

**Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC**  
**Curso de Medicina**  
**Trabalho de Conclusão de Curso**

**Uso de corticosteroides em trabalho de parto prematuro: uma  
revisão de literatura**

Gama-DF  
2021



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

**FREDERICO TANNÚS DE ALMEIDA**

**RENATA DRIELLE OLIVEIRA**

**Uso de corticosteroides em trabalho de parto prematuro: uma  
revisão de literatura**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Alves de Freitas

Gama-DF  
2021



(61) 3035-3900



[www.uniceplac.edu.br](http://www.uniceplac.edu.br)



Área Especial para Indústria  
Lote nº 02, Bloco A, Sala 304,  
Setor Leste, Gama, Brasília, DF  
CEP 72.445-020

A447u

Almeida, Frederico Tannús de.

Uso de corticosteroide em trabalho de parto prematuro: uma revisão de literatura / Frederico Tannús de Almeida, Renata Drielle Oliveira. – 2021.

26 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) – Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos - UNICEPLAC, Curso de Medicina, Gama-DF, 2021.

Orientação: Profa. Dra. Marta Alves de Freitas.

1. Glicocorticoides. 2. Parto prematuro.  
3. Gestação. I. Oliveira, Renata Drielle. II. Título.

CDU: 6



**FREDERICO TANNÚS DE ALMEIDA  
RENATA DRIELLE OLIVEIRA**

**Uso de corticosteroide em trabalho de parto prematuro: uma revisão de literatura**

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Medicina do Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos – Uniceplac.

Orientadora: Profa. Dra. Marta Alves de Freitas

Gama, 10 de junho de 2021.

**Banca Examinadora**

---

Profa. Dra. Marta Alves de Freitas  
Orientadora

---

Prof. Me. Alessandro Ricardo Caruso da Cunha  
Examinador

---

Prof. Me. Flavio Jose Dutra de Moura  
Examinador



## RESUMO

**Introdução:** O processo de gestação é caracterizado como sendo um fenômeno fisiológico importante que, no entanto, pode ocorrer com intercorrências apresentando evolução desfavorável principalmente para o feto. Alguns fatores constituem complicações durante a gestação e podem possibilitar um nascimento prematuro, levando o conceito a graves problemas. Para prevenir o nascimento antes do termo e suas complicações, o obstetra pode utilizar diversos meios, sendo um deles os glicocorticoides. A intervenção com a utilização desses medicamentos tem vários objetivos, dentre eles o de acelerar a produção do surfactante. Desta feita, busca-se a melhoria de práticas do atendimento à gestante com risco de prematuridade e dos recém-nascidos. **Objetivo:** O objetivo do estudo é revisar as evidências quanto a utilização de corticosteroides no trabalho de parto prematuro, identificando os benefícios e potenciais riscos do seu uso. **Método:** Trata-se de pesquisa qualitativa, realizada por meio de revisão da literatura, mediante sites de busca como PubMed, SciELO e LILACS, totalizando 50 artigos utilizados, datados de 2000 a 2021. **Resultados:** A terapia com glicocorticoides promove diversas alterações no feto, sendo a maturação dos pulmões, uma das mais importantes. O tratamento administrado na mãe, com doses específicas de glicocorticoides, reduz consideravelmente a mortalidade pós-parto, diminuindo as sequelas e o desenvolvimento de patologias como a Síndrome de Angústia Respiratória em prematuros. A administração de corticoides sintéticos mimetiza o aumento dos corticoides endógenos que ocorre naturalmente na fase final da gestação visando à maturação dos órgãos e a preparação do feto para a vida pós-natal. **Conclusão:** Os corticosteroides são medicamentos de fácil administração, relativamente baratos e eficazes no período pré-natal. Seu uso adequado auxilia na redução da morbimortalidade neonatal. Mais estudos devem ser feitos com relação aos efeitos dos corticoides.

**Palavras-chave:** Glicocorticoides. Parto prematuro. Gestação. Efeitos fetais. Síndrome da Angústia Respiratória.



## ABSTRACT

**Introduction:** The process of pregnancy is characterized as an important physiological phenomenon that, however, can occur with complications with an unfavorable evolution, especially for the fetus. Some factors constitute complications during pregnancy and can allow a premature birth, leading the conceptus to serious problems. To prevent birth before term and its complications, the obstetrician can adopt several means, as using glucocorticoids. Intervention using these drugs has several objectives, such as accelerating the production of the surfactant. This time, we seek to improve care practices for pregnant women at risk of prematurity and newborns.

