alvo. Uma vez no interior das células, ligam-se aos seus recetores, os RM e os RG. Em concentrações fisiológicas, a afinidade dos glucocorticoides para os RM é dez vezes superior à dos RG. No entanto, a maioria das ações dos glucocorticoides são mediadas pela sua ligação ao RG, dado que o padrão de expressão dos RM pelo organismo é mais restrito. Por outro lado, os RM localizados no hipocampo são importantes para o mecanismo de *feedback* negativo do cortisol, bem como para a maturação do coração fetal (COLE *et al.*, 2019; FRANKS *et al.*, 2020; KEMP *et al.*, 2016).

Na ausência do seu ligando, o RG encontra-se no citoplasma da célula sob a forma de um complexo inativo ligado a proteínas chaperonas. Aquando da ligação ao glucocorticoide, o RG dissocia-se das proteínas chaperonas e passa a estar acoplado apenas à hormona. Estas alterações conformacionais permitem que o complexo glucocorticoide-recetor entre no núcleo através dos poros nucleares (COLE *et al.*, 2019; FRANKS *et al.*, 2020). Uma vez no núcleo, o complexo atua como um fator de transcrição e liga-se aos *glucocorticoid response elements* (GRE). Os GRE estão associados a genes que podem suprimir ou estimular a transcrição desses genes-alvo (WHIRLEDGE, DEFRANCO, 2018; WILLIAMS, 2018).

Os efeitos dos glucocorticoides podem ainda ser mediados por vias não genómicas, i.e., mecanismos epigenéticos que envolvem a metilação do ADN e a acetilação das histonas (MATTHEWS, MCGOWAN, 2019).

iii. Papel no desenvolvimento fetal

O período pré-natal é uma fase de mudanças acentuadas da fisiologia materna, pois a acomodação de um novo ser exige mudanças adaptativas contínuas, que são fundamentais para o correto crescimento e desenvolvimento do bebé (ALCÁNTARA-ALONSO *et al.*, 2017).

Os glucocorticoides desempenham um papel fundamental no desenvolvimento intrauterino durante todo o período gestacional. Logo no início da gravidez, promovem a implantação do blastocisto, a decidualização da parede uterina e previnem uma possível rejeição do embrião através da supressão do sistema imune materno (BUSADA, CIDLOWSKI, 2017).

A partir do segundo trimestre (aproximadamente das 16 semanas de gestação), a placenta começa a libertar grandes quantidades de CRH, cuja concentração aumenta exponencialmente até atingir o pico, na altura do parto. A CRH ativa o eixo HHS materno para sintetizar cortisol que, por sua vez, estimula a secreção de mais CRH pela placenta. Esta nova extensão do eixo HHS materno até à placenta funciona como um mecanismo de *feedback* positivo, que tem como resultado o aumento dos níveis de cortisol e de CRH durante a gravidez (Figura 1B).

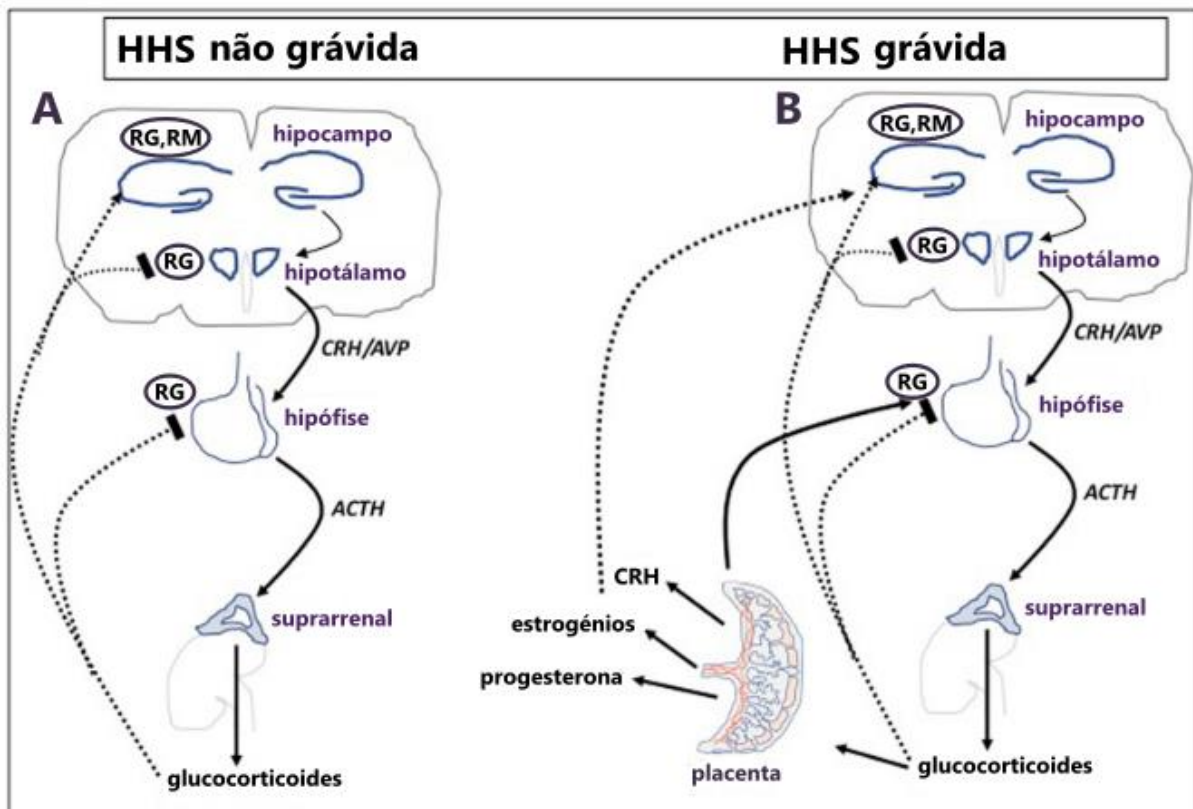


Figura 1. Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal na ausência (A) e na presença de uma gravidez (B) (Alcántara-Alonso *et al.*, 2017). Imagem adaptada.

Os níveis de cortisol em circulação também são influenciados pelo aumento da síntese da transcortina e progesterona. A transcortina, cuja produção hepática é estimulada pelos estrogénios, transporta cerca de 75% a 80% do cortisol plasmático que, enquanto ligado à proteína, carece de atividade biológica. A progesterona, que também é um substrato da transcortina, vai competir com o cortisol, substituindo-o na ligação à proteína, o que resulta no aumento da fração livre (biodisponível) do glucocorticoide (ALCÁNTARA-ALONSO *et al.*, 2017; STIRRAT *et al.*, 2016).

Apesar de todas estas alterações endócrinas que visam aumentar os níveis de cortisol, as suas concentrações no ambiente fetal são baixas durante a maioria da gestação, com valores 5 a 10 vezes inferiores aos maternos (AGNEW *et al.*, 2018). Isto acontece porque a placenta,

dentro das suas múltiplas funções, atua também como uma barreira que protege o feto de concentrações excessivas de cortisol, que seriam prejudiciais para o bebé, nomeadamente durante o primeiro e segundo trimestres. Este sistema de proteção é conferido pela presença da enzima 11 β -hidroxiesteroide-desidrogenase 2 (11 β -HSD2) e da glicoproteína-P. A enzima 11 β -HSD2 é codificada pelo gene *HSD11B2* e é responsável pela conversão do cortisol no seu metabolito inativo, a cortisona. Cerca de 80 a 90% do cortisol que chega à placenta é inativado por esta enzima (MORSI *et al.*, 2018). Por outro lado, a glicoproteína-P, proteína transportadora, exerce o seu efeito protetor ao atuar como uma bomba de efluxo que transporta de novo para a circulação materna tanto os glucocorticoides endógenos como os sintéticos, que tenham passado para a placenta (FOWDEN, FORHEAD, 2015; HODYL *et al.*, 2013; WALKER *et al.*, 2017).

No cérebro do feto também se verifica a expressão tanto da 11 β -HSD2 como da glicoproteína-P, o que confere um nível adicional de proteção face a concentrações de glucocorticoides potencialmente prejudiciais (AGNEW *et al.*, 2018; FOWDEN, FORHEAD, 2015).

Com a aproximação do parto, há um conjunto de adaptações que visam aumentar os níveis de glucocorticoides no feto. Este começa a sintetizar cortisol a partir da 28^a semana de gestação e a atividade da 11 β -HSD2, bem como da glicoproteína-P, diminui significativamente no final do terceiro trimestre (AGNEW *et al.*, 2018; MORSI *et al.*, 2018; WALKER *et al.*, 2017). Este estado de hipercortisolismo fisiológico permite que os glucocorticoides ativem muitos dos processos que têm pouca ou nenhuma função *in utero*, mas que são vitais após o parto, tais como a hematose pulmonar, a gluconeogénese hepática, a digestão e a termogénese (FOWDEN, FORHEAD, 2015).

O papel do cortisol é determinante no desenvolvimento dos órgãos e tecidos, nomeadamente daqueles que permitem que o recém-nascido consiga sobreviver à vida extrauterina (AGNEW *et al.*, 2018). Um dos órgãos mais importantes em termos de sobrevivência imediata ao nascimento é o pulmão (COLE *et al.*, 2019).

O desenvolvimento pulmonar está dividido em cinco etapas principais: embrionária, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar (LEWIN, HURTT, 2017).

Na fase embrionária forma-se o sulco laringotraqueal. As células epiteliais da endoderme começam a formar a traqueia e levam à formação dos brônquios principais. Esta fase tem lugar entre a 3^a e a 6^a semanas de gestação. A fase pseudoglandular, ocorrida entre a 6^a e a 17^a semanas, é responsável pelo aumento da ramificação da árvore brônquica, aparecimento das primeiras células epiteliais ciliadas e dos primeiros pneumócitos tipo II (células do epitélio alveolar, cujas principais funções são a produção e secreção do surfactante

pulmonar). Além disso, nesta fase, o epitélio respiratório começa a produzir o líquido pulmonar, que desempenha um papel importante na formação das vias aéreas. Entre a 15^a e 27^a semanas de gestação, decorre a etapa canalicular. Nesta fase, a produção de líquido aumenta, o tecido pulmonar já se encontra bastante vascularizado, formam-se os bronquíolos terminais e já são visíveis alguns alvéolos primitivos. É nesta fase que se estabelece a interface alvéolo-capilar, uma barreira necessária à eficiência das trocas gasosas. A fase que se segue é a sacular e decorre da 24^a à 38^a semanas de gestação. Durante esta fase, desenvolvem-se os sacos terminais (alvéolos primitivos) nas extremidades dos bronquíolos respiratórios. Por volta da 24^a semana de gestação, já é possível distinguir os pneumócitos tipo I dos pneumócitos tipo II e estes últimos começam a produzir surfactante a partir da 24^a semana. O surfactante é uma mistura complexa de lípidos e apoproteínas que diminui a tensão superficial na interface gás-líquido do alvéolo. Assim, a força necessária para a inspiração é menor e a respiração é facilitada. Sem o surfactante, os alvéolos teriam tendência a colapsar durante a expiração (JUNQUEIRA, CARNEIRO, 2013; LEWIN, HURTT, 2017; ROBERTS *et al.*, 2017). Por último, a partir da 36^a semana de gestação e até à infância, o pulmão fetal entra na fase alveolar. Há formação e maturação dos alvéolos, com o último alvéolo formado entre a 35^a e a 38^a semanas. Além disso, há formação dos septos secundários que se projetam para os sacos alveolares e que, por esta altura, apenas consistem numa camada central de tecido conjuntivo que suporta redes capilares de ambos os lados (LEWIN, HURTT, 2017).

