

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTONIO MORAES**

LUIZA CARDOSO DA SILVA CAMPOS

CORTICOTERAPIA ANTENATAL: REVISÃO DE LITERATURA

**VITÓRIA
2020**

LUIISA CARDOSO DA SILVA CAMPOS

CORTICOTERAPIA ANTENATAL: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia, do Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes, Universidade Federal do Espírito Santo – HUCAM-UFES, como requisito parcial para obtenção do título de médico especialista em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Dr Alexandre Sales Marques dos Santos

**VITÓRIA, ES
2020**

LUIISA CARDOSO DA SILVA CAMPOS

CORTICOTERAPIA ANTENATAL: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para obtenção do título de Ginecologista e Obstetra.

Aprovado em 10 de março de 2020.

COMISSÃO EXAMINADORA

Roberta Martins Puppim Passamani

Ginecologista e Obstetra.

Médica preceptora do Hospital

Cassiano Antônio Moraes –

HUCAM/UFES/EBSERH

Fabiana Suarez Patrão Machado

Negrelly

**Ginecologista e Obstetra, especialista
em Uroginecologia.**

Médica preceptora da residência do

Hospital Cassiano Antônio Moraes

HUCAM/UFES/EBSERH

Alexandre Sales Marques dos Santos

Ginecologista e Obstetra.

Médico preceptor da residência do

Hospital Cassiano Antônio Moraes –

HUCAM/UFES/EBSERH

Orientador

AGRADECIMENTOS

Pela conclusão deste estudo, agradeço:

Ao meu Deus, por dar propósito à minha vida e conseqüentemente ser o responsável maior por todas as conquistas e realizações. Sem Ele eu não teria tido o privilégio de cursar e capacidade de concluir este programa de residência médica.

Ao Dr. Alexandre Sales, meu orientador, pelo exemplo de médico e preceptor, compartilhando um pouco de sua vasta experiência e sabedoria e contribuindo imensamente na elaboração deste estudo.

Ao Prof. Dr. Justino Mameri Filho, coordenador da Residência Médica, pelos ensinamentos durante toda a residência e incentivo profissional e pessoal.

Ao meu esposo Jheder, pelo apoio incondicional em toda minha jornada.

Aos meus pais, familiares e amigos, por todo o incentivo, apoio e compreensão nos momentos difíceis e nos de ausência devido aos muitos compromissos de estudo e trabalho.

Aos professores do HUCAM, aos médicos preceptores e aos colegas residentes que tanto me ensinaram e ajudaram a aprimorar o exercício da minha profissão. Obrigada pelos ensinamentos, correções e paciência.

A todos os internos, enfermeiros, técnicos e funcionários do HUCAM, pela convivência diária e contribuição imprescindível na minha formação.

A todas as pacientes que durante estes anos tive a honra de assistir e de aprender com cada uma delas.

RESUMO

A morbidade respiratória, incluindo a síndrome do desconforto respiratório (SDR), é uma complicação grave do nascimento prematuro e a principal causa de morbimortalidade neonatal precoces. Após uma marcante descoberta de Liggins e Howie em 1972, a administração antenatal de corticoides de longa duração (dexametasona e betametasona) tornou-se importante estratégia de saúde mundial no combate às complicações associadas a prematuridade.

Diversos estudos já demonstraram o benefício da corticoterapia antenatal na redução da síndrome do desconforto respiratório, taquipneia transitória do recém-nascido, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante, internação em UTIN e mortalidade neonatal nos recém-nascidos prematuros entre 24 a 34 semanas. Atualmente, não há dúvidas quanto aos benefícios desta terapia quando utilizada em gestantes entre 24 e 34 semanas de gestação cujo parto ocorra nos próximos 2 a 7 dias após a primeira dose do ciclo de corticoide intramuscular.

No entanto, novos contextos clínicos foram elencados como possíveis candidatos a se beneficiarem desta terapia, dentre eles o uso no pré-termo tardio, nos prematuros extremos entre 22 e 24 semanas e nos bebês a termo precoce com programação de cesariana eletiva. Para estes novos cenários, ainda não houveram estudos que claramente comprovem os benefícios e a segurança da medicação a curto e longo prazo. Questiona-se, também a realização de cursos únicos ou múltiplos da medicação, baseando-se nos principais mecanismos de ação da droga na função pulmonar, porém também não se alcançou consenso para indicar ou não sua repetição em alguns casos. Outro ponto em discussão é o tempo transcorrido entre a primeira dose da medicação e o parto no qual observa-se benefício da terapêutica. Até o presente momento, não há estudos suficientes para definir com precisão este período.

Também se discute o uso em algumas populações específicas tais como em gestações múltiplas, diabetes mellitus, ruptura prematura de membranas e nos fetos com restrição de crescimento intrauterino, sendo necessário novos estudos abordando tais casos.

Dos efeitos adversos já descritos da corticoterapia antenatal destaca-se a redução da variabilidade da frequência cardíaca fetal por 2 a 3 dias após a administração e melhora do fluxo diastólico das artérias uterinas observada oito horas após a primeira dose de betametasona com duração mediana de três dias (intervalo de 1 a 10 dias). Porém estes achados não foram consistentes em todos os estudos.

É uma preocupação atual os potenciais efeitos a longo prazo em crianças e adultos submetidos aos corticoides. A programação fetal e seus efeitos necessitam de mais estudos, uma vez que efeitos cardiovasculares, renais e metabólicos potencialmente adversos no adulto foram descritos em alguns estudos. Efeitos sobre o sistema nervoso central, principalmente no final da gestação foram evidenciados, necessitando de novos estudos. Não houve associação entre a corticoterapia antenatal e infecção neonatal, pequeno para a idade gestacional ou disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Dos efeitos maternos tem-se a hiperglicemia transitória (duração 12h a 5 dias) e leucocitose com linfopenia (até 3 dias). Não houve associação com morte materna, corioamnionite, endometrite ou hipertensão.

Após a presente revisão de literatura, fica demonstrado de forma clara a necessidade de individualização da corticoterapia antenatal, ponderando riscos e benefícios já descritos, sendo necessários novos estudos sobre o tema.

Palavras chaves: Corticoterapia antenatal. Prematuridade. Revisão de literatura.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Esquema de divisão anatômica dos brônquios e bronquíolos.....	14
FIGURA 2 - Esquema dos componentes da porção respiratória do pulmão.....	15
FIGURA 3 - Microscopia ótica, HE, demonstrando os alvéolos pulmonares inflados, com detalhes para a constituição dos septos interalveolares.....	16
FIGURA 4 - Principais marcos do desenvolvimento pulmonar.....	17
FIGURA 5 - Mecanismo de regulação da secreção de glicocorticoides. ACTH, hormônio adrenocorticotrópico, CRF, fator liberador de corticotropina.	24