**Objective:** The aim of the study is to review the evidence regarding the use of corticosteroids in preterm labor, identifying the benefits and potential risks of their use. **Method:** This is a qualitative research, carried out through a literature review, through search sites such as PubMed, SciELO and LILACS, totaling 50 articles used, dating from 2000 to 2021. **Results:** Glucocorticoid therapy promotes several alterations in the fetus, for example, the maturation of the lungs being one of the most significant. This treatment administered to the mother, with specific doses of glucocorticoids, considerably reduces postpartum mortality, reducing sequelae and the development of pathologies such as Respiratory Distress Syndrome in premature infants. The administration of synthetic corticosteroids mimics the increase in endogenous corticosteroids that occurs naturally in the final stage of pregnancy, aiming at organ maturation and preparation of the fetus for postnatal life.

**Conclusion:** Corticosteroids are drugs that are easy to administer, relatively cheap and effective in the prenatal period. Its proper use helps to reduce neonatal morbidity and mortality. More studies should be done regarding the effects of corticosteroids.

**Keywords:** Glucocorticoids. Premature birth. Gestation. Fetal effects. Respiratory distress syndrome.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
DBP	Displasia Broncopulmonar
DMH	Doença Da Membrana Hialina
ECN	Enterocolite Necrosante
HHS	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal
HIC	Hemorragia Intraventricular
LPV	Leucomalácia Periventricular
PCA	Persistência Do Canal Arterial
ROP	Retinopatia Da Prematuridade
SDRN	Síndrome da Angústia Respiratória do Recém-Nascido



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. METODOLOGIA .....	16
3. DESENVOLVIMENTO .....	17
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	24
5. REFERÊNCIAS .....	25



## 1. INTRODUÇÃO

O processo de gestação é caracterizado como sendo um fenômeno fisiológico importante que, no entanto, pode ocorrer com intercorrências apresentando evolução desfavorável principalmente para o feto. Alguns fatores constituem complicações durante a gestação e podem possibilitar um nascimento prematuro, levando o concepto a graves problemas, principalmente, relacionados ao sistema respiratório, como a síndrome do desconforto respiratório (GIL et al., 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define os partos prematuros como sendo todos aqueles que ocorrem num período acima da vigésima semana e abaixo da trigésima sétima semana de gravidez, representam as causas mais frequentes de morbimortalidades neonatais (DÓRIA; SPAUTZ, 2014; MSAN, et. al., 2015).

A prematuridade pode ser classificada em duas categorias, espontânea e eletiva. A espontânea é conceituada como sendo consequência do trabalho de parto espontâneo propriamente dito ou da rotura prematura de membranas. Já a eletiva ocorre por indicação médica, decorrente de intercorrências maternas e/ou fetais (BASCHAT, 2000). A primeira representa 25% dos partos prematuros, com complicações maternas (por exemplo, doença hipertensiva, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia) e/ou fetais (por exemplo, restrição do crescimento fetal ou sofrimento fetal) (O'BRIEN et al., 2007). A segunda representa 75% dos casos e decorre do trabalho de parto prematuro com etiologia complexa e multifatorial ou desconhecida (FONSECA, et. al., 2009).

Todos os riscos inerentes ao processo de gestação, como complicações ou o próprio nascimento prematuro, são decorrentes de múltiplas circunstâncias, podendo estar presentes em qualquer classe social. É complexo fazer qualquer mensuração de todas as possíveis sequelas para as famílias, sendo imprescindível que se promova assistência especializada, com vistas a resguardar a saúde de ambos, mãe e filho (SILVA; SURITA, 2009).



Fatores como o estilo de vida da gestante, incluindo o hábito de fumar, a desnutrição, o ganho ponderal inadequado na gestação e o estresse psicológico materno são causas do referido problema. Também estão relacionados baixo nível socioeconômico, mulheres jovens, sem companheiro, estresse psicológico materno e fatores médicos, como prematuridade anterior e sangramento vaginal persistente no início da gestação (BEZERRA, 2006; CUNNINGHAM, et. al., 2000).

Mesmo com os avanços tecnológicos e científicos trata-se de um grande problema na Obstetrícia e na Neonatologia, constituindo-se em uma das principais causas de morbidade e mortalidade neonatal (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Uma das maiores dificuldades é a avaliação precisa do início do trabalho de parto prematuro, pois esse processo possui etiologia multifatorial (LAM, 2005).

Para diagnosticar o trabalho de parto prematuro, é levado em consideração as contrações uterinas regulares (pelo menos uma a cada 5 minutos) e persistentes, dilatação cervical igual ou superior a 1 cm, esvaecimento cervical igual ou superior a 80% e progressão das alterações cervicais (FONSECA, et al, 2009). O diagnóstico precoce, sobretudo a percepção da ocorrência das contrações uterinas, é fundamental para detecção precoce do trabalho de parto prematuro (FONSECA, et al, 2013).

Para prevenir o nascimento antes do termo e suas complicações, o obstetra pode utilizar meios que irão diminuir os riscos e as complicações potenciais do nascimento prematuro. A intervenção com a utilização dos glicocorticoides ocorre com a intenção de acelerar a produção do surfactante, caso o parto pré-termo não possa ser evitado (CORREA JUNIOR; COURI; SOARES, 2014).