No final da gestação e à medida que o trabalho de parto se aproxima, a produção do líquido pulmonar diminui, havendo indução de transportadores responsáveis pela sua rápida depuração. A síntese de surfactante e de enzimas antioxidantes também aumenta, com o objetivo de preparar os pulmões para a respiração (LEWIN, HURTT, 2017).

Os glucocorticoides exercem as suas funções no pulmão fetal através da sua ligação aos RG amplamente expressos neste órgão. Uma vez ligados aos recetores, os glucocorticoides atuam como reguladores da transcrição e conduzem a alterações funcionais nas células (COLE *et al.*, 2019). No caso do pulmão, o aumento dos níveis de cortisol endógeno no final da gestação induz uma série de modificações importantes (BIRD *et al.*, 2015). Por exemplo, a ação do cortisol no septo permite que este se torne mais fino, o que reduz a distância da interface sangue-ar e conseqüentemente aumenta a capacidade de oxigenação do sangue pelos pulmões (BIRD *et al.*, 2015; PEFFER *et al.*, 2015). Os glucocorticoides promovem a rápida maturação dos alvéolos, bem como a produção e secreção das proteínas e fosfolípidos que compõem o surfactante (PEFFER *et al.*, 2015). Além disso, os glucocorticoides têm também impacto nos fatores de crescimento do tecido pulmonar (LEWIN, HURTT, 2017).

Quando o bebê nasce a termo, a concentração de glucocorticoides durante o parto é máxima. Nesta fase, a ação dos glucocorticoides prende-se essencialmente com a reabsorção do líquido existente nos pulmões fetais. Eles induzem a expressão dos recetores β -adrenérgicos que estão envolvidos na ativação dos canais de sódio epiteliais. O aumento dos níveis de adrenalina durante o parto induz a passagem do sódio do lúmen pulmonar para o plasma, através dos canais iónicos presentes no epitélio pulmonar. A água presente nos pulmões segue o gradiente de concentração por osmose e a quantidade de líquido presente nas vias respiratórias do bebê diminui (LEWIN, HURTT, 2017; MCPHERSON, WAMBACH, 2018; PEFFER *et al.*, 2015).

III. Prematuridade

i. Definição

Tal como referido anteriormente, o parto prematuro ou pré-termo é definido como aquele que ocorre antes de estarem completas 37 semanas de gestação. De acordo com a idade gestacional a que o bebê nasce, o parto prematuro pode ainda ser subdividido em: extremamente prematuro (inferior a 28 semanas), muito prematuro (entre 28 a 32 semanas), prematuro (entre 32 a 34 semanas) e prematuro tardio (a partir das 34 semanas) (BEKSAC *et al.*, 2020; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

Durante a gravidez, quanto mais tarde for estimada a idade gestacional do bebê, maior é a incerteza associada a essa estimativa. O método utilizado para a determinação é um fator importante e que varia consoante a qualidade do sistema de saúde. O método padrão para estimar a idade gestacional é a ecografia obstétrica precoce, podendo recorrer-se simultaneamente à data do último período menstrual (VOGEL *et al.*, 2018).

Outro aspeto relevante quando se fala de prematuridade é o conceito de viabilidade. O limite de viabilidade fetal corresponde ao estado de maturidade fetal que assegura hipóteses razoáveis de sobrevivência à vida extrauterina. O avanço tecnológico permitiu uma diminuição do limite de viabilidade, sendo mais comum a sobrevivência de bebês com 24 semanas de gestação; crianças nascidas às 22 semanas de gestação estão agora à margem da viabilidade. No entanto, é importante ter em conta que estas crianças têm maior risco de desenvolver complicações permanentes (JOBE, 2019; MERCURIO, DRAGO, 2020).

Consoante a apresentação clínica, o parto prematuro pode ser classificado de duas maneiras distintas:

- Espontâneo, que ocorre no seguimento do início espontâneo do trabalho de parto com as membranas (bolsa transparente que envolve o embrião ou o feto suspenso no líquido amniótico) ainda intactas ou após a rutura prematura das membranas pré-termo (RPMPT), definida como a rutura espontânea das membranas antes das 37 semanas de gestação sendo, na maioria dos casos, desconhecida a sua causa. O parto prematuro espontâneo é um processo multifatorial que resulta de vários fatores que interagem entre si e que levam o útero, previamente estável, a entrar em contrações ativas e conseqüentemente em trabalho de parto antes das 37 semanas de gestação (GOLDENBERG *et al.*, 2008; LEUNG, 2004).
- Medicamente induzido, através de cesariana ou indução do trabalho de parto. Há indicação para que o parto seja realizado quando surgem complicações maternas (pré-eclampsia, eclampsia, descolamento prematuro da placenta, placenta prévia) ou fetais (restrição do crescimento intrauterino ou sofrimento fetal) (VOGEL *et al.*, 2018).

A grande maioria dos partos prematuros ocorridos em todo o mundo são de causa espontânea. Tipicamente, a literatura refere uma proporção de 70% de partos prematuros espontâneos para 30% de partos prematuros induzidos. Como é de esperar, estes números dependem de vários fatores e no que toca ao parto prematuro medicamente induzido, a sua contribuição para estes dados depende muito da qualidade dos cuidados assegurados à mãe e ao bebé pela instituição de saúde (VOGEL *et al.*, 2018).

ii. Fatores de risco

Tal como já foi referido anteriormente, acredita-se que o parto prematuro espontâneo seja uma síndrome que resulta de múltiplas causas e, apesar de nem sempre se conseguir identificar a causa precisa, existem alguns fatores de risco conhecidos.

Parto prematuro numa gravidez anterior é um fator de risco importante para um parto prematuro na gravidez seguinte e quanto menor a idade gestacional do bebé prematuro na gravidez anterior, maior o risco. Este fator de risco estende-se também ao parto prematuro induzido, pois as complicações surgidas anteriormente tendem a persistir na gravidez seguinte (GOLDENBERG *et al.*, 2008; VOGEL *et al.*, 2018).

A gravidez múltipla, assim como o polihidrâmnios (aumento excessivo do volume de líquido amniótico) provocam um crescimento acelerado do conteúdo uterino, originando

hiperdistensão uterina, que também pode levar à ocorrência do parto prematuro espontâneo (GOLDENBERG *et al.*, 2008; VOGEL *et al.*, 2018).

Existe uma forte evidência de que a infecção intrauterina está associada a uma grande porcentagem dos partos prematuros espontâneos, nomeadamente em idades gestacionais mais precoces. As endotoxinas microbianas, em conjunto com as citocinas pró-inflamatórias, estimulam a produção de moléculas mediadoras da inflamação. Com relevância no parto prematuro, destacam-se as prostaglandinas, responsáveis pela estimulação da contractilidade uterina precoce e as enzimas degradadoras da matriz, que degradam a matriz extracelular das membranas fetais e conseqüentemente promovem a RPMPT. Infecções urogenitais, infecções sistêmicas, periodontite e vaginose bacteriana ocorridas durante a gravidez também estão associadas ao aumento da probabilidade de parto prematuro (GOLDENBERG *et al.*, 2008; RUNDELL, PANCHAL, 2017; VOGEL *et al.*, 2018).

Anomalias na placenta, como o descolamento prematuro da placenta ou a placenta prévia, e anomalias no colo do útero, tais como o colo com comprimento diminuído ou a incompetência cérvico-ístmica causam hemorragias vaginais que estão associadas a um risco muito elevado de parto prematuro (VOGEL *et al.*, 2018).

Além dos fatores de risco supracitados, existem outras causas que contribuem para o aumento do risco de parto prematuro. É o caso de gravidez durante a adolescência ou em idade avançada, grávidas com baixo nível socioeconómico e educacional ou com profissões física e mentalmente exigentes. O *stress*, a ansiedade e a depressão (previamente existentes ou relacionados com a gravidez) também estão relacionados com o aumento do risco de parto prematuro. Há ainda características maternas associadas ao risco de parto prematuro: doenças crónicas (como patologias da tiroide, síndrome do ovário poliquístico, doença bipolar, epilepsia, lúpus eritematoso, diabetes *mellitus*, hipertensão), raça negra, baixo índice de massa corporal, estado nutricional deficiente, tabagismo, abuso de álcool e de drogas ilícitas (RUNDELL, PANCHAL, 2017; VOGEL *et al.*, 2018).

O reconhecimento de mulheres em risco é importante, pois várias estratégias têm sido eficazes na redução do parto prematuro espontâneo. Para que a avaliação do risco seja a mais precisa possível, existem vários fatores a ter em consideração, tais como fatores de risco gerais, história clínica obstétrica da gestante e fatores de risco relacionados com a gravidez.

A melhor identificação de gestantes em risco de parto pré-termo para que este possa ser prevenido, bem como a gestão do risco quando o mesmo não pode ser evitado são, portanto, pré-requisitos para reduzir a incidência da prematuridade (KOULLALI *et al.*, 2016).

iii. Consequências da prematuridade para o recém-nascido

Como é de esperar, um bebé nascido com menos de 37 semanas completas de gestação não finalizou o seu desenvolvimento intrauterino.

A principal causa de morbimortalidade destes recém-nascidos é a SDR neonatal (ROBERTS *et al.*, 2017). A incidência da SDR é inversamente proporcional à idade gestacional do bebé. Afeta a grande maioria dos bebés nascidos entre as 22 e as 28 semanas de gestação, 3% dos bebés nascidos entre as 34 e as 36 semanas de gestação e 0,12% dos bebés nascidos a partir das 37 semanas (MCPHERSON, WAMBACH, 2018). Cerca de 42% dos bebés nascidos com menos de 1500 g também sofrem de SDR (ROBERTS *et al.*, 2017). Esta síndrome é definida como uma insuficiência respiratória e resulta principalmente da deficiente produção e secreção de surfactante pelo pulmão fetal. Uma vez que a produção de surfactante começa aproximadamente na 25ª semana de gestação e aumenta progressivamente até à 35ª semana, os bebés nascidos pré-termo apresentam um défice qualitativo e quantitativo em surfactante pulmonar. A produção ou secreção insuficiente de surfactante resulta no aumento da tensão superficial alveolar e consequentemente em atelectasia (colapso dos alvéolos). Com as trocas gasosas comprometidas, o bebé pode desenvolver insuficiência respiratória (MCPHERSON, WAMBACH, 2018; ROBERTS *et al.*, 2017).

O parto prematuro também pode resultar num excesso de líquido pulmonar. A incapacidade de remover este líquido após o nascimento pode resultar em edema pulmonar, o que exacerba ainda mais a dificuldade respiratória (MCPHERSON, WAMBACH, 2018). A incompleta evolução das estruturas pulmonares face ao nascimento precoce também é um fator agravante para o desenvolvimento da SDR neonatal (ROBERTS *et al.*, 2017).