LISTA DE SIGLAS

ACTH - Hormônio adrenocorticotrófico
ADH - Hormônio antidiurético
CTA – Corticoterapia antenatal
CRH – Fator liberador de corticotrofina
EUA – Estados Unidos da América
ENaC - *Epithelial sodium channel*
FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
GC – Glicocorticóides
NIH – *National Institute of Health*
OMS – Organização Mundial de Saúde
ROP – Retinopatia da Prematuridade
RPMO – Ruptura prematura de membranas ovulares
SDR – Síndrome do Desconforto Respiratório
SNC – Sistema Nervoso Central
TP – Trabalho de Parto
TPP – Trabalho de Parto Prematuro
TTN – Taquipneia transitória do recém-nascido
USTV – Ultrasonografia Transvarginal
UTIN – Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 ANATOMIA, FISILOGIA E DESENVOLVIMENTO PULMONAR FETAL: UMA BREVE REVISÃO	14
2.1 FASES DO DESENVOLVIMENTO PULMONAR	16
2.1.1 Estágio embrionário (0 e 7 semanas).....	17
2.1.2 Estágio pseudoglandular (7 e 16 semanas)	18
2.1.3 Estágio Canalicular (16 e 26 semanas).....	18
2.1.4 Estágio de Saco terminal (24 ^a semana ao final do Período fetal)	18
2.1.5 Estágio alveolar (Final do período fetal aos 8 anos)	19
2.2 SURFACTANTE PULMONAR	20
2.2.1 Regulação da produção de surfactante.....	21
2.3 MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS FETAIS.....	21
2.4 ADAPTAÇÃO RESPIRATÓRIA AO NASCIMENTO	22
3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS GLICOCORTICÓIDES	24
3.1 Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos.....	25
3.2 BETAMETASONA E DEXAMETASONA	26
3.3 HIDROCORTISONA	28
4 EFEITO PULMONAR FETAL DOS GLICOCORTICÓIDES	29
5 CORTICOTERAPIA ANTENATAL: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	31
5.1 CANDIDATOS A CORTICOTERAPIA ANTENATAL	31
5.1.1 Uso nos prematuros extremos	31
5.1.2 Uso nos pré-termos tardios	32
5.1.3 Uso entre 37 e 39 semanas	34
5.2 TEMPO ENTRE A ADMINISTRAÇÃO E O PARTO	36
5.3 DOSE DE RESGATE.....	36
5.4 SEGURANÇA E EFEITOS DE UM ÚNICO CICLO DE APLICAÇÃO	38
5.4.1 Potenciais efeitos adversos fetais	38

5.4.1.1	Frequência cardíaca fetal e parâmetros biofísicos	38
5.4.2	Potenciais efeitos adversos em lactentes.....	39
5.4.3	Potenciais efeitos a longo prazo em crianças e adultos	40
5.4.4	Efeitos colaterais maternos	40
5.5	Possíveis danos à exposição a esteróides após 34 semanas	41
6	CORTICOTERAPIA ANTENATAL EM CONDIÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS...	44
6.1	Ruptura prematura de membranas	44
6.2	Diabetes mellitus.....	45
6.3	Gestação múltipla	45
6.4	restrição de crescimento intrauterino	45
7	CONCLUSÃO.....	47
8	REFERÊNCIAS	49

1 INTRODUÇÃO

Um dos grandes desafios mundiais em saúde atualmente consiste na prematuridade e suas complicações. A Organização Mundial de Saúde (OMS) define pré-termo como toda criança nascida antes de completar 37 semanas de gestação a partir do primeiro dia do último ciclo menstrual. Bebês prematuros são mais propensos a doenças graves ou morte durante o período neonatal do que os nascidos a termo, além de apresentarem maior risco de incapacidades ao longo da vida e redução da qualidade de vida (OMS, 2015). As complicações da prematuridade são as maiores causas de morte neonatal e a segunda causa de morte entre crianças menores de 5 anos. No Brasil, a prevalência de prematuridade é de aproximadamente 10%, variando entre as regiões do país, com tendência a maior número nas grandes metrópoles.

No intuito de reduzir a morbidade e mortalidade decorrentes da prematuridade algumas ações são propostas. A melhora da assistência pré-natal de qualidade, promoção de saúde, a identificação precoce e minimização dos fatores de risco (infecções, uso de álcool, tabaco e substâncias ilícitas) são medidas preventivas da atenção primária. O uso de progestágenos e/ou cerclagem em pacientes de alto risco também é relevante na redução da prematuridade nos casos de incompetência istmo-cervical e de colo curto. Além dessas se destaca a corticoterapia antenatal visando redução principalmente das complicações respiratórias neonatais decorrentes da prematuridade nas pacientes com risco iminente de parto prematuro (OMS, 2015).

A corticoterapia antenatal foi proposta por Liggins após evidenciar um aumento da insuflação pulmonar em fetos prematuros de ovelhas em experimento publicado em 1969 (LIGGINS, 1969). Em 1972, em um artigo histórico, Liggins e Howie demonstraram que um único ciclo de corticosteróide antenatal administrado a mulheres com risco de parto prematuro reduziu a incidência e a gravidade da síndrome do desconforto respiratório (SDR) e a mortalidade perinatal quando o parto ocorria entre 2 a 7 dias após o início do tratamento e antes de 32 semanas de gravidez (LIGGINS, 1972). Mais de duas dúzias de estudos clínicos randomizados posteriores confirmaram esses achados.

Em 1990, Crowley, Chalmers e Keirse publicaram uma metanálise que comparou os resultados de 12 ensaios clínicos randomizados incorporando mais de 3.000

pacientes, e demonstraram claramente o benefício dos corticosteroides na redução da SDR em todos os subgrupos de pacientes avaliados. Também houve associação do uso do corticoide antenatal com redução na frequência de hemorragia intraventricular, de enterocolite necrosante e de morte neonatal (CROWLEY, 1990).

A corticoterapia antenatal começou a aumentar em 1994 após uma conferência de consenso patrocinada pelo NIH. Em 1995, a Dra. Patricia Crowley publicou uma grande meta-análise de 15 ensaios clínicos randomizados e controlados, realizados entre 1972-1994. Neste estudo, os corticosteroides reduziram em aproximadamente 50% o risco total de síndrome do desconforto respiratório e mostraram um benefício mais acentuado naqueles casos onde o parto ocorreu entre 24 horas e sete dias após a administração da corticoterapia. Ao contrário de estudos anteriores, o benefício não se limitou apenas ao grupo de 30 a 34 semanas de gravidez, mas se estendeu ao grupo com menos de 30 semanas de gravidez. Observou-se também que a diminuição da morbidade respiratória se relacionou novamente à redução de hemorragia intraventricular, de enterocolite necrosante e possivelmente de hiperbilirrubinemia. Não encontraram efeitos sobre a persistência do canal arterial, e a mortalidade neonatal foi substancialmente reduzida.

O acompanhamento do crescimento de crianças expostas a corticoterapia antenatal em três estudos (acompanhamento de 3, 6 e até 12 anos) não demonstrou efeitos adversos a longo prazo e não encontrou evidências de comprometimento do crescimento pulmonar (CROWLEY, 1972 a 1994).

Em 1994, o NIH desenvolveu um consenso concluindo que os corticosteroides reduzem a incidência de síndrome do desconforto respiratório e de hemorragia intraventricular, além de diminuir a mortalidade em prematuros. Embora os efeitos benéficos sejam maiores dentro de 24 horas e sete dias do início do tratamento, eles também foram evidenciados antes das 24 horas (NIH, 1995).

Nos anos seguintes (1994-2000), após o consenso do NIH, a utilização da corticoterapia antenatal para a prevenção de morbidade e mortalidade neonatal aumentou consideravelmente, além de algumas instituições de saúde também terem emitido declarações favoráveis a esta prática.