Os corticosteroides são hormônios secretados pela região cortical das glândulas supra-renais e estão envolvidos na produção de diversas funções fisiológicas. O cortisol ou hidrocortisona é o principal glicocorticóide natural circulante no ser humano. Sua síntese é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), secretado pela hipófise anterior em resposta à liberação,



pelo hipotálamo, do neuropeptídeo denominado fator liberador de corticotrofina (CRH). A regulação da concentração de glicocorticoides circulantes é realizada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (YEAGER; GUYRE; MUNCK, 2004). Controla inúmeras funções do organismo, desde o metabolismo de carboidratos no fígado, até a imunidade e as respostas inflamatórias, sendo que suas funções são regidas pelo receptor de glicocorticoide (Li D; Sánchez, 2005).

Trata-se, então, de moléculas lipofílicas que conseguem difundir-se livremente através das membranas celulares e entrar nas células-alvo. Após esse passo ligam-se aos seus receptores, os RM e os RG. A maioria das ações dos corticoides 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). As ligações e alterações conformacionais permitem que o complexo corticoide-receptor entre no núcleo através dos poros nucleares (COLE et al., 2019; FRANKS et al., 2020). Dentro do 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 genômicas e mecanismos epigenéticos que envolvem a metilação do DNA e a acetilação das histonas (MATTHEWS, MCGOWAN, 2019).

Esses receptores estão distribuídos por todos os tecidos do corpo havendo heterogeneidade na sua sensibilidade aos glicocorticosteroides e nas respostas biológicas induzidas por eles. Assim, a amplitude das ações sobre a biologia celular e seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores são fundamentais no tratamento de diversas alterações inflamatórias agudas e crônicas, doenças autoimunes e hematológicas (LI D; SÁNCHEZ, 2005).

Neste sentido, o objetivo do estudo é verificar e conhecer a utilização do uso de corticoides no trabalho prematuro de parto, identificando benefícios e a problemática do seu uso.



## 2. METODOLOGIA

O estudo é do tipo revisão bibliográfica com análise qualitativa, a qual é realizada para responder uma pergunta específica reunindo estudos originais. As investigações epidemiológicas possuem o objetivo de informar sobre a distribuição de um evento na população, em termos qualitativos, sem influenciar os resultados. O método de abordagem será baseado no dedutivo, analisando uma questão mais generalizada para se buscar uma particularidade.

A principal técnica a ser utilizada para abordar o problema é a pesquisa bibliográfica, dado o caráter teórico-argumentativo do projeto. Serão considerados obras, artigos, dissertações e teses brasileiras realizadas desde 2000, presentes nas bases LILACS, SciELO, PUBMED, COCHRANE e nos bancos de teses da CAPES.

Os critérios de inclusão selecionam estudos que possuem (I) os descritores da busca como parte do título; (II) que se relacionam diretamente com o objetivo do estudo; e (III) que estão direcionados ao assunto do uso de corticosteroides em trabalho de parto prematuro. Os critérios de exclusão incluem artigos que (I) não estão disponíveis na íntegra; e (II) não oferecem informações relevantes para esta revisão. Os descritores utilizados foram: trabalho de parto prematuro, glicocorticoides, glucocorticoids, premature labor.

Para a apuração dos artigos, é realizada busca com os descritores selecionados, seguido da leitura de todos os títulos e resumos. Quando há compatibilidade entre o conteúdo do artigo e o tema proposto, é realizada a leitura na íntegra da obra, dessa forma, selecionando as mais relevantes para compor a pesquisa.

Por fim, o método de procedimento a ser adotado neste trabalho será a monografia científica, tendo em vista que a pesquisa visa à análise do tema proposto de acordo com a literatura e demanda atual.



### 3. DESENVOLVIMENTO

O período pré-natal é uma fase de mudanças acentuadas no que diz respeito a fisiologia materna, pois a acomodação de um novo ser exige mudanças adaptativas contínuas, que são fundamentais para o correto crescimento e desenvolvimento do bebê (ALCANTARA-ALONSO et al., 2017).

Os bebês prematuros são vulneráveis ao ambiente extrauterino sendo alvo de várias complicações, resultantes do elevado risco de infecção e das dificuldades na alimentação, respiração e termorregulação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Apresentam deficiência qualitativa e quantitativa de surfactante, o que predispondo patologias como a Síndrome de Angústia Respiratória em Prematuros, a doença da membrana hialina (DMH), hemorragia intraventricular (HIC), leucomalácia periventricular (LPV), retinopatia da prematuridade (ROP), enterocolite necrosante (ECN), persistência do canal arterial (PCA) e displasia broncopulmonar (DBP) (WEST, 2002).