Clinicamente, os bebés com SDR apresentam: taquipneia, gemido, tiragem intercostal ou subcostal, cianose e alargamento nasal (MCPHERSON, WAMBACH, 2018).

Relativamente à predisposição, o sexo masculino e a raça caucasiana estão associados a maior risco de vir a desenvolver SDR. Dados de estudos em animais sugerem que a diferença entre o sexo pode ser devido à inibição pelos androgénios da produção de surfactante nos machos e à aceleração da maturação pulmonar e da produção de surfactante pelos estrogénios nas fêmeas. Embora o mecanismo subjacente à disparidade entre raças não tenha sido elucidado, sabe-se que os fatores genéticos contribuem para o desenvolvimento e severidade da SDR (CAREY *et al.*, 2007; SHEN *et al.*, 2016).

Pneumotórax, pneumomediastino, canal arterial hemodinamicamente significativo, hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular (HIV) e displasia broncopulmonar (DBP) são as principais consequências da SDR neonatal (MCPHERSON, WAMBACH, 2018).

Apesar da SDR ter o maior impacto na morbimortalidade neonatal, existem outras patologias que afetam estes bebés a curto e a longo prazo. É o caso da enterocolite necrosante (ECN), sépsis e patologias neurológicas (leucomalácia periventricular, convulsões, paralisia cerebral e encefalopatia hipóxico-isquémica) (VOGEL *et al.*, 2018). O nascimento prematuro tem sido associado a piores resultados no desenvolvimento neurológico, taxas mais altas de internamentos hospitalares e dificuldades comportamentais, socioemocionais e de aprendizagem na infância (VOGEL *et al.*, 2018).

IV. Terapêutica pré-natal com glucocorticoides

Os glucocorticoides sintéticos são prescritos a grávidas em risco de parto prematuro com objetivo de diminuir a morbimortalidade associada à prematuridade (PEFFER *et al.*, 2015).

A base para a terapêutica pré-natal com glucocorticoides assenta no facto de que os bebés nascidos prematuramente não têm uma exposição fetal aos glucocorticoides endógenos adequada para a maturação dos órgãos (CARSON *et al.*, 2016). Assim, o objetivo da administração de glucocorticoides sintéticos é mimetizar o aumento dos glucocorticoides endógenos que ocorre naturalmente na fase final da gestação e que visa a maturação dos órgãos e a preparação do feto para a vida pós-natal (THEVATHASAN, SAID, 2020).

A nível pulmonar, os glucocorticoides estimulam o desenvolvimento dos pneumócitos tipo I e tipo II. Os pneumócitos tipo II começam a produzir surfactante pulmonar a partir das 24 semanas de gestação, quando se inicia a fase sacular do desenvolvimento pulmonar. É nesta fase que a administração de glucocorticoides tem a clara capacidade de induzir o aumento da produção de surfactante pelos pneumócitos (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018; LEWIN, HURTT, 2017). Os glucocorticoides sintéticos também têm outros efeitos no feto, que mimetizam o cortisol e que estão associados à depuração do líquido pulmonar, como a indução dos recetores β -adrenérgicos pulmonares. Os glucocorticoides induzem ainda as enzimas antioxidantes do pulmão, aumentam a *compliance* pulmonar, bem como o volume pulmonar máximo (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018; LEE, GUINN, 2018).

Os benefícios extrapulmonares da terapêutica, incluindo a diminuição da HIV e da ECN, derivam do efeito favorável na morbidade respiratória, bem como do efeito direto da maturação em outros tecidos fetais (THEVATHASAN, SAID, 2020).

Os glucocorticoides sintéticos mais utilizados na terapêutica pré-natal são a betametasona e a dexametasona. Estes fármacos são compostos fluorados com uma estrutura

molecular análoga, cujo núcleo apenas difere na orientação do grupo metilo na posição 16 (Figura 2).



Figura 2. Glucocorticoides sintéticos utilizados na terapêutica da maturação fetal (Kemp *et al.*, 2016). Imagem adaptada.

A dose total recomendada na terapêutica pré-natal, tanto de betametasona como de dexametasona corresponde a 24 mg. Um ciclo completo de betametasona inclui duas injeções intramusculares de 12 mg, administradas com um intervalo de 24 horas. A preparação injetável é constituída por fosfato e acetato de betametasona, na proporção 1:1. O uso desta combinação permite atingir rapidamente um pico de betametasona devido à rápida desfosforilação do grupo fosfato, associada a uma longa duração de ação promovida pela lenta desacetilação do acetato microparticulado. A dexametasona é geralmente prescrita na forma de fosfato sódico. Um ciclo completo de dexametasona corresponde a quatro injeções intramusculares de 6 mg, com um intervalo de 12 horas entre cada administração (KEMP *et al.*, 2016).

As propriedades farmacocinéticas materno-fetais da betametasona e da dexametasona são semelhantes. Contrariamente aos glucocorticoides endógenos, estas moléculas apenas têm afinidade para o RG, não exercendo atividade através do RM. A afinidade para o RG da betametasona e da dexametasona é, respetivamente, 5,4 e 7,1 vezes maior que a do cortisol para o mesmo recetor. Não só estes fármacos são 25 vezes mais potentes que o cortisol como, após a sua administração, atravessam rapidamente a placenta, uma vez que não são metabolizadas pela 11 β -HSD2 (CARSON *et al.*, 2016; KEMP *et al.*, 2016; THEVATHASAN, SAID, 2020).

As investigações do potencial terapêutico dos glucocorticoides na maturação fetal foram impulsionadas pela descoberta de Liggins em 1969 que, ao examinar o impacto dos glucocorticoides em cordeiros nascidos prematuramente, verificou um efeito benéfico no desenvolvimento pulmonar destes animais (LIGGINS, 1969).

Posteriormente, em 1972, Liggins e Howie realizaram aquele que viria a ser o ECR impulsionador da terapêutica pré-natal com glucocorticoides, amplamente utilizada nos dias

de hoje. Os resultados deste ECR corroboraram os realizados previamente em cordeiros, suportando a teoria de que a administração de glucocorticoides sintéticos acelera a maturação pulmonar fetal. No que refere à SDR, obtiveram-se os seguintes resultados: 4,7% de ocorrência no grupo tratado com betametasona comparativamente a 6,9% no grupo de controlo, entre as 32 e as 37 semanas de gestação e 11,8% de ocorrência no grupo tratado comparativamente a 69,6% no grupo controlo, entre as 26 e as 32 semanas de gestação.

A taxa de mortalidade neonatal situou-se nos 15,0% para o grupo controlo e nos 3,2% para o grupo tratado. A terapêutica apenas pareceu ter efeitos benéficos significativos em bebés nascidos entre as 26 e as 32 semanas de gestação e se administrada pelo menos 24 horas antes do nascimento. Para este estudo, o grupo de teste recebeu uma injeção intramuscular composta por uma mistura de 1:1 de fosfato e acetato de betametasona (LIGGINS, HOWIE, 1972).

Após este estudo, vários ensaios clínicos foram realizados com o objetivo de determinar os prós e os contras da terapêutica pré-natal com glucocorticoides (ROBERTS *et al.*, 2017).

Em 1995, foi publicada uma meta-análise dos estudos realizados até então (CROWLEY, 1995). Esta análise mostrou que os bebés nascidos num intervalo de 24 horas a 7 dias após a administração de glucocorticoides sintéticos tinham um benefício mais marcado na redução da SDR (OR=0,35; 95% IC 0,26-0,46) do que os bebés nascidos fora deste espaço temporal. A redução da morbilidade respiratória tem um efeito “dominó” nas outras formas de morbilidade neonatal que hoje em dia se sabem ser complicações da SDR, como a HIV. Os resultados também foram favoráveis na diminuição da ECN. Porém, não foi verificado benefício na incidência do canal arterial e da DBP (CROWLEY, 1995). Relativamente aos efeitos a longo prazo da terapêutica com glucocorticoides, apenas um estudo realizou o *follow-up* das crianças até aos 12 anos de idade. Os resultados desse estudo não mostraram alterações no crescimento físico e no desenvolvimento destas crianças. No entanto, a autora deixou clara a necessidade de futuramente se realizarem estudos que acompanhem as crianças durante mais tempo (CROWLEY, 1995).

Face a estas evidências, nesse mesmo ano, o Instituto Nacional da Saúde americano realizou uma conferência que teve como objetivo analisar as evidências disponíveis sobre a segurança e eficácia desta terapêutica. Este consenso concluiu que a terapêutica pré-natal com glucocorticoides reduz a mortalidade neonatal associada ao parto pré-termo bem como algumas das complicações dos bebés que sobrevivem. Assim, foram feitas recomendações a favor da utilização da terapêutica glucocorticoide pré-natal a gestantes entre as 24 e as 34 semanas de gestação (GILSTRAP *et al.*, 1995). Desde a publicação destas recomendações, o

uso de glucocorticoides na terapêutica pré-natal aumentou drasticamente (GYAMFI-BANNERMAN *et al.*, 2016).

As recomendações mais recentes da OMS, do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG), da Ata Obstétrica e Ginecológica Portuguesa (AOGP) e da Federação Internacional de Ginecologia e Obstétrica (FIGO) estão descritas de forma sucinta na Tabela I.

De um modo geral, cada diretriz organiza as suas orientações de acordo com os seguintes pontos:

- **Idade gestacional**

A idade gestacional do bebé é determinante para uma relação benefício/risco que suporte a administração pré-natal de glucocorticoides sintéticos. Neste sentido, estão definidos três principais intervalos relativos à semana gestacional em que a terapêutica é iniciada, que têm por base a elevada probabilidade do parto vir a acontecer nos sete dias subsequentes ao início do tratamento (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018).

De acordo com a OMS, para a contagem da idade gestacional, o primeiro dia do último período menstrual é contabilizado como o dia 0 (da semana 0), a 1ª semana de gestação começa no dia 7 (semana 1⁺⁰) e acaba no dia 13 (semana 1⁺⁶). A maioria das diretrizes segue este modelo de representação das semanas gestacionais (AREIA *et al.*, 2018; BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016; RENZO *et al.*, 2019).

Limite de viabilidade

Os bebés nascidos até às 23⁺⁶ semanas de gestação apresentam maior taxa de morbimortalidade e representam mais de 40% das mortes neonatais (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018).

O limite de viabilidade fetal varia consoante a capacidade da instituição de saúde em responder às necessidades de um bebé extremamente prematuro. No entanto, é importante referir que mesmo em instalações com recursos adequados, a probabilidade de sobrevivência sem sequelas é baixa (RENZO *et al.*, 2019).

As diretrizes recomendam a administração de glucocorticoides até as 23⁺⁶ semanas de gestação, se houver risco do parto ocorrer nos sete dias que seguem à administração, desde que a família esteja devidamente informada do mau desfecho neonatal associado a esta idade gestacional. Os pais devem ser informados que os glucocorticoides, ao aumentarem a probabilidade de sobrevivência, aumentam ao mesmo tempo o risco de morbilidades. A

decisão deve ser tomada caso a caso por um grupo multidisciplinar que envolva pelo menos um obstetra/neonatalogista e sempre tendo em conta os desejos e expectativas da família. Além disso, caso o parto não ocorra dentro de sete dias após o ciclo de tratamento, é importante ter em consideração que pode vir a ser necessário repetir a administração mais tarde. (LEE, GUINN, 2018; AREIA *et al.*, 2018; BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; RENZO *et al.*, 2019; THEVATHASAN, SAID, 2020).