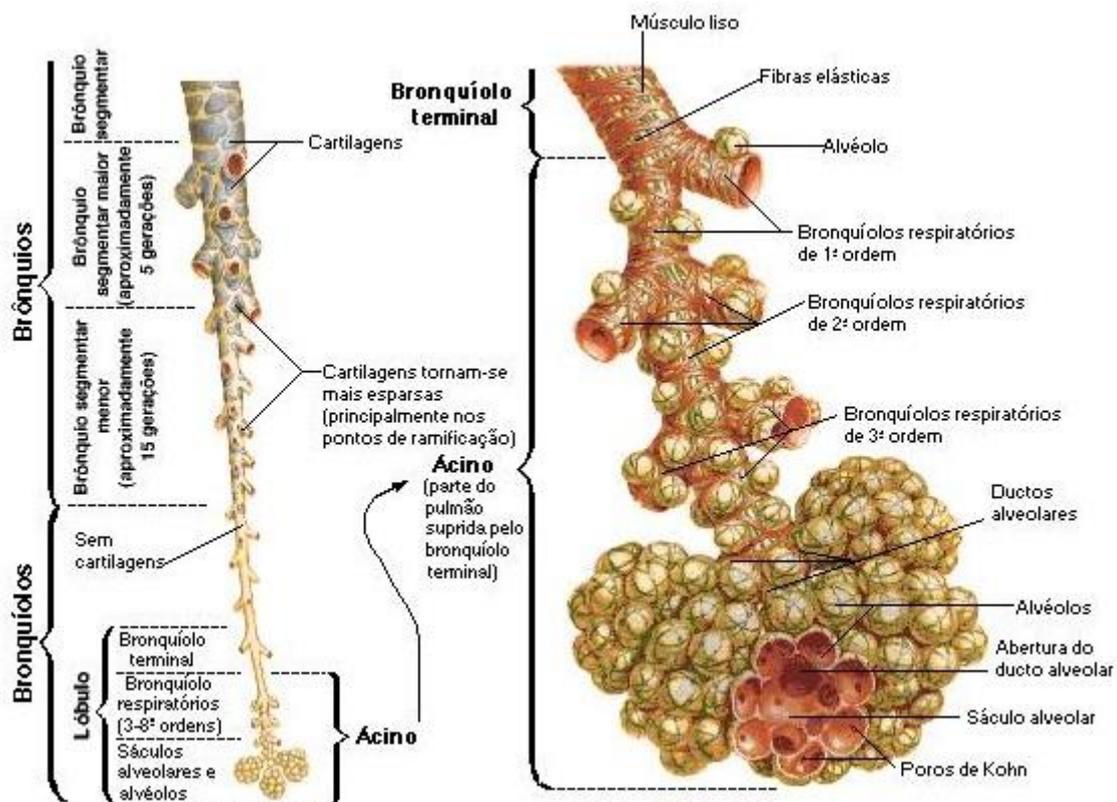
Atualmente, não se questiona quanto aos benefícios da corticoterapia antenatal em gestantes com IG entre 24 e 34 semanas com alto risco de parto prematuro dentro de 2 a 7 dias. No entanto há algumas controvérsias recentes com relação à escolha dos corticosteroides e propostas de outras vias de administração além da intramuscular, ao uso em prematuros tardios (até 36 semanas e 6 dias) e nos com menos de 24 semanas, ao uso prévio a cesariana eletiva no termo, e ao uso de doses repetidas e de resgate (SHANKS e cols, 2019). Discute-se, também, o uso em populações especiais tais como em gestações gemelares, diabetes e ruptura prematura de membranas. Pesquisas atuais estimulam a capacidade de individualização da corticoterapia como forma de melhorar os desfechos associados a ela.

2 ANATOMIA, FISIOLOGIA E DESENVOLVIMENTO PULMONAR FETAL: UMA BREVE REVISÃO

O sistema respiratório pode ser dividido em vias aéreas superiores (nariz e faringe) e inferiores (laringe, traqueia, brônquios e pulmões). Com relação à função respiratória, é nos pulmões onde ocorrem as trocas gasosas propriamente ditas, sendo fundamental o seu adequado desenvolvimento e amadurecimento para a sobrevivência do recém-nascido.

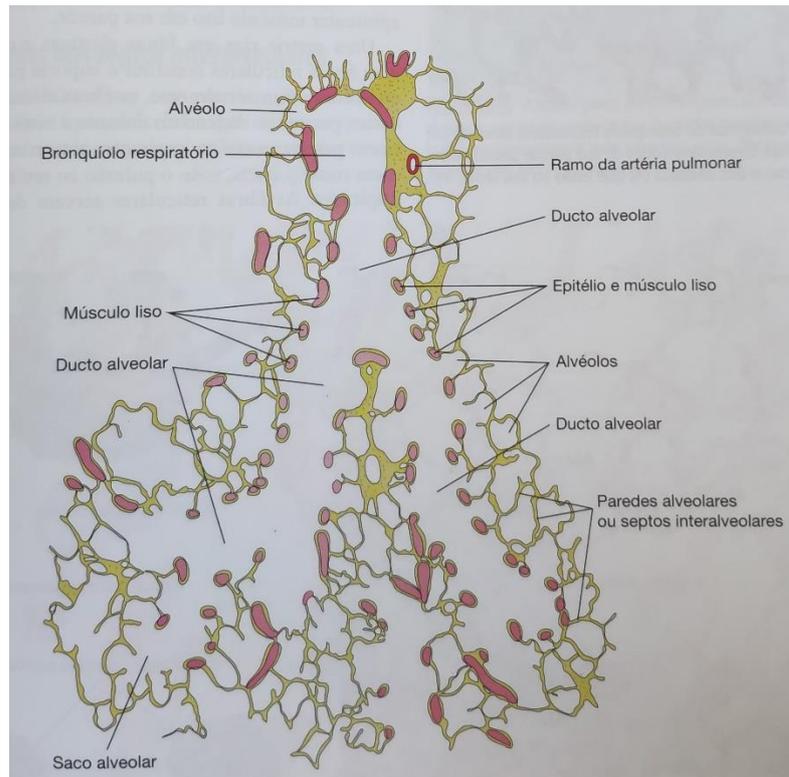
A traqueia se bifurca e origina os brônquios principais, direito e esquerdo. Estes subdividem-se em brônquios lobares, 3 à direita e 2 à esquerda, subdividindo-se em brônquios segmentares, terminais, respiratórios e alvéolos, consecutivamente (Figura 1). À medida que o bronquíolo respiratório se prolonga, aumenta o número de descontinuidades de sua parede, acompanhadas de alvéolos que se abrem no seu lumen (figura 1). (MOORE, 2001)

FIGURA 1 - Esquema de divisão anatômica dos brônquios e bronquíolos



Fonte: Google imagens

FIGURA 2 - Esquema dos componentes da porção respiratória do pulmão.



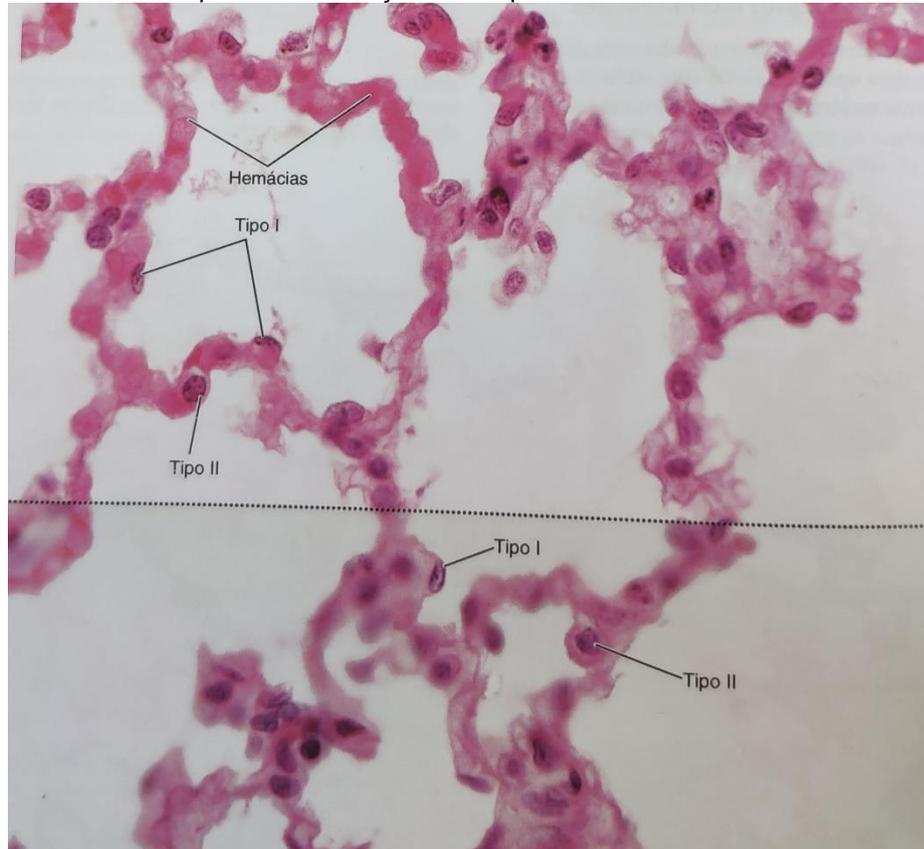
Fonte: Junqueira e Carneiro, Histologia básica, 13ª edição.