No ano de 1969, Liggins estudou o nascimento prematuro em ovelhas constatando que os fetos ao serem expostos intrauterino aos corticoides, respondiam positivamente, mesmo, ao nascerem antes do termo, três anos depois, juntamente com Howie iniciaram as pesquisas em humanos. Portanto a partir de 1972, Liggins e Howie enfatizam seu benefício quando aplicado corretamente e num período apropriado (PINTO et al., 2015). Daí em diante foram realizados vários estudos com relação ao uso desse tipo de terapia antenatal confirmando resultados preestabelecidos desde a primeira descoberta, ou seja, sua eficácia ao acelerar a maturidade pulmonar fetal. Porém, além dos benefícios surgiram questionamentos quanto ao seu efeito adverso (LEÃO; SILVA, 2008).

Os corticoides desempenham um papel fundamental no desenvolvimento intrauterino durante todo o período gestacional. No início da gravidez, participam auxiliando na promoção da implantação do blastocisto, na decidualização da parede uterina e ainda ajudam a prevenir uma possível rejeição do embrião através da supressão do sistema imune materno (BUSADA, CIDLOWSKI, 2017).



Já no segundo trimestre (aproximadamente das 16 semanas de gestação), a placenta começa a libertar grandes quantidades do hormônio CRH, cuja concentração aumenta exponencialmente até atingir o pico, na altura do parto. A CRH ativa o eixo HHS materno para que sintetize o cortisol 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 (ALCANTARA-ALONSO et al., 2017).

Os níveis de cortisol também são influenciados pelo aumento da síntese da transcortina e da progesterona. A transcortina, cuja produção hepática é estimulada pelos estrogênios, transporta cerca de 75% a 80% do cortisol plasmático. A progesterona, substrato da transcortina, compete com o cortisol, substituindo-o na ligação à proteína, o que resulta no aumento da fração livre (biodisponível) do corticoide (STIRRAT et al., 2016).

Mesmo com as modificações que visam aumentar os níveis de cortisol, 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 exerce a função de barreira que protege o feto de concentrações excessivas desse cortisol, que seriam prejudiciais para o bebê, nomeadamente durante o primeiro e segundo trimestres. Cerca de 80 a 90% do cortisol que chega à placenta é inativado pela enzima 11 $\beta$ -hidroxiesteroide-desidrogenase 2 (11 $\beta$ -HSD2) (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).

Com o avanço da gestação, as adaptações visam aumentar os níveis de corticoides no feto. O próprio feto começa a sintetizar cortisol a partir da 28ª semana de gestação e a atividade da 11 $\beta$ -HSD2, bem como da glicoproteína-P diminuem significativamente no final do terceiro trimestre (AGNEW et al., 2018; MORSI et al., 2018; WALKER et al., 2017). O estado de hipercortisolismo fisiológico permite que os corticoides ativem diversos processos vitais após o parto, tais como a



hematose pulmonar, a gluconeogênese hepática, a digestão e a termogênese (FOWDEN, FORHEAD, 2015).

O hormônio tem um papel 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).

O pulmão do feto amadurece bioquimicamente com o aumento da gestação. Os corpos lamelares, que armazenam surfactante, aparecem entre a 22<sup>a</sup> e a 24<sup>a</sup> semana. O surfactante é uma mistura complexa de lipídios e apoproteínas, necessários para manter a estabilidade ao expirar prevenindo o colapso dos alvéolos (BITTAR, 2000).

Sendo assim, por volta da 24<sup>a</sup> semana, torna-se possível distinguir os pneumócitos tipo I dos pneumócitos tipo II. O surfactante é uma mistura complexa de lipídios e apoproteínas que diminui a tensão superficial na interface gás-líquido do alvéolo. Desta feita, 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).

A terapia com glicocorticoides promove a maturação dos pulmões do feto, sendo esta regulada através da secreção fetal de cortisol. O tratamento administrado na mãe, com doses de glicocorticoides, reduz consideravelmente a mortalidade pós-parto, diminuindo as sequelas e o desenvolvimento de patologias como a Síndrome de Angústia Respiratória em Prematuros (ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2007).

O efeito medicamentoso no amadurecimento pulmonar fetal está bem estabelecido na literatura, desde uma conferência do National Institute Health (NIH), que ocorreu em 1994, nos Estados Unidos. Concluiu-se que os benefícios do uso dos glicocorticoides na terapia antenatal



superam seus potenciais riscos, sendo indicado para gestações entre 24 e 34 semanas. Seu uso é uma importante ferramenta para reduzir a morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros. (ROBERTS; BROWN, 2017).

A Síndrome da Angústia Respiratória do Recém-Nascido (SDRN) deve ser associada com a deficiência de surfactante pulmonar representando uma séria complicação da prematuridade. Sua importância persiste atualmente apesar dos grandes avanços nesses cuidados intensivos e, sobretudo, da introdução da terapia com surfactante exógeno (CROWLEY, 2002). Algumas medidas que contribuíram para o declínio da SDRN foram a introdução da ventilação mecânica e o aumento do uso de esteroides no período antenatal (SACKETT, et. al.; 2000).