Em 2016, foi publicada uma meta-análise que incluiu estudos observacionais realizados a partir de 1990, cuja intervenção foi a administração de um único ciclo de glucocorticoides antes das 24 semanas de gestação. O principal *outcome* da análise foi a mortalidade neonatal até à alta hospitalar, pois corresponde ao período em que a maioria das mortes ocorre e em que é possível um *follow-up* mais robusto. Os *outcomes* secundários corresponderam às principais morbidades do parto prematuro (RDS, HIV severa, ECN, etc.). Foi demonstrada uma redução da mortalidade neonatal no grupo tratado com glucocorticoides (58,1% comparado com 71,8% nos não tratados, OR=0,48; 95% IC 0,38-0,61). Relativamente aos *outcomes* secundários, não se verificaram diferenças significativas entre os grupos. A partir dos resultados obtidos, os autores concluíram que a terapêutica glucocorticoide pode ser eficaz na redução da mortalidade em neonatos nascidos antes das 24 semanas de gestação (PARK, ISAYAMA, MCDONALD, 2016).

Um estudo observacional prospetivo realizado posteriormente a esta meta-análise corroborara estes resultados, favorecendo a utilização de glucocorticoides sintéticos neste período gestacional (TRAVERS *et al.*, 2017).

Até à data, não foram publicados ECR uma vez que a sua realização não é considerada uma prática ética, devido à elevada taxa de mortalidade neste grupo de prematuros. Assim, os dados relativos à eficácia e segurança da terapêutica glucocorticoide nesta idade gestacional são limitados, resumindo-se a estudos observacionais e a estudos laboratoriais em culturas celulares (BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; THEVATHASAN, SAID, 2020).

24 a 33⁺⁶ semanas de gestação

O uso pré-natal de glucocorticoides para prevenção de morbimortalidade durante estas semanas de gestação está bem estabelecido e existe uma forte recomendação do seu uso em diretrizes por todo o mundo. Vários ECR foram realizados com o objetivo de determinar a relação benefício/risco da administração de glucocorticoides a grávidas durante estas semanas (THEVATHASAN, SAID, 2020).

Com o objetivo de avaliar os efeitos da terapêutica glucocorticoide na prevenção da mortalidade e das complicações associadas à prematuridade, foi publicada em 2017 uma meta-análise que incluiu 30 ECR. Para um ciclo único de glucocorticoides, sem distinção entre betametasona e dexametasona, os resultados apontam: redução significativa da morte neonatal (RR=0,78; 95% IC 0,63-0,95; 11 estudos, 6250 bebês); da SDR (RR=0,69; 95% IC 0,61-0,79; 19 estudos, 6818 bebês), da SDR moderada a severa (RR=0,60; 95% IC 0,44-0,83; 3 estudos, 1259 bebês) e da HIV (RR=0,50; 95% IC 0,33-0,76; 9 estudos, 5216 bebês).

Os autores concluíram que a evidência desta meta-análise suporta a continuidade do uso de um ciclo único de glucocorticoides nesta fase gestacional (ROBERTS *et al.*, 2017).

34 a 36⁺⁶ semanas de gestação

O risco de patologias associadas ao parto prematuro tardio, isto é, ocorrido entre as 34 e as 36⁺⁶ semanas de gestação é relativamente baixo. No entanto, uma vez que é neste período que a maioria dos nascimentos prematuros acontece, a morbidade atribuída a esta idade gestacional é significativa e não pode ser ignorada (WYNNE *et al.*, 2020).

Em 2016, foi publicado o artigo referente a um ECR que envolveu 2831 grávidas em risco de parto prematuro tardio. Este estudo teve como principal objetivo descobrir se a administração de betametasona a estas grávidas diminui tanto as complicações respiratórias como outras complicações neonatais. O tratamento no grupo teste consistiu em 2 injeções de 12 mg de betametasona (razão 1:1 de fosfato de betametasona e sulfato de betametasona) dadas com 24h de intervalo. No grupo tratado com betametasona, os benefícios da terapêutica refletiram-se principalmente na diminuição da necessidade de suporte respiratório (11,6% vs 14,4% do grupo controlo, RR=0,80; 95% IC 0,66-0,97) e na diminuição de complicações respiratórias severas (8,1% vs 12,1%; RR=0,67; 95% IC 0,53-0,84). Também as taxas de taquipneia transitória do recém-nascido, de DBP e da necessidade de terapêutica surfactante diminuíram no grupo tratado. No entanto, foi notado um aumento da taxa de hipoglicémia (24% vs 15%, RR=1,60; 95% IC 1,37-1,87), sem adversidades significativas notificadas (GYAMFI-BANNERMAN *et al.*, 2016).

Assim, face a estes resultados, juntamente com meta-análises publicadas previamente, as diretrizes começaram a recomendar a administração de um ciclo nestas semanas, desde que não tenha sido realizado nenhum ciclo prévio. Dada a falta de estudos que mostrem a existência ou não de efeitos a longo prazo nesta idade gestacional, as recomendações pedem uma seleção cuidadosa das mulheres que vão receber esta terapêutica, para minimizar a exposição desnecessária e otimizar o efeito benéfico desta intervenção. Além disso, é

importante que a instituição de saúde tenha protocolos adequados de monitorização do recém-nascido (AREIA *et al.*, 2018; BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017).

- **Populações especiais**

- Gestação múltipla

Até hoje, não foram realizados estudos com uma amostra suficientemente grande ou ECR que avaliassem o benefício terapêutico da administração de glucocorticoides em gestações múltiplas. No entanto, com base nos benefícios reportados em estudos realizados em grávidas com um único feto, bem como nos dados limitados de estudos em gestações gemelares, as diretrizes recomendam, a menos que exista alguma contraindicação, o mesmo esquema terapêutico utilizado na gravidez de feto único. Deste modo, um ciclo único de glucocorticoides é recomendado entre as 24 e as 33⁺⁶, se houver risco de parto prematuro nos sete dias seguintes. Este intervalo pode ser estendido até às 23 semanas de gestação, em caso de risco de parto prematuro nos sete dias seguintes, sob as condições já abordadas na secção “Período de viabilidade” (AREIA *et al.*, 2018; BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; RENZO *et al.*, 2019).

- Rutura prematura das membranas pré-termo (RPMPT)

A terapêutica glucocorticoide pré-natal é recomendada em mulheres com RPMPT. Resultados de estudos mostram que o uso de glucocorticoides após RPMPT continua a ser eficaz na redução da mortalidade e morbidade neonatal, sem associação com o aumento do risco de infeção materna ou fetal e independentemente da idade gestacional. O esquema terapêutico é igual ao utilizado em gravidezes sem RPMPT. Contudo, não existe evidência suficiente para fazer uma recomendação a favor ou contra a administração de um ciclo de resgate nesta população de mulheres (AREIA *et al.*, 2018; BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; RENZO *et al.*, 2019).

- Diabetes *mellitus* e diabetes gestacional

A diabetes não é uma contraindicação para o tratamento glucocorticoide. Está recomendado o mesmo esquema, nas mesmas idades gestacionais e, adicionalmente, uma monitorização da glicémia reforçada com ajuste da terapêutica hipoglicemiante, se necessário (AREIA *et al.*, 2018; RENZO *et al.*, 2019).

- **Ciclo de resgate**

O termo “ciclo de resgate” refere-se a um ciclo de glucocorticoides (betametasona ou dexametasona) administrado a grávidas que receberam previamente um ciclo completo, mas cujo parto não ocorreu nos sete dias após essa administração (SKOLL *et al.*, 2018)

Foi demonstrado que a administração de um ciclo de resgate diminui o risco de SDR e de complicações neonatais combinadas, sem evidência de efeitos adversos a curto-prazo. No entanto, a taxa de mortalidade, a incidência de doença respiratória grave ou crônica e de HIV permanecem inalteradas. As recomendações para o ciclo de resgate não são totalmente consensuais, como se pode analisar na Tabela 1. Apesar disso, todas as diretrizes referidas apenas recomendam a repetição do ciclo antes das 34 semanas de gestação, dada a evidência de que o efeito benéfico começa a diminuir significativamente após essa idade gestacional (AREIA *et al.*, 2018; BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; RENZO *et al.*, 2019).

- **Escolha do glucocorticoide**

Não existe evidência suficiente sobre a escolha do glucocorticoide para que possa ser feita uma recomendação de um sobre o outro. No entanto, a betametasona acaba por ser o glucocorticoide mais utilizado pela vantagem de serem necessárias menos administrações intramusculares (AREIA *et al.*, 2018; BORDERS, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; RENZO *et al.*, 2019).

- **Precauções especiais**

Devem ser tomadas precauções especiais em casos de suspeita de corioamnionite, de infecção materna grave (nomeadamente tuberculose) e de imunossupressão materna. Dado que os glucocorticoides têm um efeito anti-inflamatório e imunossupressor potente, casos de infecção ou imunossupressão materna devem ser ponderados com o médico especialista para que seja feita uma avaliação do benefício e do risco da terapêutica (AREIA *et al.*, 2018).

Tabela 1. Recomendações de diferentes diretrizes: Terapêutica pré-natal com glucocorticoides para a maturação pulmonar fetal.

	FIGO	AOGP	ACOG	OMS
Título	Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation	Corticoterapia para maturação pulmonar fetal	Antenatal Corticosteroid Therapy for Fetal Maturation	WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes
Ano de publicação	2019	2018	2017	2015
GC utilizado	Betametasona ou Dexametasona	Betametasona ou Dexametasona	Betametasona ou Dexametasona	Betametasona ou Dexametasona
Esquema terapêutico	2 doses de 12 mg (IM) de BET, a cada 24h OU 4 doses de 6 mg (IM) de DEX a cada 12h	2 doses de 12 mg (IM) de BET, a cada 24h OU 4 doses de 6 mg (IM) de DEX a cada 12h	2 doses de 12 mg (IM) de BET, a cada 24h OU 4 doses de 6 mg (IM) de DEX a cada 12h	2 doses de 12 mg (IM) de BET, a cada 24h OU 4 doses de 6 mg (IM) de DEX a cada 12h
Idade gestacional	24 a 34 SG a todas as mulheres em risco de PPT nos próximos 7 dias, incluindo gestação múltipla; <24 SG segundo decisão familiar; 34 a 36 ⁺⁶ se risco PPT nos próximos 7 dias e que não tenham recebido previamente nenhum ciclo de tratamento.	24 a 33 ⁺⁶ SG, independentemente da integridade das membranas amnióticas ou do número de fetos, se risco de PPT nos 7 dias seguintes; 23 a 23 ⁺⁶ SG, segundo decisão familiar; 34 a 36 ⁺⁶ semanas em mulheres com risco de PPT tardio, desde que não tenham realizado ciclo prévio.	24 a 33 ⁺⁶ SG se risco PPT nos próximos 7 dias, incluindo mulheres com rutura de membranas e gestação múltipla; 23 SG a 23 ⁺⁶ se risco PPT nos próximos 7 dias, segundo decisão familiar; 34 a 36 ⁺⁶ se risco PPT nos próximos 7 dias desde que não tenham recebido um ciclo prévio.	24 a 34 SG se não houver infecção materna e se for possível prestar os cuidados necessários à mãe e ao bebê e não houver risco de infecção intrauterina, independentemente de ser gravidez múltipla ou não
Intervalo de tempo entre o início da terapêutica e o nascimento	Entre as 24h e os 7 dias após a administração da segunda dose (é mais efetivo)	Mais de 24h e até 7 dias após o início da terapêutica (maior benefício)	2 a 7 dias após a dose inicial (é mais efetivo). Deve ser administrada a primeira dose mesmo que perante a situação clínica seja improvável administrar a segunda	Entre as 24h e os 7 dias após o início da terapêutica
Ciclo de resgate	Um único ciclo de resgate antes das 34 ^{0/7} SG se risco de PPT nos próximos 7 dias e se tiverem passado entre 7 a 14 dias desde o primeiro ciclo de glucocorticoides	Um único ciclo de resgate se: grávida com menos de 34 SG, que mantém risco de PPT nos 7 dias seguintes e cujo primeiro ciclo de corticoterapia foi administrado há mais de 14 dias	Um único ciclo de resgate antes das 34 ^{0/7} SG se risco de PPT nos próximos 7 dias e se tiverem passado mais de 14 dias desde o primeiro ciclo de glucocorticoides	Um único ciclo de resgate quando o parto não ocorre dentro dos 7 dias após a dose inicial e se há risco elevado de PPT nos próximos 7 dias, entre as 24 e as 34 SG