Os sacos alveolares são espaços nos quais se abrem diversos alvéolos (Figura 2). Os alvéolos são pequenas bolsas preenchidas por ar, cujas paredes são comuns a 2 alvéolos e são denominadas septos interalveolares. Este último é composto por duas camadas de células epiteliais separadas por uma delgada lâmina de tecido conjuntivo formado de fibras reticulares e elásticas, substância fundamental e células do conjuntivo, no qual há uma extensa rede de capilares sanguíneos. (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2017)

Há dois tipos de células que revestem os septos interalveolares: o pneumócito tipo I e o pneumócito tipo II (Figura 3). O tipo I é uma célula pavimentosa, com citoplasma muito delgado e núcleo achatado, cuja principal função é constituir uma membrana de espessura mínima para possibilitar as trocas gasosas entre o lúmen alveolar e o tecido intersticial, e ao mesmo tempo impedir a passagem de líquido. Já o pneumócito tipo II localiza-se na superfície alveolar, intercalado entre os pneumócitos tipo I, e são células arredondadas, núcleos esféricos, frequentemente vistas onde as paredes alveolares se tocam, e são ricas em corpos multilamelares que contêm fosfolípidios,

proteínas e glicosaminoglicanos, continuamente sintetizados e liberados no espaço alveolar por exocitose. Esta secreção é denominada surfactante pulmonar.

FIGURA 3 - Microscopia ótica, HE, demonstrando os alvéolos pulmonares inflados, com detalhes para a constituição dos septos interalveolares

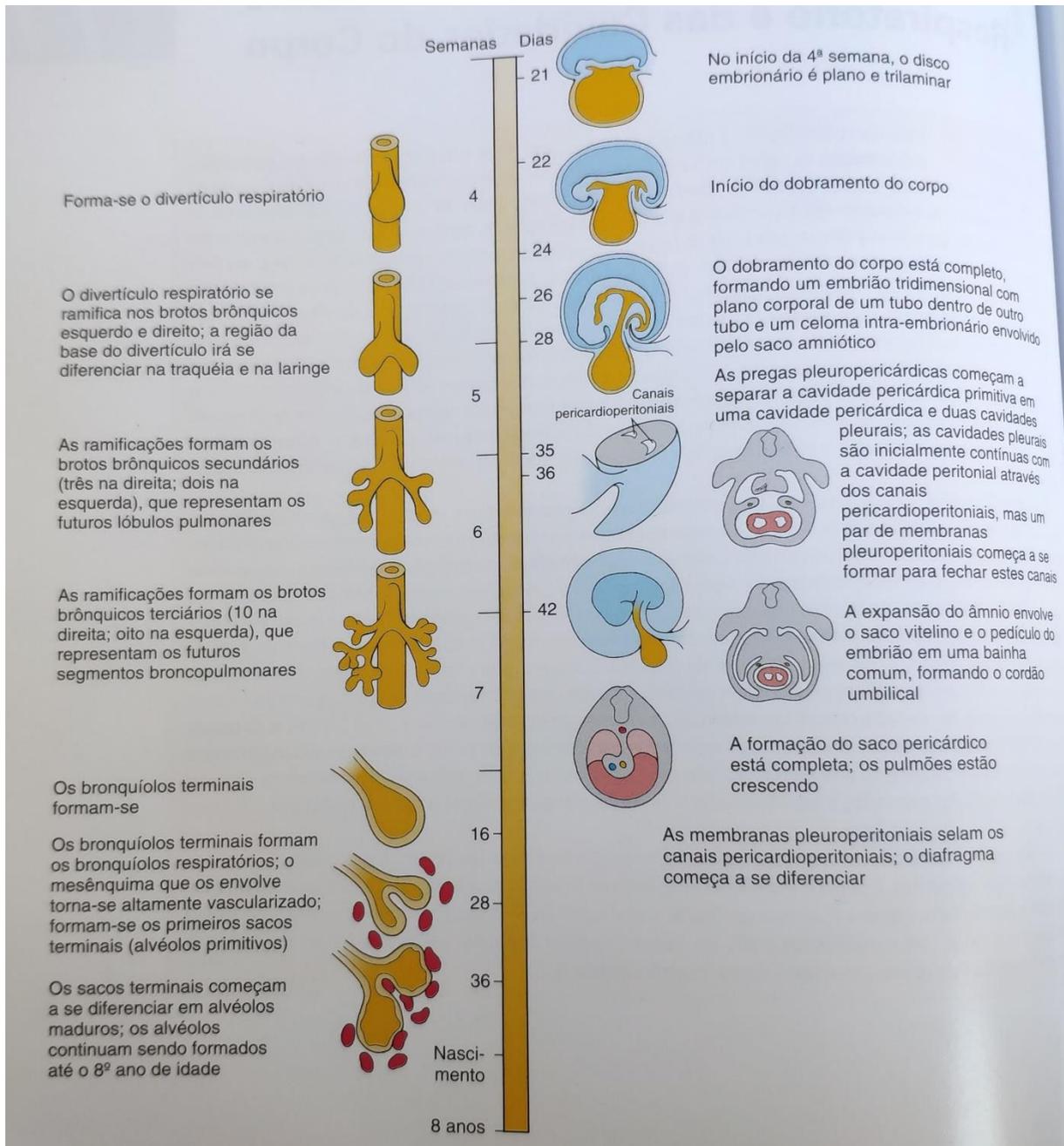


Fonte: Junqueira e Carneiro, Histologia Básica, 13ª edição.

2.1 FASES DO DESENVOLVIMENTO PULMONAR

Os órgãos respiratórios inferiores começam a se formar durante a quarta semana do desenvolvimento embrionário. São descritos cinco principais estágios histológicos do desenvolvimento pulmonar: embrionário, pseudoglandular, canalicular, sacular e alveolar. A figura 4 resume esses estágios.

FIGURA 4 - Principais marcos do desenvolvimento pulmonar.



Fonte: Lersen, Embriologia Humana, 2009

2.1.1 Estágio embrionário (0 e 7 semanas)

O pulmão começa como um divertículo ventral do intestino anterior endodérmico na 4ª semana após a ovulação, chamado divertículo laringotraqueal, do qual se origina o broto pulmonar. Este se divide em duas evaginações, os brotos brônquicos primários, que continuam a subdividir-se em brotos brônquicos secundários e terciários. Os

brônquios esquerdo e direito são desenvolvidos aos 26 e 28 dias e as vias aéreas segmentares desenvolvem-se por 6 semanas. Outras divisões das vias aéreas ocorrem levando à fase pseudoglandular.

2.1.2 Estágio pseudoglandular (7 e 16 semanas)

Durante a fase pseudoglandular, outras divisões das vias aéreas ocorrem. Com 16 semanas, todos os principais componentes dos pulmões estão formados, exceto aqueles envolvidos com as trocas gasosas, não sendo possível, portanto, a respiração. Fetos nascidos durante este período são incapazes de sobreviver. Ao final desta etapa todas as vias aéreas pré-acinares ao nível dos bronquíolos terminais são formadas.

2.1.3 Estágio Canalicular (16 e 26 semanas)

Durante o estágio canalicular, a luz dos brônquios e dos bronquíolos terminais tornam-se maiores e o tecido pulmonar torna-se altamente vascularizado. Por volta da 24ª semana, cada bronquíolo terminal forma dois ou mais bronquíolos respiratórios, que irão se dividir em três a seis passagens: os ductos alveolares primitivos. A respiração é possível ao final do período canalicular (26 semanas), pois alguns sacos terminais de parede delgada (alvéolos primitivos) se desenvolvem no final dos bronquíolos respiratórios e o tecido pulmonar está bem vascularizado. Embora fetos nascidos ao final desse período possam sobreviver se tiverem cuidados intensivos, o índice de mortalidade destes recém-nascidos é elevado devido a imaturidade do sistema respiratório e dos demais sistemas.