Quando as induções de partos prematuros são necessárias, a utilização de intervenções terapêuticas à base de corticoides para maturação pulmonar fetal são fundamentais para que o bebê alcance sucesso e sobreviva. O uso da corticoterapia neste caso, é o mais recomendado para maturação pulmonar fetal (SILVA, SURITA, 2009). Assim, a função principal dos glicocorticoides nesses casos é a de acelerar a maturação do mesmo (ANTUNES, BELIK, 2015).

A base para a terapêutica pré-natal com corticoides é baseada no fato de que os bebês nascidos prematuramente não possuem uma exposição fetal adequada aos corticoides endógenos para a maturação dos órgãos (CARSON et al., 2016). O objetivo principal da administração de corticoides sintéticos é mimetizar o aumento dos corticoides 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).

Os mecanismos de ação do corticoides para a maturação pulmonar apresentam a elevação ou liberação de surfactante além de promover a absorção acelerada do líquido pelos pulmões, e estão diretamente relacionados com o nível do corticoides endógenos. Para que esse processo ocorra é necessário que sua administração seja por via intramuscular (IM), tanto para Betametasona quanto Dexametasona (ALBUQUERQUE et al., 2002).



Ambos esteroides atravessam a placenta e acredita-se que sejam semelhantes farmacologicamente, mas não são idênticos. As diferenças se relacionam com a configuração espacial (estereoisômeros) e com a meia-vida plasmática, embora a meia-vida biológica para ambos é a mesma (36-72 h) (TORRES, INSUELA, CARVALHO, 2002).

O corticóide antenatal influencia a síntese de proteínas e peptídeos fetais. Atuam mais na diferenciação e maturação celular do que no crescimento celular. No pulmão fetal induzem diversas mudanças que afetam favoravelmente a performance pulmonar como a produção de surfactante é melhorada, pela ação na fosfadilcolina, componente mais importante do surfactante; a complacência pulmonar é aumentada, assim como o volume inspiratório e a produção de proteínas que potencializam a atividade do surfactante é aumentada (MELO, OLIVEIRA, MATHIAS, 2015).

O medicamento promove aceleração da maturidade estrutural do epitélio e do mesênquima pulmonar estimulando e maturação dos pneumócitos, o que acarreta uma maior produção de surfactante. O recém-nascido exposto ao corticoide em até 7 dias do seu nascimento apresenta maior complacência, maior volume pulmonar, menor permeabilidade da vascularização pulmonar e melhor resposta ao tratamento pós-natal com surfactante (JOBÉ, 2003).

Os corticoides exercem as suas funções no pulmão fetal através da sua ligação aos RG amplamente expressos neste órgão. Uma vez ligados aos receptores, atuam como reguladores da transcrição e conduzem a alterações funcionais nas células (COLE et al., 2019). Em relação ao pulmão, o aumento dos níveis de cortisol endógeno no final da gestação induz uma série de modificações importantes (BIRD et al., 2015).

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). O hormônio promove 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 possuem impacto nos fatores de crescimento do tecido pulmonar (LEWIN, HURTT, 2017).



Em se tratando do pulmão, corticoides 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). Também possuem outros efeitos no feto, que mimetizam o cortisol e que estão associados à depuração do líquido pulmonar, como a indução dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos pulmonares. Induzem ainda as enzimas antioxidantes do pulmão, aumentam a compliance pulmonar, bem como o volume pulmonar máximo (BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2018; LEE, GUINN, 2018).

A administração em gestantes proporciona excelentes resultados, no entanto, devido a todos os efeitos do uso dos glicocorticoides, deve se considerar as doses adequadas. Prescreve-se um único curso de corticoides, o qual deve ser ministrado entre 24<sup>a</sup> a 34<sup>a</sup> semana, sempre que houver risco de parto prematuro. Dentro desse período, podem ser indicados os seguintes corticosteroides: Betametasona (12 mg), a cada 24h, totalizando 2 doses (MONTENEGRO, 2013). A betametasona deve ser ministrada intramuscular, possuindo Nível de Evidência A, e Grau de Recomendação I (SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA, 2016).

Outra opção é o uso da Dexametasona (6 mg) que deve ser ministrada de 12/12 horas, com um total de quatro doses. O efeito dos corticosteroides deve ocorrer após 24 horas de administração, a partir da última dose aplicada. A dexametasona 37 também é ministrada intramuscular, e possui o mesmo nível de evidência e recomendação que a betametazona (LEE, GUINN, 2018).

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 diretrizes recomendam a administração de glucocorticoides até as 23+6 semanas de gestação, se houver risco de o 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 morbidades. A 39 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; BOOKER, GYAMFI-BANNERMAN, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015; THEVATHASAN, SAID, 2020).