Legenda: BET – Betametasona; DEX – Dexametasona; IM – Intramuscular; PPT – Parto pré-termo; SG – Semana de gestação

V. Exposição aos glucocorticoides e neurodesenvolvimento: efeitos adversos a longo-prazo

O ambiente intrauterino tem um impacto fundamental desde a formação do embrião e durante o desenvolvimento do feto, perdurando até muito depois do nascimento do bebê (MCGOWAN, MATTHEWS, 2018). O conceito da programação fetal defende que fatores que condicionem o normal crescimento e desenvolvimento fetal podem estar na origem de alterações a longo-prazo. Tais alterações estão associadas a um risco acrescido de vir a desenvolver patologias crônicas, nomeadamente disfunções cognitivas e comportamentais, bem como irregularidades cardiovasculares e metabólicas (AGNEW *et al.*, 2018; REYNOLDS, 2016).

Durante o desenvolvimento fetal, os glucocorticoides endógenos desempenham funções relevantes ao nível do cérebro e são necessários para o normal crescimento e maturação do córtex cerebral e do hipocampo (ADHYA *et al.*, 2018). Atuam na maturação dos neurónios, modulam o crescimento tanto dos axónios como das dendrites, modulam a sinaptogénese e a sobrevivência neuronal (ILG *et al.*, 2018; SAVOY *et al.*, 2016). Até ao início da produção de cortisol pelas glândulas suprarrenais do feto a partir da 28^a semana de gestação, este provém essencialmente do metabolismo materno, regulado pelo eixo HHS materno e materno-placentário (Figura 1). Apesar da sua contínua secreção, apenas concentrações fisiológicas de glucocorticoides atingem o feto (AGNEW *et al.*, 2018; ALCÁNTARA-ALONSO *et al.*, 2017; MORSI *et al.*, 2018).

A 11 β -HSD2, além de expressa na placenta, também está amplamente presente no cérebro fetal (contrariamente ao cérebro de um adulto) e participa ativamente na proteção do mesmo contra a exposição excessiva de glucocorticoides endógenos. Contudo, tanto a betametasona como a dexametasona não são inativadas por esta enzima, passando livremente pela placenta e pelo cérebro fetal. Após efetuada a terapêutica glucocorticoide para prevenção da morbimortalidade do parto pré-termo, o cérebro do feto em desenvolvimento, que expressa altos níveis de RG, encontra-se suscetível à elevada concentração destes fármacos e, consequentemente, aos seus potenciais efeitos nocivos (HAMADA, MATTHEWS, 2019; THEVATHASAN, SAID, 2020). As principais estruturas cerebrais que expressam RG, como o hipotálamo, a amígdala e o hipocampo estão implicadas na cognição e na emoção (SAVOY *et al.*, 2016).

A partir da 34^a semana de gestação até ao termo, o cérebro fetal cresce 35%, o volume cortical aumenta 50% e o cerebelo desenvolve-se cerca de 25%. Assim, acredita-se que as consequências para o desenvolvimento cerebral podem ser mais acentuadas quando a

exposição aos glucocorticoides sintéticos é realizada durante este período (LEE, GUINN, 2018).

Atualmente, sabe-se que a sobre-exposição aos glucocorticoides é um fator de risco para o desenvolvimento pré-natal, com efeitos duradouros, que incluem desregulação do eixo HHS, alteração do desenvolvimento estrutural do cérebro, bem como problemas afetivos e comportamentais em períodos posteriores da vida (ILG *et al.*, 2018).

Estudos em animais revelaram que a exposição pré-natal aos glucocorticoides sintéticos perturba o desenvolvimento cerebral em regiões-alvo dos RG, como o córtex pré-frontal, o córtex cingulado anterior e o hipocampo (ILG *et al.*, 2018). O córtex cingulado anterior é uma área com um papel crucial na regulação do *stress* e das emoções. Um estudo realizado em seres humanos, publicado em 2013, mostrou, através de imagens cerebrais obtidas por ressonância magnética, que a exposição a um único ciclo de betametasona está associada a reduções na espessura cortical em idades entre os 6 e os 10 anos. Os autores concluíram ainda que a menor espessura do córtex cingulado anterior pode estar relacionada com o desenvolvimento de transtornos afetivos, particularmente depressão, ansiedade e bipolaridade (DAVIS *et al.*, 2013).

Na rede frontoparietal, alterações na espessura cortical e no volume da matéria cinzenta estão implicadas na inteligência. Os RG estão amplamente expressos na estrutura frontoparietal do cérebro e, como tal, seria de esperar uma alteração da função cognitiva em crianças expostas aos glucocorticoides sintéticos (ALEXANDER *et al.*, 2016). De forma a clarificar se os glucocorticoides têm um efeito negativo nas capacidades cognitivas, Alexander *et al.* (2016) publicaram um artigo sobre o assunto. Foram estruturados três grupos distintos: crianças nascidas de uma gravidez patológica e que receberam glucocorticoides (PP/GC); crianças nascidas de uma gravidez patológica, mas que não receberam glucocorticoides (PP/nãoGC); crianças nascidas de uma gravidez sem complicações e sem hospitalização antes do parto (controlo). Os grupos apenas incluíram crianças nascidas a termo. Foi demonstrado que as crianças dos grupos PP/GC e PP/nãoGC tinham um QI mais baixo que as crianças do grupo controlo; porém, a diferença entre o primeiro e segundo grupo não foi significativa (Tabela 2). Esta descoberta difere daquilo que foi reportado noutros estudos, mostrando que os efeitos prejudiciais no desenvolvimento cerebral provêm mais da ameaça do parto prematuro do que propriamente da intervenção com glucocorticoides sintéticos. Os investigadores constataram ainda uma maior suscetibilidade do sexo masculino a resultados cognitivos desfavoráveis na sequência de uma gravidez de risco, comparativamente ao sexo feminino (ALEXANDER *et al.*, 2016).

Com as mesmas crianças que participaram na investigação suprarreferida, Ilg *et al.* (2018) pretenderam averiguar o papel dos glucocorticoides sintéticos no desenvolvimento funcional da rede frontoparietal. Os resultados mostraram que a exposição pré-natal aos glucocorticoides é responsável por alterações em regiões da rede frontoparietal, levando à menor ativação do córtex cingulado, do giro frontal médio, da área motora suplementar e do *precuneus* (lobo parietal). A partir destes efeitos observados por tarefas, encefalogramas e técnica de potencial relacionado a evento, os autores concluíram que a exposição pré-natal aos glucocorticoides afeta o desenvolvimento cerebral (Tabela 2) (ILG *et al.*, 2018).

Até ao momento, as investigações realizadas, nomeadamente em modelos animais, permitiram descobrir o papel dos glucocorticoides no tecido cerebral. Contudo, os mecanismos moleculares e celulares através dos quais os glucocorticoides induzem alterações comportamentais não estão completamente compreendidos (ADHYA *et al.*, 2018).

A exposição pré-natal aos glucocorticoides sintéticos mostrou influenciar o eixo HHS e os comportamentos relacionados com o *stress* em vários modelos animais (primatas, ovelhas, porquinhos da Índia, ratos e murganhos), nomeadamente aumento da reatividade do eixo a novos ambientes, mas sem alterações nos níveis basais de cortisol (MATTHEWS, MCGOWAN, 2019).

A regulação da resposta ao *stress* também é influenciada pelo córtex pré-frontal, dado que esta região está envolvida na diminuição da reatividade do eixo HHS. Desta região são projetados eferentes glutamatérgicos até ao prosencéfalo que, por sua vez, projeta eferentes GABAérgicos até ao PVN, o que faz diminuir a reatividade do eixo HHS, i.e., menor aumento dos níveis de cortisol face a um estímulo gerador de *stress* (MCKLVEEN, MYERS, HERMAN, 2015; PEFFER *et al.*, 2015). Os RG são abundantemente expressos no córtex pré-frontal e a exposição fetal a elevadas concentrações de glucocorticoides está associada a alterações que podem durar até à idade adulta. Por exemplo, estudos realizados em macacos mostraram que a exposição fetal destes animais à dexametasona altera a expressão de genes no córtex pré-frontal relacionados com a hiperatividade e défice de atenção (CONSTANTINOF *et al.*, 2019).

Ainda com a mesma população de descendentes, Ilg *et al.*, (2019) investigaram longitudinalmente se a terapêutica glucocorticoide promove desregulações no eixo HHS e aumenta consequentemente o risco para psicopatologias relacionadas com o *stress*. Para isso avaliaram a reatividade do eixo HHS durante a infância (6 a 11 anos) e adolescência (14 a 18) destas crianças. O grupo teste (PP/GC) mostrou um aumento significativo dos níveis de cortisol em resposta a um estímulo psicossocial stressante, quer durante a infância (32,7%), quer durante a adolescência (41,1%) (Tabela 2). Uma análise de correlação entre os resultados obtidos durante as duas fases do estudo apontou para efeitos na regulação da resposta ao

stress resultantes da administração de glucocorticoides que podem perdurar, pelo menos, até ao final da adolescência (ILG *et al.*, 2019).

Os mecanismos subjacentes à programação fetal do eixo HHS em crianças expostas à terapêutica pré-natal com glucocorticoides ainda não são totalmente compreendidos. O RG está amplamente distribuído nas regiões cerebrais implicadas na regulação do eixo HHS, particularmente no hipocampo. A administração pré-natal de glucocorticoides levou a uma deficiência irreversível nos neurónios do hipocampo de primatas e atenuou a expressão de RG no hipocampo de roedores. Dado o papel significativo da sinalização dos RG na regulação da resposta ao *stress* (através do mecanismo de *feedback* negativo), estas alterações no neurodesenvolvimento podem contribuir para um eixo HHS mais reativo (ILG *et al.*, 2019).