2.1.4 Estágio de Saco terminal (24ª semana ao final do Período fetal)

Durante este estágio, muito mais sacos terminais (alvéolos primitivos) se desenvolvem e seus epitélios tornam-se muito finos. Os capilares formam saliências dentro dos sacos. O íntimo contato entre o epitélio e as células endoteliais estabelece a barreira hematoaérea, que permite uma troca adequada de gases, necessária para a sobrevivência do feto caso ele nasça prematuramente.

Na 26ª semana, os sacos terminais são revestidos principalmente pelos pneumócitos tipo I (origem endodérmica), através dos quais a troca gasosa ocorre. A rede de capilares se prolifera rapidamente no mesênquima ao redor dos alvéolos em

desenvolvimento, contudo, não é concomitante ao desenvolvimento ativo dos capilares linfáticos.

Dispersas entre as células epiteliais pavimentosas, estão células epiteliais secretoras arredondadas, os pneumócitos tipo II, que secretam o surfactante pulmonar.

O surfactante pulmonar se forma como uma película monomolecular na parede interna dos sacos alveolares e neutraliza as forças de tensão superficial na interface ar-alvéolo. Este facilita a expansão dos sacos terminais por prevenirem a atelectasia. A maturação dos pneumócitos tipo II e a produção do surfactante variam amplamente entre os fetos de diferentes idades gestacionais. A produção do surfactante aumenta durante os estágios finais da gestação, particularmente durante as últimas 2 semanas.

A produção de surfactante começa entre a 20^a e a 22^a semana, mas o surfactante está presente apenas em pequenas quantidades em bebês prematuros, não estando presente em níveis adequados até o final do período fetal. Por volta da 26^a à 28^a semana, o feto frequentemente pesa cerca de 1000g e estão presentes sacos alveolares e surfactante suficientes para permitir a sobrevivência de bebês nascidos prematuramente. Antes disso, os pulmões são, geralmente, incapazes de prover trocas gasosas adequadas, em parte, porque a área de superfície alveolar é insuficiente e a vascularização é pouco desenvolvida.

A adequada vascularização pulmonar e produção suficiente de surfactante são mais impactantes para a sobrevivência e para o desenvolvimento neurológico de bebês prematuros do que a presença de sacos terminais delgados ou um epitélio alveolar primitivo.

Fetos nascidos entre a 24^a e a 26^a semana podem sobreviver se tiverem cuidados intensivos; entretanto eles podem sofrer de desconforto respiratório pela deficiência de surfactante. A sobrevivência destes bebês tem aumentado pelo uso de corticosteróides pré-natal, que induzem a produção de surfactante, e com a terapia pós-natal de reposição de surfactante.

2.1.5 Estágio alveolar (Final do período fetal aos 8 anos)

O momento quando o estágio de saco terminal acaba e se inicia o estágio alveolar depende da definição do termo “alvéolos”. Os sacos terminais análogos aos alvéolos

estão presentes na 32ª semana. O epitélio de revestimento desses sacos atenua-se para uma fina camada epitelial pavimentosa. Os pneumócitos tipo I tornam-se tão delgados que os capilares adjacentes se projetam para os sacos alveolares. Ao final do período fetal (38 semanas), os pulmões são capazes de realizar a respiração, pois a membrana alveolocapilar (barreira de difusão pulmonar ou membrana respiratória) é delgada o suficiente para realizar as trocas gasosas. Embora os pulmões não comecem a realizar esta função vital até o nascimento, estes são bem desenvolvidos e, portanto, capazes de funcionar prontamente quando o bebê nasce.

2.2 SURFACTANTE PULMONAR

A camada de surfactante pulmonar consiste em uma hipofase aquosa e proteica, coberta por uma camada monomolecular de fosfolipídios, composta principalmente de dipalmitoilfosfatidilcolina e fosfatidilglicerol. O surfactante exerce diversas funções, das quais uma das mais importantes é reduzir a tensão superficial da parede alveolar, mantendo-a estruturalmente e evitando seu colapso durante a inspiração e o colabamento do alvéolo na expiração. A camada surfactante não é estática, sendo renovada constantemente. Nos fetos, essa película surfactante lipoproteica aparece nas últimas semanas da gestação, na mesma ocasião em que os corpos multilamelares surgem nos pneumócitos tipo II. (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2017)

Por meio de exocitose, os corpos lamelares (“pacotes” de fosfolipídeos) são ejetados dos pneumócitos do tipo II e são transformados em mielina tubular no lúmen alveolar. Tanto os corpos lamelares como a mielina tubular são considerados formas distintas de surfactantes.

A maturidade pulmonar fetal se estabelece com a capacidade dos pulmões fetais em produzir surfactantes. Com a primeira inspiração do recém-nascido ao nascimento, produz-se uma interface ar-tecido no alvéolo pulmonar. Nesse momento, o surfactante é liberado dos corpos lamelares e se dissipa no alvéolo, garantindo que haja a prevenção do colapso na expiração.

O principal constituinte tensoativo do sistema surfactante é a lecitina. A elevação da concentração de lecitina em relação à de esfingomielina constitui um indicador de maturidade pulmonar fetal (relação lecitina/esfingomielina) e pode ser pesquisada no líquido amniótico, assim como a presença de corpos lamelares. A lecitina tem sua

produção acelerada por volta de 30 semanas e em torno de 35 semanas atinge, pelo menos, 50% do total de lípidos. (ZUGAIB, 2016)

2.2.1 Regulação da produção de surfactante

A síntese de surfactante é estimulada pelo cortisol produzido pela suprarrenal fetal. A administração de glicocorticoides à gestante promove a maturação anatômica do tecido pulmonar com presença precoce de corpos lamelares, ausência de glicogênio e estreitamento da membrana capilar alveolar. A atividade de diversas enzimas envolvidas na síntese dos surfactantes também sofre aumento.

Outros fatores reguladores são:

- Fator fibroblástico pneumocítico, que provoca a maturação do pneumócito tipo II, fazendo com que seja mais receptivo ao cortisol.
- Prolactina, cuja ação se iguala à do cortisol.
- Estrógenos, que controlam a fabricação de prolactina.
- Agonistas beta-adrenérgicos, que tornam a maturação pulmonar mais rápida.
- Fatores de crescimento, por aumento do surfactante.
- Insulina, realizando uma contra regulação por impedir a ação dos corticosteroides.
- Trabalho de parto, por aumento na fabricação de corticosteroides
- Os andrógenos, com ação adstringente na fabricação de surfactante.

2.3 MOVIMENTOS RESPIRATÓRIOS FETAIS

A partir de 11 semanas de gestação, o feto passa a apresentar movimentos torácicos erroneamente chamados de movimentos respiratórios, uma vez que não há troca de gases nos pulmões fetais. Esses movimentos são observados no desenvolvimento normal do produto conceptual, até o termo da gestação, e refletem o amadurecimento da função do centro respiratório cerebral, de forma a preparar a musculatura que compõe o sistema respiratório, a qual desempenhará função após o nascimento.

São movimentos rápidos e de pequena amplitude observados a ultrassonografia com frequência de 1 a 1,5 movimentos por segundo. Ficam mais lentos e curtos entre 30 a 32 semanas, sugerindo amadurecimento dos motoneurônios entre 33 e 36 semanas. Por vezes movimentos irregulares de pequena amplitude são observados em uma

frequência de 10 a 15 movimentos por minuto, sendo referido pela gestante como “solução fetal”.

Ao contrário do que ocorre após o nascimento, nos movimentos respiratórios fetais ocorre retração da caixa torácica e expansão do abdome na inspiração, às custas da contração do diafragma, sem atuação da musculatura intercostal fetal.