#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os corticosteroides são medicamentos fáceis de se administrar, relativamente baratos e eficazes no período pré-natal. Seu uso adequado reduz a necessidade de suporte respiratório, bem como o desenvolvimento de algumas patologias presentes nos fetos prematuros.

As recomendações para o uso de corticosteroides pré-natais estão incluídas na OMS e possuem os objetivos de melhorar os resultados do nascimento prematuro. Sua adoção mais ampla pode levar a benefícios econômicos e de saúde globais significativos.

O benefício do uso de corticoide antenatal para a redução da morbimortalidade neonatal é confiável. Mais estudos devem ser feitos com relação aos efeitos dos corticoides como por exemplo, sua influência em alterações do crescimento, alterações do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e alterações do desenvolvimento neuropsicomotor.

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).



## 5. REFERÊNCIAS

AGNEW, E. J.; IVY, J. R.; STOCK, S. J.; CHAPMAN, K. E. Glucocorticoids, antenatal corticosteroid therapy and fetal heart maturation. **J Mol Endocrinol.** 61:1 (2018) 61–73. Disponível em: <<http://www.jpmed.com.br/conteudo/01-77-s25/port.pdf>>. Acesso em: 07 mar. 2021

ALCANTARA-ALONSO, V.; PANETTA, P.; DE GORTARI, P.; GRAMMATOPOULOS, D. 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. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2017.00161/full>>. Acesso em: 27 mar. 2020

ANTUNES, M.; BELIK, J. Análise crítica do uso de esteróides no período neonatal. **Jornal de Pediatria,** v.77, supl. 1, jul. 2001. Disponível em: <<http://www.jpmed.com.br/conteudo/01-77-s25/port.pdf>>. Acesso em: 27 mar. 2021.

ANTONOW, D. R.; MONTEIRO, G. A.; ARAUJO, M. C. S. Glicocorticoides: uma meta-análise. **Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde,** Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 51-68, 2007. Disponível em: <<file:///C:/Users/Frederico%20Tannus/Downloads/918-2830-1-PB.pdf>>. Acesso em: 24 mar. 2021

BASCHAT, A. A.; WEINER, C. P. **Umbilical artery doppler screening for detection of the small fetus in need of antepartum surveillance.** **Am J Obstet Gynecol** 2000; Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937800705059>>. Acesso em: 24 mar. 2021

BEKSAC, M. S.; KORKMAZ, A.; KASAPOGLU, T.; OZDEMIR, P.; COSGUN, E.; TANACAN, A. 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. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093542/>>. Acesso em: 24 mar. 2021

BEZERRA, L. C.; OLIVEIRA, S. M. Prevalência e fatores associados à prematuridade entre gestantes submetidas à inibição de trabalho de parto prematuro. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.** 2006, vol.6, n.2, pp.223-229. ISSN 1806-9304. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1519-38292006000200010>>. Acesso em: 24 mar. 2021

BIRD, A. D.; MC DOUGALL, A. R. A.; SEO, B.; HOOPER, S. B.; COLE, T. J. - **Minireview: Glucocorticoid regulation of lung development: Lessons learned from conditional GR knockout mice.** **Molecular Endocrinology.** ISSN 19449917. 29:2 (2015) 158–171. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mend/article/29/2/158/2556396>>. Acesso em: 01 mar. 2021.



BITTAR, R. **Distúrbios Respiratórios – Doença das Membranas Hialinas**. In Rugolo L M S S. Manual de Neonatologia, Rio de Janeiro: Ed. Revinter Ltda. 2000.

BOOKER, W. A.; GYAMFI-BANNERMAN, C. **Antenatal Corticosteroids: Who Should We Be Treating? Clinics in Perinatology**. ISSN 15579840. 45:2 (2018) 181–198. Disponível em: <<https://www.perinatology.com/protocols/Steroids.htm>>. Acesso em: 23 mar. 2021.

BUSADA, J. T.; CIDLOWSKI, J. 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>>. Acesso em 10 abr. 2021.

CARSON, R.; MONAGHAN-NICHOLS, A. P.; DEFRANCO, Donald B; RUDINE, Anthony C. **Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain. Steroids**. ISSN 18785867. 114:(2016) 25–32. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5052110/>>. Acesso em 01 abr. 2021.

CHANDIRAMANI, M.; SHENNAN, A. Preterm labour: update on prediction and prevention strategies. **Curr Opin Obstet Gynecol**. 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17099332/>>. Acesso em: 08 abr. 2021.

COLE, T. J.; SEOW, B.; HOOPER, S. B. MC DOUGALL, A. R. A.; DANIEL BIRD, A. **The science of steroids. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. . ISSN 18780946. 24:3 (2019) 170–175. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31147162/>> Acesso em: 10 mai. 2021

CORREA JUNIOR, M. D.; COURI, L. M.; SOARES, J. L. Conceitos atuais sobre avaliação da maturidade pulmonar fetal. **Revista Feminina**, v. 42, n. 3, p. 141-148, maio/jun. 2014. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2014/v42n3/a4784.pdf>> Acesso em: 10 mai. 2021.