Atualmente, sabe-se que o eixo HHS está envolvido na neurobiologia dos transtornos do humor, como a depressão e a ansiedade. Muitas das pessoas que sofrem destas patologias apresentam desregulações no eixo HHS (DAVIS *et al.*, 2013; MCEWEN *et al.*, 2015).

Os RG estão amplamente distribuídos pelo hipotálamo. Por sua vez, a exposição excessiva aos glucocorticoides durante fases cruciais do neurodesenvolvimento tem demonstrado exercer um efeito negativo na regulação do eixo HHS (MOISIADIS, MATTHEWS, 2014).

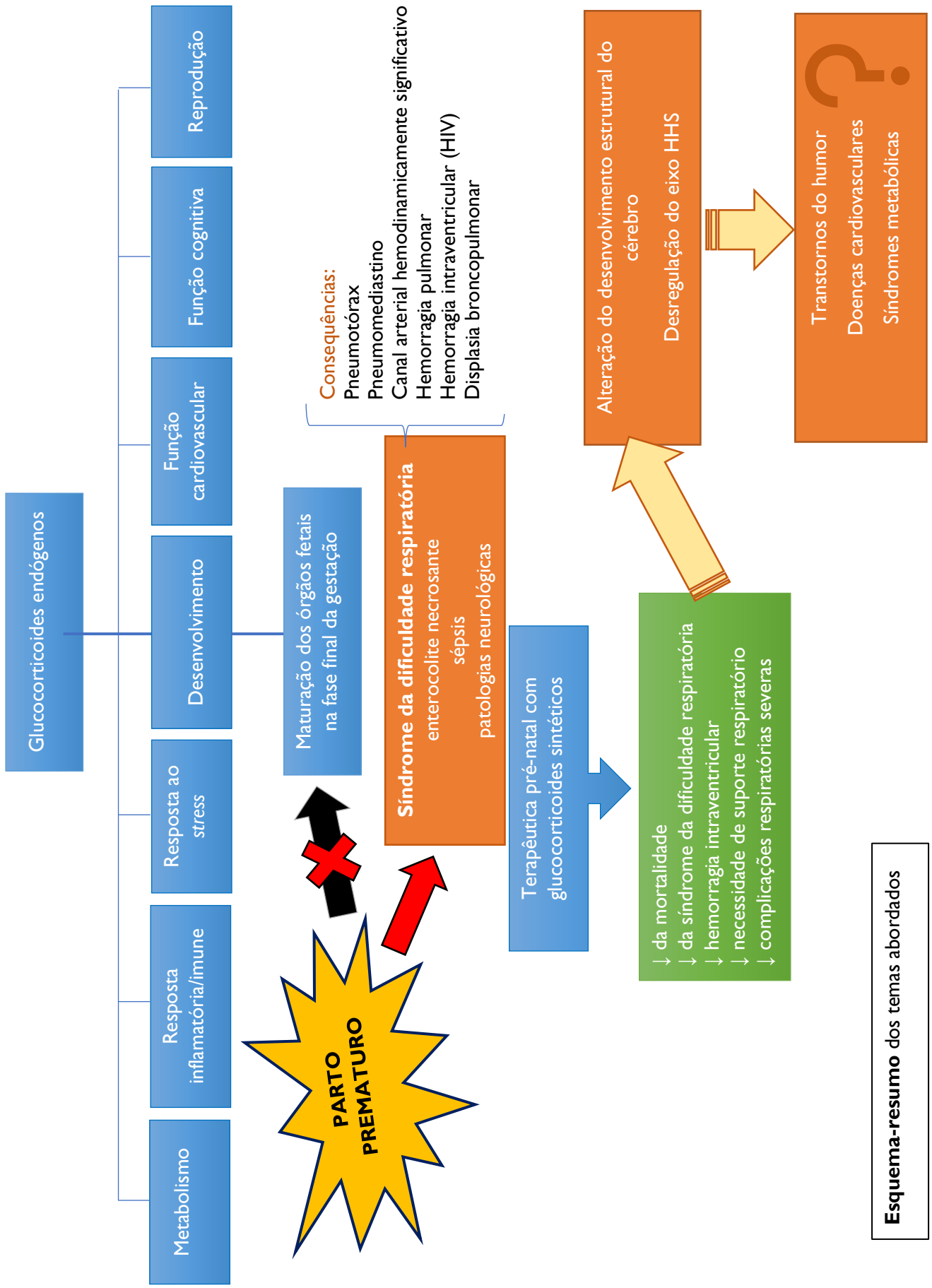
Savoy *et al.* (2016) compararam a taxa de sintomas psiquiátricos e de patologias do foro psicológico entre bebés com peso à nascença extremamente baixo sujeitos a terapêutica com betametasona, bebés com peso à nascença extremamente baixo não sujeitos a terapêutica e bebés com peso normal à nascença (grupo controlo). Os adultos entre os 22 e os 26 anos que foram expostos à terapêutica manifestaram maiores níveis de ansiedade e depressão relativamente aos adultos que não foram expostos. Os sintomas mantiveram-se entre os 29 e os 36 anos. Estes resultados sugerem uma conexão entre a exposição fetal aos glucocorticoides sintéticos e o desenvolvimento de patologias relacionadas com o humor (SAVOY *et al.*, 2016).

Além da regulação dos sistemas neurológicos, o eixo HHS desempenha um papel relevante na regulação dos sistemas cardiovascular e metabólico. Disfunções neste eixo estão associadas a síndromes metabólicas como diabetes *mellitus* tipo 2, obesidade e doenças cardiovasculares. O efeito dos glucocorticoides na programação fetal do eixo HHS tem sido relacionado com o desenvolvimento destas patologias na idade adulta (MOISIADIS, MATTHEWS, 2014). No entanto, esta associação ainda carece de investigação em seres humanos, nomeadamente através de estudos de *follow-up* que perdurem além da infância e adolescência (MOISIADIS, MATTHEWS, 2014).

Tabela 2. Efeitos ao nível da estrutura cerebral e psicopatologia em bebés humanos submetidos a terapêutica com glucocorticoides.

Autores e ano de publicação	População do estudo	Tipo de GC e n° de ciclos	Idade gestacional ao nascimento	Idade gestacional aquando da terapêutica	Idade do Follow-up	Resultados
Melamed et al., 2019	529 205	I ciclo, BET ou DEX	≥37 SG	<34 SG	Até 5 anos	↑ suspeita de doença neurocognitiva (p<0,001) ↑ n° de testes audiovisuais (p<0,001)
Wolford et al., 2019	2640	I ciclo, BET	C=40; E=36 SG (média)	≈32	6 a 10 anos	↑ distúrbios emocionais e comportamentais (p<0,001) ↑ distúrbios psicológicos (p<0,001)
Ilg et al., 2019	44	I ciclo, BET ou DEX	≥37 SG	30 SG	6 a 11 anos e 14 a 18 anos	↑ reatividade do eixo, com [cortisol] maior (p<0,001)
Ilg et al., 2018	52	I ciclo, BET ou DEX	≥37 SG	30 SG	14 a 18 anos	↓ ativação da rede frontoparietal após estímulo
Alexander et al., 2016	222	I ciclo, BET ou DEX	≥37 SG	30 SG	6 a 11 anos	↓ QI em PPT/GC e PP/nãoGC; sem diferença significativa no QI entre PPT/GC PP/nãoGC (p=0,018)
Savoy et al., 2016	142 (22-26) 99 (29-36)	½ ciclo ou I ciclo, BET	C=40 SG; E≈27 SG	Não especificada	22 a 26 anos e 29 a 36 anos	↑ dos níveis de ansiedade e depressão; personalidade mais fechada
Davis et al., 2013	54	I ciclo, BET	>37 SG	24 a 34 SG	6 a 10 anos	↓ da espessura do córtex cingulado anterior

Legenda: C – Controlo; E – Estudo; SG – Semana de gestação; BET – Betametasona; DEX – Dexametasona; QI – quociente de inteligência



VI. Conclusão

A terapêutica pré-natal com glucocorticoides, administrada no âmbito da maturação pulmonar fetal, mostrou-se bastante eficaz desde a sua descoberta. Foi notória a contribuição deste tratamento em bebês prematuros, com destaque na redução da mortalidade neonatal, na diminuição da SDR e na diminuição da HIV (KEMP *et al.*, 2016; ROBERTS *et al.*, 2017).

Todavia, tem-se verificado que muitos trabalhos de investigação relativos à aplicação dos glucocorticoides na maturação fetal obtiveram resultados distintos (BEKSAC *et al.*, 2020).

Apesar do elevado número de estudos realizados, algumas questões permanecem por responder: “Qual o intervalo ótimo entre a administração e o nascimento?”; “Qual o glucocorticoide com melhor perfil farmacoterapêutico?”; “Qual a dose ideal?”; “Quais os efeitos na gravidez múltipla?”; “Quais os efeitos adversos para os prematuros tardios?”; “Quais os efeitos a longo-prazo?” (BEKSAC *et al.*, 2020; ROBERTS *et al.*, 2017).

O crescente número de grávidas e respetivos fetos expostos aos glucocorticoides sintéticos impulsionou a comunidade científica a investigar a segurança destes fármacos nestas condições. Hoje em dia, sabe-se que o ambiente intrauterino tem um papel fulcral no desenvolvimento cerebral e que a exposição, num ser ainda tão frágil, a uma terapêutica tão potente o pode predispor a complicações neurológicas (MCGOWAN, MATTHEWS, 2018).

Os estudos realizados para investigar os efeitos a longo prazo da exposição do feto aos glucocorticoides sintéticos têm sido alvo de resultados inconsistentes. As sequelas associadas ao parto prematuro, independentemente da exposição aos glucocorticoides, a variabilidade dos tempos de latência entre a administração de glucocorticoides e o nascimento, a variabilidade entre a idade gestacional da administração e ainda a diferença entre o número de ciclos administrados têm sido algumas das variáveis responsáveis por resultados tão divergentes (MCGOWAN, MATTHEWS, 2018).

É possível que em bebês nascidos prematuramente, o benefício da administração de glucocorticoides sintéticos compense potenciais efeitos a longo-prazo (MELAMED *et al.*, 2019). No entanto, mais de um terço dos bebês ameaçados de parto pré-termo nascem após as 37 semanas de gestação. Nestes casos, o efeito benéfico da terapêutica é mínimo ou até mesmo ausente e o impacto ao nível do neurodesenvolvimento deixa de estar compensado. O recente alargamento da terapêutica até às 36⁺⁶ semanas de gestação aumentou drasticamente a quantidade de fetos expostos aos glucocorticoides e, conseqüentemente, de fetos expostos que acabam por nascer a termo (MELAMED *et al.*, 2019).

Assim, tendo em conta a dificuldade da previsão do nascimento, a consciência de que esta terapêutica não é isenta de riscos, bem como a evolução das técnicas atuais para a predição do parto, podem ajudar à avaliação do benefício/risco e tomada de decisão por parte da equipa clínica (MELAMED *et al.*, 2019).