A ausência ou diminuição dos movimentos respiratórios podem significar hipoxemia, hipoglicemia, parto prematuro, infecção ou sofrimento fetal. Já um dos fatores que aumentam a frequência dos movimentos torácicos fetais está a hiperglicemia materna.

2.4 ADAPTAÇÃO RESPIRATÓRIA AO NASCIMENTO

A transição da dependência da placenta na troca gasosa para a troca gasosa autônoma requer as seguintes mudanças adaptativas dos pulmões: produção de surfactante nos sacos alveolares; transformação dos pulmões de órgãos secretores para órgãos capazes de realizar trocas gasosas; estabelecimento das circulações sistêmicas e pulmonar em paralelo. (JUNQUEIRA E CARNEIRO, 2017)

Ao nascimento, os pulmões estão aproximadamente com a metade de seu volume preenchido com líquido derivado da cavidade amniótica, pulmões e das glândulas traqueais. A aeração dos pulmões ao nascimento não é tanto devido à dilatação dos órgãos colapsados vazios, mas sim da rápida substituição do líquido intra-alveolar pelo ar. O líquido pulmonar é retirado ao nascimento por três rotas: através da boca e do nariz por pressão no tórax fetal durante o parto vaginal; pelos capilares, artérias e veias pulmonares; e pelos vasos linfáticos. (ZUGAIB, 2016)

Em resposta à elevação da concentração de catecolaminas e outros hormônios no fim da gestação, o epitélio alveolar altera a secreção de cloro e líquido para os espaços alveolares, passando a reabsorver sódio e líquido. A elevação da tensão de oxigênio depois do nascimento eleva a capacidade do epitélio em transportar o sódio, provocando a reabsorção do fluido alveolar. O ar adentra os pulmões com a primeira respiração efetiva e a pressão intratorácica cai com a expansão dos alvéolos

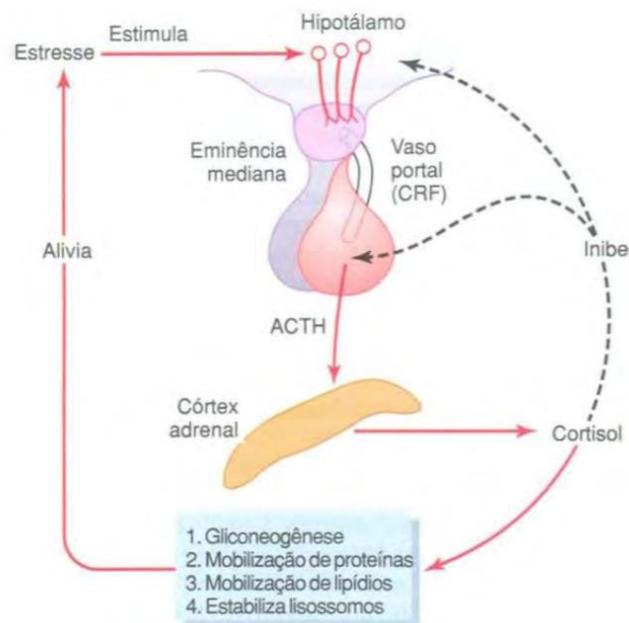
A primeira respiração após o nascimento normalmente é ofegante e ocorre nos primeiros dez segundos de vida como resultado da reação do SNC à alteração repentina de pressão e temperatura, assim como a outros estímulos externos. A

capacidade de reter o ar no pulmão depende da adequada ação dos surfactantes na primeira expiração. Maior pressão intraluminal é identificada nos menores alvéolos e, na ausência de surfactante, estes tendem a se colabar, em decorrência da passagem do ar para os alvéolos maiores, de menor pressão intra-alveolar. Para que os alvéolos de dimensões distintas mantenham a pressão, o surfactante é necessário, permitindo a retenção de ar no fim da expiração.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS GLICOCORTICÓIDES

Os corticosteróides são hormônios secretados pelo córtex das glândulas suprarrenais, e são divididos em glicocorticoides (GC) e mineralocorticoides. O cortisol ou hidrocortisona é o principal GC natural circulante no ser humano. São produzidos pela zona fasciculada e estão envolvidos em diversas funções fisiológicas e na adaptação a situações de estresse. 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) conforme demonstrado na figura 5. (GUYTON E HALL, 2006)

FIGURA 5 - Mecanismo de regulação da secreção de glicocorticoides. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico, CRF, fator liberador de corticotrofina.



Guyton e Hall, Tratado de Fisiologia Médica, 2006

O hormônio antidiurético (ADH), a ocitocina e as catecolaminas podem influenciar o ritmo circadiano da secreção de ACTH, assim como estados de febre, hipoglicemia, estresse e alteração do ciclo de sono-vigília. A regulação da liberação do cortisol é realizada por mecanismo de *feedback* negativo, no qual o cortisol atua sobre os receptores de GC presentes no hipotálamo e na hipófise, inibindo a liberação de CRH e ACTH. Em situações de ansiedade, de cirurgia, de dor excessiva, de infecções, de traumatismos graves, de queimaduras, de hipovolemia e de choque há aumento na liberação de ACTH e CRH e, conseqüentemente, do nível plasmático de cortisol em

15 a 20 vezes os valores basais (5 a 25 mg/100 ml de plasma). Nesses casos, o mecanismo de feedback não é efetivo.

O cortisol é produzido de forma rítmica, cíclica, com pico às 8 horas e mínima liberação entre as 18 e as 24 horas, para pessoas com hábito de dormir à noite.

Por ser um derivado lipídico com baixa solubilidade plasmática, cerca de 80% do cortisol é transportado ligado a uma proteína plasmática carreadora específica, a globulina fixadora de cortisol-transcortina; 10% ligado à albumina; o restante circula em sua forma livre. A afinidade da transcortina pelos análogos sintéticos do cortisol é menor que a afinidade pelo próprio cortisol.

Os GC ligados à transcortina e à albumina não são biologicamente ativos sendo, portanto, a fração livre responsável pelos efeitos fisiológicos ou farmacológicos, no caso da administração dos análogos do cortisol.

O metabolismo dos GC é hepático e sua eliminação, na forma inativa, ocorre por via renal. Menos de 1% do cortisol produzido é excretado, em sua forma livre, pela urina. Tanto o cortisol quanto os seus análogos sintéticos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Se a via escolhida para a administração for a parenteral, é necessário o uso de ésteres solúveis em água, como, por exemplo, o succinato sódico de hidrocortisona e o fosfato de dexametasona. A absorção tópica varia conforme a dimensão da área exposta ao GC e conforme a dependência da existência ou não de lesão cutânea que favoreça a absorção. A absorção sistêmica é baixa quando utilizada a via inalatória.

3.1 PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS E FARMACODINÂMICOS

Os GC podem ser classificados de acordo com sua meia-vida, sua potência e sua duração de ação. A caracterização de duração de ação, como curta, intermediária e longa, tem como base a duração da supressão do ACTH após dose única, com atividade antiinflamatória equivalente a 50 mg de prednisona. São considerados GC de ação curta a cortisona e a hidrocortisona, pois suprimem o ACTH por oito a 12 horas; GC de ação intermediária são a prednisona, a prednisolona, a metilprednisolona e a triamcinolona, estas suprimem o ACTH por 12 a 36 horas; e

temos os GC de ação longa, que são a dexametasona e a betametasona, promovem supressão do ACTH por 36 a 72 horas.

3.2 BETAMETASONA E DEXAMETASONA

Ao analisarmos o uso dos glicocorticoides com o objetivo de atuar na maturidade pulmonar fetal, são preferidos a betametasona e a dexametasona pois ambos possuem atividade biológica idêntica, atravessam a placenta em sua forma ativa, são desprovidos de atividade mineralocorticoide, o efeito imunossupressor é fraco, tem duração de ação maior que o cortisol e a metilprednisolona e são os mais pesquisados. Além disso, são menos extensivamente metabolizados pela enzima placentária 11 beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, permitindo maior biodisponibilidade da droga na circulação fetal.