CROWLEY P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. **Cochrane Database Syst Rev**. 2002. (3): CD000065. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10796110/#:~:text=No%20adverse%20consequences%20of%20prophylactic,distress%20syndrome%20and%20neonatal%20mortality>> Acesso em: 10 mar. 2021.

CUNNINGHAM, F. G. et al. **Parto pré-termo**. In: CUNNINGHAM, F. G., MACDONALD, P. C., GANT, N. F., LEVENO, K. J., GILSTRAP, L. C., HANKINS, G. D. V.; CLARK, S.L. Williams Obstetrícia. 20. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p. 700-26.

DÓRIA, M. T; SPAUTZ, C. C. Trabalho de Parto Prematuro: predição e prevenção. **FEMINA**, Curitiba, v. 39, n. 9, p. 443-449, set. 2011. Disponível em: Acesso em: 20 abr. 2021.



FONSECA, E. B., et al. Prematurity prevention: the role of progesterone. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**. 2009. American College of Obstetricians and Gynecologists. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/19300251>>. Acesso em: 15 fev. 2021.

FONSECA, E. S. V. B. **Manual de perinatologia**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2013. 118 p. Disponível em: <[https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais\\_Novos/Manual\\_Prematuridade2.pdf](https://www.febrasgo.org.br/images/arquivos/manuais/Manuais_Novos/Manual_Prematuridade2.pdf)>. Acesso em: 15 mar. 2021.

FOWDEN, A. L.; FORHEAD, A. J. **Glucocorticoids as regulatory signals during intrauterine development**. **Experimental Physiology**. ISSN 1469445X. 100:12 (2015) 1477– 1487. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/42338921.pdf>>. Acesso em: 15 mar. 2021.

FRANKS, A. L.; BERRY, K. J.; DEFRANCO, D. B. Prenatal drug exposure and neurodevelopmental programming of glucocorticoid signalling. **Journal of Neuroendocrinology**. ISSN 13652826. 32:1 (2020) 1–13. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31469457/>>. Acesso em: 04 abr. 2021.

GIL, B. M. K.; SOUZA, E.; SILVA, C. A. J.; FIGUEIREDO, C. P. Avaliação da maturidade pulmonar fetal pela contagem dos corpos lamelares no líquido amniótico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 32, n. 3, p.112-117, mar. 2010. Disponível em: <[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010072032010000300003&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010072032010000300003&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 04 abr. 2021.

JOBE, A. H. **Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia**. *Semin Neonatol*. 2003; 8(1):9-17. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12667826/>> . Acesso em: 13 mar. 2021.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José - **Histologia Básica Texto & Atlas**. 12<sup>a</sup>. ed. 2013.

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. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26590298/#:~:text=Background%3A%20The%20use%20of%20antenatal,such%20as%20congenital%20adrenal%20hyperplasia.>>. Acesso em: 15 fev. 2021.

LAM, F.; et al. Evaluation of the pregnancy prolongation index (PPI) as a measure of success of obstetric interventions in the prevention of preterm birth and associated morbidities. **Am J Obstet Gynecol**. 2005; 192: 2047-54. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15970893/>>. Acesso em: 13 fev. 2021.



LEÃO, P. R. D; SILVA, A. C. P. Corticosteroides na aceleração da maturidade fetal evidências atuais. **Rev. Femina**, Cuiabá, v. 36, n. 6, jun. 2008. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-515998>>. Acesso em: 20 mar. 2021.

LEE, M.; GUINN, D. **Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery**. 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/antenatal-corticosteroid-therapy-for-reduction-of-neonatal-respiratory-morbidity-and-mortality-from-preterm-delivery#:~:text=Over%20two%20dozen%20randomized%20trials,mortality%20in%20offspring%20%5B1%5D.>>>. Acesso em 29 mar. 2021

LEWIN, G.; HURTT, M. E. **Pre and Postnatal Lung Development: An Updated Species Comparison**. **Birth Defects Research**. ISSN 24721727. 109:19 (2017) 1519–1539. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28876535/>>. Acesso em: 02 mar. 2021.

LI D.; SÁNCHEZ E. R. **Glucocorticoid receptor and heat shock factor 1: novel mechanism of reciprocal regulation**. **Vitam Horm**. 2005;71:239-62. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0083672905710086>>. Acesso em: 02 mar. 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. DATASUS. **Sistema de informações sobre nascidos vivos. 2006**. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>>. Acesso em 15 abr. 2021.

MSAN, A. K.; USTA, I. M.; MIRZA, F. G.; NASSAR, A. H. Use of antenatal corticosteroids in the management of preterm delivery. **Am J Perinatol**. 2015 Apr;32(5):417-26. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25535931/>>. Acesso em: 21 mar. 2020.