As doses terapêuticas de glucocorticoides recomendadas pelas diretrizes atuais não mudaram desde o primeiro ECR realizado há aproximadamente 50 anos atrás. Neste sentido, está a decorrer um estudo que tem como objetivo avaliar qual a eficácia na maturação fetal de uma redução de 50% da dose de betametasona (SCHMITZ *et al.*, 2019).

Em suma, apesar dos efeitos benéficos da terapêutica pré-natal com glucocorticoides se encontrarem bem fundamentados e provados, urge levar a cabo trabalhos de investigação que respondam às questões colocadas e sem respostas até aos dias de hoje.

VII. Bibliografia

ADHYA, D.; ANNUARIO, E.; LANCASTER M. A.; PRINCE, J.; BARON-COHEN, S.; SRIVASTAVA, D. P. - Understanding the role of steroids in typical and atypical brain development: Advantages of using a “brain in a dish” approach. **Journal of Neuroendocrinology**. ISSN 13652826. 30:2 (2018) 1–16. doi: 10.1111/jne.12547.

AGNEW, Emma J.; IVY, Jessica R.; STOCK, Sarah J. and CHAPMAN, Karen E. - Glucocorticoids, antenatal corticosteroid therapy and fetal heart maturation. **J Mol Endocrinol**. 61:1 (2018) 61–73.

ALCÁNTARA-ALONSO, Viridiana; PANETTA, Pamela; DE GORTARI, Patricia and GRAMMATOPOULOS, Dimitris K. - Corticotropin-releasing hormone as the homeostatic rheostat of feto-maternal symbiosis and developmental programming in utero and neonatal life. **Frontiers in Endocrinology**. ISSN 16642392. 8:JUL (2017) 1–10. doi: 10.3389/fendo.2017.00161.

ALEXANDER, Nina; ROSENLOCHER, Franziska; DETTENBORN, Lucia; STALDER, Tobias; LINKE, Julia; DISTLER, Wolfgang; MORGNER, Joachim; MILLER, Robert; KLIEGEL, Matthias; KIRSCHBAUM, Clemens - Impact of antenatal glucocorticoid therapy and risk of preterm delivery on intelligence in term-born children. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 19457197. 101:2 (2016) 581–589. doi: 10.1210/jc.2015-2453.

AREIA, Ana Luisa; ALMEIDA, Maria Filipa; BRAGA, António José Costa; PEREIRA, Nuno Baptista; MACEDO, Carolina Vaz; NOGUEIRA-SILA, Cristina - Corticotherapy for fetal lung maturation. **Acta Obstet Ginecol Port**. 12:4 (2018) 311–313.

BEKSAC, Mehmet Sinan; KORKMAZ, Ayse; KASAPOGLU, Taner; OZDEMIR, Pinar; COSGUN, Erdal; TANACAN, Atakan - Antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: the “Emperor’s New Clothes” tale in medical practice. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**. ISSN 1476-7058. 0:0 (2020) 1–8. doi: 10.1080/14767058.2020.1731455.

BIRD, A. Daniel; MC DOUGALL, Annie R. A.; SEO, Bennet, HOOPER, Stuart B.; COLE, Timothy J. - Minireview: Glucocorticoid regulation of lung development: Lessons learned from conditional GR knockout mice. **Molecular Endocrinology**. ISSN 19449917. 29:2 (2015) 158–171. doi: 10.1210/me.2014-1362.

BOOKER, Whitney A.; GYAMFI-BANNERMAN, Cynthia - Antenatal Corticosteroids: Who Should We Be Treating? **Clinics in Perinatology**. ISSN 15579840. 45:2 (2018) 181–198. doi: 10.1016/j.clp.2018.01.002.

BUSADA, Jonathan T.; CIDLOWSKI, John A. - **Mechanisms of Glucocorticoid Action During Development**. 1. ed. Elsevier Inc., 2017 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.12.004>>.

CAREY, Michelle A.; CARD, Jeffrey W.; VOLTZ, James W.; GERMOLEC, Dori R.; KORAC, Kenneth S.; ZELDIN, Darryl C. - The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: Lessons from animal studies. **American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology**. ISSN 10400605. 293:2 (2007) 272–278. doi: 10.1152/ajplung.00174.2007.

CARSON, Ross; MONAGHAN-NICHOLS, A. Paula; DEFRANCO, Donald B; RUDINE, Anthony C. - Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain. **Steroids**. . ISSN 18785867. 114:2016) 25–32. doi: 10.1016/j.steroids.2016.05.012.

CHAWANPAIBOON, Sainfon; VOGEL, Joshua P.; MOLLER, Ann Beth; LUMBIGANON, Pisake; PETZOLD, Max; HOGAN, Danie; LANDOULSI, Sihem; JAMPATHONG, Nampet; KONGWATTANAKUL, Kiattisak; LAOPAIBOON, Malinee; LEWIS, Cameron; RATTANAKANOKCHAI, Siwanon; TENG, DitzaN.; THINKHAMROP, Jadsada; WATANANIRUN, Kanokwaroon; ZHANG, Jun; ZHOU, Wei; GÜLMEZOGLU, A. Metin - Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**. ISSN 2214109X. 7:1 (2019) e37–e46. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30451-0.

COLE, Timothy J.; SEOW, Bennet; HOOPER, Stuart B. MC DOUGALL, Annie R. A.; DANIEL BIRD, A. - The science of steroids. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. . ISSN 18780946. 24:3 (2019) 170–175. doi: 10.1016/j.siny.2019.05.005.

CONSTANTINOF, Andrea; MOISIADIS, Vasilis G.; KOSTAKI, Alisa; SZYF, Moshe; MATTHEWS, Stephen G. - Antenatal Glucocorticoid Exposure Results in Sex-Specific and Transgenerational Changes in Prefrontal Cortex Gene Transcription that Relate to Behavioural Outcomes. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 9:1 (2019) 1–9. doi: 10.1038/s41598-018-37088-3.

CROWLEY, Patricia A. - Antenatal corticosteroid therapy: A meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. ISSN 00029378. 173:1 (1995) 322–335. doi: 10.1016/0002-9378(95)90222-8.

DAVIS, Elysia Poggi; SANDMAN, Curt A.; BUSS, Claudia; WING, Deborah A.; HEAD, Kevin - Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. **Biological Psychiatry**. ISSN 00063223. 74:9 (2013) 647–655. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.03.009.

DI RENZO, Gian Carlo; GRATACOS, Eduardo; KURTSEER, Mark; MALONE, Fergal; NAMBIAR, Shilpa; SIERRA, Nancy; YANG, Huixia; FUCHTNER, Carlos; BERGHELLA, Vincenzo; CASTELAZO MORALES, Ernesto; HANSON, Mark; HOD, Moshe; VILLE, Yves; VISSER, Gerard; SIMPSON, Joe Leigh; ADRA, Abdallah; BATAEVA, Roza, Chmait, Ramen H.; CHENG, Yvonne; HYETT, Jon; GIARDINA, Irene; MORRISON, John; NAZARETH, Amala; POON, Chiu Yee Liona; QUINTERO, Ruben; SEPULVEDA, Waldo; TOSTO, Valentina - Good clinical practice advice: Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**. ISSN 18793479. 144:3 (2019) 352–355. doi: 10.1002/ijgo.12746.

GHOSH, Piyali; SAHA, Atanu - Steroid Hormones in Human: An Overview. **Chemistry & Biology Interface**. ISSN: 2249-4820. 9:5 (2019) 225–233.

FOWDEN, Abigail L.; FORHEAD, Alison J. - Glucocorticoids as regulatory signals during intrauterine development. **Experimental Physiology**. ISSN 1469445X. 100:12 (2015) 1477–1487. doi: 10.1113/EP085212.

FRANKS, Alexis L.; BERRY, Kimberly J.; DEFRANCO, D. B. - Prenatal drug exposure and neurodevelopmental programming of glucocorticoid signalling. **Journal of Neuroendocrinology**. ISSN 13652826. 32:1 (2020) 1–13. doi: 10.1111/jne.12786.

GILSTRAP LC. - Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consensus Development Panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. **JAMA**. 273 (1995) 413–418.

GOLDENBERG, Robert L.; CULHANE, Jennifer F.; IAMS, JAY D.; ROMERO, Roberto - Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**. 371:January (2008) 75–84.

GYAMFI-BANNERMAN, C.; THOM, E. A.; BLACKWELL, S. C.; TITA, A. T.N.; REDDY, U. M.; SAADE, G. R.; ROUSE, D. J.; MCKENNA, D. S.; CLARK, E. A. S.; THORP, J. M.; PEACEMAN, A. M.; GIBBS, R. S.; SWAMY, G. K.; NORTON, M. E.; CASEY, B. M.; PEACEMAN, A. M.; CARITIS, S. N.; TOLOSA, J. E.; SOROKIN, Y.; VAN DORSTEN, J. P.; JAIN, L. - Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. **New England Journal of Medicine**. ISSN 15334406. 374:14 (2016) 1311–1320. doi: 10.1056/NEJMoa1516783.

HAMADA, Hirotaka; MATTHEWS, Stephen G. - Prenatal programming of stress responsiveness and behaviours: Progress and perspectives. **Journal of Neuroendocrinology**. ISSN 13652826. 31:3 (2019). doi: 10.1111/jne.12674.

HODYL, N. A.; STARK, M. J.; BUTLER, M.; CLIFTON, V. L. - Placental P-glycoprotein is unaffected by timing of antenatal glucocorticoid therapy but reduced in SGA preterm infants. **Placenta**. ISSN 01434004. 34:4 (2013) 325–330. doi: 10.1016/j.placenta.2013.01.013.

ILG, Liesa; KLADOS, Manousos; ALEXANDER, Nina; KIRSCHBAUM, Clemens; LI, Shu Chen - Long-term impacts of prenatal synthetic glucocorticoids exposure on functional brain correlates of cognitive monitoring in adolescence. **Scientific Reports**. ISSN 20452322. 8:1 (2018) 1–11. doi: 10.1038/s41598-018-26067-3.

ILG, Liesa; KIRSCHBAUM, Clemens; LI, Shu Chen; ROSENLOECHER, Franziska; MILLER, Robert; ALEXANDER, Nina - Persistent Effects of Antenatal Synthetic Glucocorticoids on Endocrine Stress Reactivity from Childhood to Adolescence. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. ISSN 19457197. 104:3 (2019) 827–834. doi: 10.1210/jc.2018-01566.

INSTITUTO NACIONAL DE ESTATÍSTICA - **Estatísticas Demográficas 2017** [Em linha]. [14 de abril de 2020]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=348174760&PUBLICACOESmodo=2 >ISBN 9789892504490.

JOBE, Alan H. - The Amazing Premature Lung. **American Journal of Perinatology**. ISSN 10988785. 36:2019) S1–S3. doi: 10.1055/s-0039-1691768.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José - **Histologia Básica Texto & Atlas**. 12^a. ed. ISBN 9788527723114.

KEMP, M. W.; NEWNHAM, J. P.; CHALLIS, J. G.; JOBE, A. H.; STOCK, S. J. - The clinical use of corticosteroids in pregnancy. **Human Reproduction Update**. ISSN 14602369. 22:2 (2016) 240–259. doi: 10.1093/humupd/dmv047.