Tanto a betametasona como a dexametasona são eficazes para acelerar a maturidade pulmonar fetal, sendo qualquer um dos medicamentos aceitáveis para este fim. Em meta-análises de estudos randomizados realizados pela Cochrane Database em 2013 e 2017 comparando o uso de diferentes corticosteróides em mulheres com risco de parto prematuro, não foram observadas diferenças estatísticas entre o uso da dexametasona e da betametasona nos desfechos analisados. Em recente ensaio clínico randomizado multicêntrico, Crowther e cols não encontraram diferença entre o uso da dexametasona e da betametasona nos desfechos mortalidade infantil e seqüela neurossensorial (CROETHER, 2019). Também não há evidências de diferente efeito na redução da síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, SARS moderada ou grave, displasia broncopulmonar ou peso ao nascer (SHANKS, 2019). Porém são necessários maiores ensaios clínicos para confirmar tais achados. Até o presente momento, a escolha do uso do GC pode continuar sendo feita com base na preferência do serviço, facilidade de administração, custo e disponibilidade da medicação.

Um mililitro da suspensão de betametasona comumente usada na prática clínica é uma combinação de 3 mg de fosfato de sódio de betametasona e 3 mg de acetato de betametasona. O fosfato de betametasona sódica é solúvel e por isso é rapidamente absorvido, enquanto o acetato de betametasona é apenas ligeiramente solúvel e, portanto, proporciona uma atividade mais sustentada da medicação. É disponível

apenas para injeção intramuscular e possui meia-vida biológica de 35 a 54 horas. O início e a duração da ação são afetados pela vascularização no local da injeção. As concentrações de droga no sangue do cordão são aproximadamente 20% dos níveis maternos uma hora após a injeção materna (BALLARD, 1975).

Já a dexametasona está disponível como fosfato sódico de dexametasona, tem início rápido e curto tempo de ação. Portanto, a frequência de dosagem da dexametasona é menor do que a da betametasona. É menos dispendiosa e mais amplamente disponível do que a betametasona, porém somente preparações de dexametasona livres de sulfito devem ser usadas por ser diretamente neurotóxicas ao recém-nascido.

Embora a dexametasona seja bem absorvida pelo trato gastrointestinal, a segurança e a eficácia da via oral para a maturação fetal não foram estabelecidas.

As doses indicadas para cada uma das drogas são:

- Betametasona: duas doses de 12 mg administradas por via intramuscular com 24 horas de intervalo.
- Dexametasona quatro doses de 6 mg administradas por via intramuscular com 12 horas de intervalo.

Nas doses acima, 75 a 80% dos receptores de corticosteroides disponíveis são ocupados, o que deve fornecer indução quase máxima de respostas mediadas por receptor de corticosteroides em tecidos fetais alvo (BALLARD, 1975). Estas doses resultam em níveis de glicocorticóides no sangue do cordão semelhantes ao observado no recém-nascido prematuro que sofreu alguma forma de estresse de modo fisiológico.

Não há evidências convincentes de que os efeitos fetais benéficos das doses padrão de corticosteróides antenatais sejam significativamente reduzidos em mulheres com sobrepeso ou obesas (índice de massa corporal [IMC] ≥ 25 kg/m²), mas são necessários mais estudos. Em um estudo randomizado, os níveis de betametasona no sangue materno e no cordão umbilical foram semelhantes para mulheres obesas (IMC ≥ 30 kg / m²) e não obesas; no entanto, este estudo não avaliou os desfechos clínicos (HASHIMA, WAPNER, AJOG, 2010).

3.3 HIDROCORTISONA

A hidrocortisona também pode ser utilizada para o fim de maturação pulmonar fetal diante da falta da betametasona e da dexametasona. Porém é extensamente metabolizada pelas enzimas placentárias, de modo que o medicamento que atravessa a membrana feto-placentária é pouco ativo, podendo não ocorrer os efeitos benéficos esperados no feto. A dose indicada nestes casos é de 500 mg de hidrocortisona por via intravenosa a cada 12 horas, por 4 doses. (MOORE, 2001 E MORRISON, 1978). Porém não se justifica a utilização desta medicação em detrimento da dexametasona ou da betametasona quando estes estão disponíveis.

4 EFEITO PULMONAR FETAL DOS GLICOCORTICÓIDES

Corticosteroides endógenos são essenciais para o processo normal de desenvolvimento pulmonar fetal. Em modelos animais, a concentração de corticosteróides não circulantes aumenta no final da gestação, simultaneamente com a fase ativa da maturação pulmonar (BALLARD, 1995). Por outro lado, quando a função adrenal é diminuída, o desenvolvimento pulmonar é retardado. Da mesma forma, os camundongos *knockout* para o receptor de glicocorticóides homozigotos têm pulmões pouco desenvolvidos e não sobrevivem (SCHMID, 1995). Estudos em humanos demonstraram que as concentrações de cortisol no líquido amniótico e de corticóides conjugados, produzidos principalmente pelo feto, aumentam acentuadamente à medida que a proporção de lecitina para esfingomiélinina aumenta (BALLARD, 1995).

A administração antenatal de corticosteróides acelera o efeito dos corticosteróides endógenos (BONANNO, 2009). O efeito bioquímico mais bem descrito é a indução dos pneumócitos tipo II, aumentando a produção de surfactante. As proteínas surfactantes A, B, C e D aumentam, assim como as enzimas necessárias para a síntese de fosfolipídios. De fato, todos os componentes conhecidos do surfactante são induzidos pela corticoterapia (BALLARD, 1995).

Ballard e cols demonstraram que o tratamento com corticoides também estimula o desenvolvimento estrutural dos pulmões. Observaram que os pulmões dos fetos expostos apresentaram um aumento do volume alveolar e um alinhamento mais próximo dos alvéolos aos vasos e paredes alveolares mais finas, em comparação com fetos não expostos, com idade gestacional semelhante. Essas mudanças maturacionais resultam num aprimoramento das trocas gasosas e da função respiratória neonatal. É importante ressaltar que os fetos expostos a esteróides também apresentam melhor resposta ao tratamento com surfactante pós-natal (BALLARD, 1995).

Em modelos animais, também demonstrou-se que os corticosteróides exógenos aumentam os betareceptores pulmonares fetais e a ligação de alta afinidade agonista específica. O estímulo aos receptores beta-adrenérgicos estimulam a liberação do surfactante e a absorção do líquido alveolar, sendo portanto, essencial para o

desenvolvimento pulmonar fetal normal e para a adaptação fetal ao nascer (EWING, 1992). Os receptores beta-adrenérgicos pulmonares aumentam durante a gestação, paralelamente ao aumento dos glicocorticóides endógenos. O efeito benéfico dos corticosteroides pré-natais pode ser explicado, em parte, por esse efeito no sistema beta-adrenérgico.

Outro efeito bioquímico menos conhecido dos corticosteróides na função pulmonar pós-natal é a expressão de ENaC (*Epithelial sodium channel*), que atinge o pico no epitélio alveolar no termo, facilitando a depuração perinatal dos líquidos pulmonares (SMITH, 2000). Foi demonstrado que os corticosteróides aumentam a transcrição das subunidades dos canais de sódio e a atividade dos canais existentes, enquanto diminuem sua degradação (VENKATESH, 1997). Assim, os corticosteróides provavelmente aumentam a depuração de fluidos pulmonares ao nascimento em prematuros por seu efeito na expressão e função da ENaC. Esse efeito na depuração de fluidos pode ser especialmente benéfico para prematuros tardios, ou mesmo para bebês a termo.

5 CORTICOTERAPIA ANTENATAL: EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

5.1 CANDIDATOS A CORTICOTERAPIA ANTENATAL

A terapia é indicada para todas as gestantes entre 24 e 34 semanas com risco de parto prematuro dentro de 2 a 7 dias. Deve-se considerar os limites locais da viabilidade fetal ao determinar o limite mais baixo da idade gestacional para a administração da corticoterapia antenatal, incluindo referência aos dados locais sobre a sobrevivência e morbidade do recém-nascido.