O'BRIEN, J. M., et al. **Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. **Ultrasound Obstet Gynecol**. 2007;30(5):687-96. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17899572/>>. Acesso em: 10 fev. 2020.

PEFFER, M. E.; ZHANG, J. Y.; UMFREY, L.; RUDINE, A. C.; PAULA MONAGHAN, A.; DEFRANCO, D. B. - **Minireview: The impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain**. **Molecular Endocrinology**. ISSN 19449917. 29:5 (2015) 658–666. Disponível em: <<https://academic.oup.com/mend/article/29/5/658/2556224>>. Acesso em 17 abr. 2021.

PINTO, P. F. V. F. et al. Avaliação da ministração de corticosteroides em situações de suspeita de parto pré-termo iminente: um estudo de coorte retrospectivo em um centro terciário. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v. 37, n. 10, p. 467- 472, jul. 2015. Disponível em:



<[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032015001000467&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-72032015001000467&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 8 mai. 2021.

MELO, E. C.; OLIVEIRA, R. R.; MATHIAS, T. A. F. Fatores associados à qualidade do pré-natal: uma abordagem ao nascimento prematuro. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 0540-0549, Aug. 2015. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S008062342015000400540&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S008062342015000400540&lng=en&nrm=iso)>. Acesso em: 23 abr. 2021.

ROBERTS, D.; BROWN, J.; MEDLEY, N.; DALZIEL, S. 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). Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464568/>>. Acesso em: 21 fev. 2021

SACKETT DL, STRAUS SE, RICHARDSON WS, ROSENBERG W, HAYNES RB. **Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM**. 2nd ed. Toronto: Churchill Livingstone; 2000.

SILVA, J. L. C. P.; SURITA, F. G. C. Idade materna: resultados perinatais e via de parto. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrica**, v. 31, n.7, p. 321-325, 2009. Disponível

em:<[https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010072032009000700002&script=sci\\_abstract&tlng=pt](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010072032009000700002&script=sci_abstract&tlng=pt)>. Acesso em: 11 abr. 2021.

SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA. **Prescrição Pré-natal de Corticoides para Reduzir a Morbidade e Mortalidade Neonatais: recomendações**. 2016. Disponível em:

<[http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/Corticoides\\_prenatais\\_.pdf](http://www.lusoneonatologia.com/site/upload/Corticoides_prenatais_.pdf)>. Acesso em: 11 abr. 2021.

STIRRAT, L. I.; O'REILLY, J. R.; ANDREW, R.; RILEY, S. C.; HOWIE, A. F.; BOWMAN, M.; SMITH, R.; LEWIS, J. G.; DENISON, F. C.; FORBES, S.; SECKL, J. R.; WALKER, B. R.; NORMAN, J. E.; REYNOLDS, R. 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. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26444587/>>. Acesso em: 27 fev. 2021.

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

<<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pd.5664>>. Acesso em: 27 fev. 2021.

TORRES, R. C.; INSUELA, D. B. R.; CARVALHO, V. F. Mecanismos celulares e moleculares da ação antiinflamatória dos glicocorticóides. **Revista Corpus et Scientia**, Rio de Janeiro, v. 8, n.2, p. 36-51, out.



2002. Disponível em:

<[https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/18370/2/vinicius3\\_carvalho\\_et al\\_IOC\\_2012.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/iciict/18370/2/vinicius3_carvalho_et al_IOC_2012.pdf)>. Acesso em: 27 abr. 2021.

WALKER, N.; PANAGIOTIS, F. I.; UGO, S.; MICHELLE, B.; PETER, J. **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. Disponível em:

<<https://www.semanticscholar.org/paper/Placental-transporter-localization-and-expression-Walker-Filis/db28656832897d2d1725e3ada84246535f381268>>. Acesso em: 27 abr. 2021.

WEST, J. B. **Fisiologia Respiratória.** 6ª edição. São Paulo Ed. Manole Ltda. 2002

WHIRLEDGE, S.; DEFRANCO, D. B. - **Glucocorticoid signaling in health and disease: Insights from tissue-Specific GR knockout mice.** *Endocrinology*. 159:1 (2018) 46–61. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29029225/>>. Acesso em 01 mar. 2021.

MCGOWAN, P. O.; MATTHEWS, S. G. **Prenatal stress, glucocorticoids, and developmental programming of the stress response.** *Endocrinology*. Disponível em:

<<https://academic.oup.com/endo/article/159/1/69/4607839>>. Acesso em 01 abr. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes.** WHO Press, 2015. Disponível em:

[https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal\\_perinatal\\_health/pretermbirth-guideline/en/](https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/pretermbirth-guideline/en/)>. Acesso em: 13 mar. 2021.

YEAGER, M. P.; GUYRE, P.M.; MUNCK A. U.; Glucocorticoid regulation of the inflammatory response to injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(7):799-813. Disponível em:

<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15242423/>>:. Acesso em 01 mar.