KEMP, Matthew W.; JOBE, Alan H.; USUDA, Haruto; NATHANIELSZ, Peter W.; LI, Cun; KUO, Anderson; HUBER, Hillary F.; CLARKE, Geoffrey D.; SAITO, Masatoshi; NEWMAN, John P.; STOCK, Sarah J. - Model systems for the study of integrative physiology: The rebirth of translational biology efficacy and safety of antenatal steroids. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**. . ISSN 15221490. 315:4 (2018) R825–R839. doi: 10.1152/ajpregu.00193.2017.

KINO, Tomoshige - Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: Implications to mood disorders. **Frontiers in Physiology**. ISSN 1664042X. 6:Aug (2015) 230. doi: 10.3389/fphys.2015.00230.

KOULLALI, B.; NIJMAN, T. A. J.; MOL, B. W. J.; PAJKRT, E. - Risk assessment and management to prevent preterm birth. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. ISSN 18780946. 21:2 (2016) 80–88. doi: 10.1016/j.siny.2016.01.005.

LEE, Men-Jean; GUINN, Debra - Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. 2018) 1–23.

LEWIN, Geertje; HURTT, Mark E. - Pre- and Postnatal Lung Development: An Updated Species Comparison. **Birth Defects Research**. ISSN 24721727. 109:19 (2017) 1519–1539. doi: 10.1002/bdr2.1089.

LEUNG, Charlotte - Born too soon. **Neuroendocrinology Letters**. ISSN 0172780X. 25:SUPPL. 1 (2004) 133–136.

LIGGINS, G. C. - Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. **The Journal of endocrinology**. ISSN 00220795. 45:4 (1969) 515–523. doi: 10.1677/joe.0.0450515.

LIGGINS, G. C.; HOWIE, R. N. - A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. **Pediatrics**. ISSN 00314005. 50:4 (1972) 515–525.

MATTHEWS, Stephen G.; MCGOWAN, Patrick O. - Developmental programming of the HPA axis and related behaviours: Epigenetic mechanisms. **Journal of Endocrinology**. ISSN 14796805. 242:1 (2019) T69–T79. doi: 10.1530/JOE-19-0057.

MCEWEN, Bruce S.; Bowles, Nicole P.; GRAY, Jason D.; HILL, Matthew N.; HUNTER, Richard G.; KARATSOREOS, Iliá N.; NASCA, Carla. - Mechanisms of stress in the brain. **Nature Neuroscience**. ISSN 15461726. 18:10 (2015) 1353–1363. doi: 10.1038/nn.4086.

MCGOWAN, Patrick O.; MATTHEWS, Stephen G. - Prenatal stress, glucocorticoids, and developmental programming of the stress response. **Endocrinology**. ISSN 19457170. 159:1 (2018) 69–82. doi: 10.1210/en.2017-00896.

MCKLVEEN, J. M.; MYERS, B.; HERMAN, J. P. - The Medial Prefrontal Cortex: Coordinator of Autonomic, Neuroendocrine and Behavioural Responses to Stress. **Journal of Neuroendocrinology**. ISSN 13652826. 27:6 (2015) 446–456. doi: 10.1111/jne.12272.

- MCPHERSON, Christopher; WAMBACH, Jennifer A. - Prevention and treatment of respiratory distress syndrome in preterm neonates. **Neonatal Network**. ISSN 15392880. 37:3 (2018) 169–177. doi: 10.1891/0730-0832.37.3.169.6
- MELAMED, Nir; ASZTALOS, Elizabeth; MURPHY, Kellie; ZALTZ, Arthur; REDELMEIER, Donald; SHAH, Baiju R.; BARRETT, John - Neurodevelopmental disorders among term infants exposed to antenatal corticosteroids during pregnancy: A population-based study. **BMJ Open**. ISSN 20446055. 9:9 (2019) 1–8. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031197.
- MERCURIO, Mark R; DRAGO, Matthew – Perivable birth (Limit of viability). UpToDate, 2020. [1 de maio de 2020]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/perivable-birth-limit-of-viability?source=see_link
- MOISIADIS, Vasilis G.; MATTHEWS, Stephen G. - Glucocorticoids and fetal programming part I: Outcomes. **Nature Reviews Endocrinology**. ISSN 17595037. 10:7 (2014) 391–402. doi: 10.1038/nrendo.2014.73.
- MORSI, Amr; DEFRANCO, Donald; WITCHEL, Selma F. - The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Fetus. **Hormone Research in Paediatrics**. ISSN 16632826. 89:5 (2018) 380–387. doi: 10.1159/000488106.
- PARK, Christina K.; ISAYAMA, Tetsuya; MCDONALD, Sarah D. - Antenatal corticosteroid therapy before 24 weeks of gestation. **Obstetrics and Gynecology**. ISSN 1873233X. 127:4 (2016) 715–725. doi: 10.1097/AOG.0000000000001355.
- PEFFER, Melanie E.; ZHANG, Janie Y.; UMFREY, Leah; RUDINE, Anthony C.; PAULA MONAGHAN, A.; DEFRANCO, Donald B. - Minireview: The impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain. **Molecular Endocrinology**. ISSN 19449917. 29:5 (2015) 658–666. doi: 10.1210/me.2015-1042.
- REYNOLDS, Rebecca M. - Impact des stéroïdes maternels pendant la grossesse. **Annales d'Endocrinologie**. ISSN 00034266. 77:6 (2016) 677–679. doi: 10.1016/j.ando.2016.04.027.
- ROBERTS, Devender; BROWN, Julie; MEDLEY, Nancy; DALZIEL, Stuart R. - Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. ISSN 1469493X. 2017:3 (2017). doi: 10.1002/14651858.CD004454.pub3.
- RUNDELL, Kristen; PANCHAL, Bethany - Preterm labor: Prevention and management. **American Family Physician**. ISSN 15320650. 95:6 (2017) 366–372.

SAVOY, Calan; FERRO, Mark A; SCHMIDT, Louis A.; SAIGAL, Saroj; VAN LIESHOUT, Ryan J. - **Prenatal betamethasone exposure and psychopathology risk in extremely low birth weight survivors in the third and fourth decades of life**. Elsevier Ltd, 2016 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.09.021>>. ISBN 9055221155.

SHEN, Carol L.; ZHANG, Qunyuan; MEYER HUDSON, Julia; COLE, F. Sessions; WAMBACH, Jennifer A. - Genetic factors contribute to risk for neonatal respiratory distress syndrome among moderately preterm, late preterm, and term infants. **Journal of Pediatrics**. . ISSN 10976833. 172:2016) 69-74.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.01.031.

SCHMITZ, Thomas; ALBERTI, Corinne; URSINO, Moreno; BAUD, Oliver; AUPIAIS, Camille - Full versus half dose of antenatal betamethasone to prevent severe neonatal respiratory distress syndrome associated with preterm birth: Study protocol for a randomised, multicenter, double blind, placebo-controlled, non-inferiority trial (BETADOSE). **BMC Pregnancy and Childbirth**. ISSN 14712393. 19:1 (2019) 1–9. doi: 10.1186/s12884-019-2206-x.

SKOLL, Amanda; BOUTIN, Amélie; BUJOLD, Emmanuel; BURROWS, Jason; CRANE, Joan; GEARY, Michael; JAIN, Venu; LACAZE-MASMONTEIL, Thierry; LIAUW, Jessica; MUNDLE, William; MURPHY, Kellie; WONG, Suzanne; JOSEPH, K. S. - No. 364-Antenatal Corticosteroid Therapy for Improving Neonatal Outcomes. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**. ISSN 17012163. 40:9 (2018) 1219–1239. doi: 10.1016/j.jogc.2018.04.018.

STIRRAT, Laura I.; O'REILLY, James R.; ANDREW, Ruth; RILEY, Simon C.; HOWIE, Alexander F.; BOWMAN, Maria; SMITH, Roger; LEWIS, John G.; DENISON, Fiona C.; FORBES, Shareen; SECKL, Jonathan R.; WALKER, Brian R.; NORMAN, Jane E.; REYNOLDS, Rebecca M. - Decreased maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in very severely obese pregnancy: Associations with birthweight and gestation at delivery. **Psychoneuroendocrinology**. ISSN 18733360. 63 (2016) 135–143. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.09.019.

THEVATHASAN, Iniyaval; SAID, Joanne M. - Controversies in antenatal corticosteroid treatment. **Prenatal Diagnosis**. ISSN 10970223. (2020). doi: 10.1002/pd.5664.

TRAVERS, Colm P.; CLARK, Reese H.; SPITZER, Alan R.; DAS, Abhik; GARITE, Thomas J.; CARLO, Waldemar A. - Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm

infants by gestational age: Prospective cohort study. **BMJ (Online)**. ISSN 17561833. 356:2017). doi: 10.1136/bmj.j1039.

VOGEL, Joshua P.; CHAWANPAIBOON, Saifon; MOLLER, Ann Beth; WATANANIRUN, Kanokwaroon; BONET, Mercedes; LUMBIGANON, Pisake - The global epidemiology of preterm birth. **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**. ISSN 15321932. 52 (2018) 3–12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003.

WALKER, Natasha; PANAGIOTIS, Filis I; UGO, Soffientini; MICHELLE, Bellingham, PETER, J. O'Shaughnessy and Paul A. Flower - Placental transporter localization and expression in the human: The importance of species, sex, and gestational age difference. **Biology of Reproduction**. ISSN 15297268. 96:4 (2017) 733–742. doi: 10.1093/biolre/iox012.

WHIRLEDGE, Shannon; DEFRANCO, Donald B. - Glucocorticoid signaling in health and disease: Insights from tissue-specific GR knockout mice. **Endocrinology**. ISSN 19457170. 159:1 (2018) 46–61. doi: 10.1210/en.2017-00728.

WILLIAMS, Dennis M. - Clinical pharmacology of corticosteroids. **Respiratory Care**. ISSN 19433654. 63:6 (2018) 655–670. doi: 10.4187/respcare.06314.

WOLFORD, Elina; LAHTI-PULKKINEN, Marius; GIRCHENKO, Polina, LIPSANEN, Jari, TUOVINEN, Soile; LAHTI, Jari, HEINONEN, Kati; HÄMÄLÄINEN, Esa; KAJANTIE, Eero; PESONEN, Anu Katriina; VILLA, Pia M.; LAIVUORI, Hannele; REYNOLDS, Rebecca M.; RAÏKKÖNEN, Katri - Associations of antenatal glucocorticoid exposure with mental health in children. **Psychological Medicine**. ISSN 14698978. 50:2 (2019) 247–257. doi: 10.1017/S0033291718004129.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. WHO Press, 2015. [13 de abril de 2020]. Disponível em: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/preterm-birth-guideline/en/ >. ISBN: 978 92 4 150898 8

WORLD HEALTH ORGANIZATION - International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10), Fifth version. **World Health Organization**. ISBN 978 92 4 154916 5; 1 (2016) 332–345.

WYNNE, Katie; ROWE, Christopher; DELBRIDGE, Matthew; WATKINS, Brendan; BROWN, Karina; ADDLEY, Jordan; WOODS, Andrew; MURRAY, Henry - Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. **F1000Research**. 9:2020) 219. doi: 10.12688/f1000research.20550.1.