5.1.1 Uso nos prematuros extremos

A recomendação do NIH de 1995 não comentou a corticoterapia com menos de 24 semanas de gestação provavelmente devido à baixa sobrevivência nessas idades gestacionais naquela época, e essas mulheres foram excluídas dos estudos randomizados. No entanto, uma coorte observacional da Rede de Pesquisa Neonatal do NIH revelou uma redução na mortalidade e nos déficits de desenvolvimento neurológico em 18 a 22 meses para bebês que foram expostos à GC e nasceram com 23 + 0 a 23 + 6 semanas de gestação (CARLO, 2011).

Juntamente com os avanços no cuidado neonatal de prematuros extremos, o uso de GC em gestações próximas aos limites de viabilidade aumentou. Os dados demonstram que os resultados de reanimação neonatal podem ser melhorados com o GC. Isso levou o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) a declarar na atualização mais recente do parecer (2017) que a corticoterapia antenatal "também pode ser considerado para mulheres grávidas a partir de 23 + 0 semanas de gestação" com risco de parto prematuro dentro de sete dias. Tendências recentes, no entanto, aumentam ainda mais o limite de viabilidade, apesar da incerteza quanto aos efeitos benéficos da medicação em estágio tão precoce do desenvolvimento fetal.

Relatórios modernos documentam taxas de sobrevivência de aproximadamente 25 a 35% para bebês nascidos com 22 semanas de gestação, dramaticamente mais altas do que as taxas de apenas uma década antes, que eram inferiores a 10% (ISHII, 2013).

Atualmente, as discussões sobre a reanimação de recém-nascidos prematuros extremos são mais comuns e a corticoterapia antenatal está sendo oferecida em

gestações mais precoces. Carlo et al. encontraram uma taxa mais baixa de morte e de comprometimento do desenvolvimento neurológico aos 18 a 22 meses de idade em bebês expostos à corticoterapia antenatal se administrados às 22 semanas. As recomendações da ACOG refletem essa evidência, mas é inegável que houve uma melhora significativa no resultado do feto nascido no limite de viabilidade. À medida que esse limite continua a diminuir, o papel e a lógica dos glicocorticoides antenatais também podem mudar.

5.1.2 Uso nos pré-termos tardios

Os bebês que nascem com 34 a 36 semanas de gestação (pré-termo tardio) têm maior risco de desfechos respiratórios desfavoráveis e outros desfechos do que aqueles que nascem com 37 semanas de gestação ou mais. As evidências mostram que há menos bebês com morbidade respiratória grave após a corticoterapia antenatal, mas não há estudos avaliando resultados a longo prazo nesse grupo de pacientes (GYAMFI, 2016).

O ensaio clínico Antenatal Late Preterm Steroids (ALPS) estabeleceu que a corticoterapia antenatal em pacientes com expectativa de parto entre 34 + 0 semanas e 36 + 6 semanas pode ser benéfica (GYAMFI, 2016). Neste estudo randomizado, multicêntrico e controlado por placebo, a administração materna de betametasona foi associada à menor taxa de assistência ventilatória neonatal, natimorto ou morte neonatal dentro de 72 horas após o parto (11,6% [165/1427] vs 14,4% [202/1400], RR 0,80, IC 95% 0,66, 0,97, $p < 0,001$). As taxas de hipoglicemia neonatal foram maiores no grupo da betametasona (24,0% [343/1427] vs 15,0% [210/1400], RR 1,60, IC 95% 1,37, 1,87). A frequência de outras complicações neonatais e tempo de internação não diferiram entre os grupos. A betametasona não foi associada a maiores taxas de infecção materna ou neonatal.

Neste estudo, o benefício foi encontrado, apesar do fato de que apenas 60% das mulheres inscritas receberam o curso completo de duas doses de betametasona antes do parto. A tocolise não foi administrada rotineiramente e o parto não foi adiado para permitir a administração de corticosteróides. Foram excluídas mulheres com diabetes pré-gestacional, gestações múltiplas ou que haviam recebido corticoterapia em idade

gestacional inferior a 34 semanas. Assim, a corticoterapia antenatal não foi adequadamente estudada para todas as mulheres com risco de prematuridade tardia.

Embora estudos randomizados menores não demonstrem um benefício para uso dos GC no período pré-termo tardio, uma recente metanálise de três ensaios clínicos, incluindo o ALPS, teve conclusões semelhantes às do estudo ALPS (Saccone, 2016). A análise incluiu três estudos, incluindo o teste ALPS, e um total de 3200 mulheres com risco de prematuridade tardia. O uso dos GC foi associado a menor risco de SDR grave, taquipneia transitória do recém-nascido e uso de surfactante. A meta-análise novamente demonstrou taxas mais altas de hipoglicemia entre os bebês cujas mães receberam GC pré-natal. Não foram encontradas diferenças nas taxas gerais de SDR, necessidade de ventilação mecânica, taxas de admissão na UTIN, pontuação no índice de APGAR ou mortalidade neonatal.

As diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre intervenções para melhorar os resultados de nascimentos prematuros foram atualizadas pela última vez em 2015, antes da publicação do estudo ALPS (WHO, 2015). Nesse documento, a OMS não recomenda a corticoterapia após 34 semanas. A Diretriz de Green-top do Royal College de Obstetras e Ginecologistas (RCOG) sobre o tema foi publicada em 2010 e não recomenda o GC nos prematuros tardios.

Atualizadas em 2017, as diretrizes atuais da ACOG afirmam que “um único curso de betametasona é recomendado para mulheres grávidas entre 34 + 0 semanas e 36 + 6 semanas de gestação com risco de nascimento prematuro dentro de 7 dias e que não receberam um curso anterior de GC antenatal.” Em alinhamento com os critérios de exclusão do estudo ALPS, a ACOG recomenda não utilizar de corticoterapia no prematuro tardio em mulheres com corioamnionite e afirma que a tocólise não deve ser usada para atrasar o parto para a administração do corticoide.

Embora a incidência geral de complicações respiratórias graves seja relativamente baixa em prematuros tardios em comparação com os nascidos antes de 34 semanas, grandes estudos demonstraram benefícios da administração de GC no período pré-termo tardio.

É necessário um estudo mais aprofundado das mulheres que receberam um curso de corticoterapia antes de 34 semanas, das mulheres com diabetes pré-gestacional,

gestações múltiplas e mulheres que receberam corticoterapia devido à ameaça de parto prematuro tardio, mas que acabam tendo parto a termo.

5.1.3 Uso entre 37 e 39 semanas

Comparados aos nascidos por parto vaginal, os bebês nascidos por cesariana apresentam maior incidência de SDR, taquipneia transitória do recém-nascido e internação na UTIN (GERTEN, 2005). Esses riscos são ainda maiores quando a cesariana acontece antes do início do trabalho de parto. A corticoterapia antenatal se associou a redução destes riscos em bebês prematuros, no entanto os seus benefícios no termo permanecem incertos.

Atualmente, o RCOG, Reino Unido, recomenda CTA para todas as mulheres que planejam fazer parto cesáreo antes de 39 + 0 semanas (RCOG, 2010), mas o ACOG não recomenda CTA para nascimentos a termo, independentemente do modo de parto a termo (ACOG, 2017). As recomendações da OMS não comentam a CTA nos casos de cesarianas a termo, mas não recomendam a CTA antes de cesarianas eletivas entre 34 + 0 a 36 + 6 (OMS, 2015).

A fisiopatologia da morbidade respiratória em bebês a termo é geralmente diferente da de prematuros. Acredita-se que as complicações respiratórias no termo sejam devidas, principalmente, à maior retenção de líquidos nos pulmões (JAIN, 2006) e à falta de aumento dos níveis de catecolaminas que normalmente ocorre no trabalho de parto (IRESTEDT, 1984). Além disso, o trabalho de parto ativa os canais de sódio das células epiteliais dos pulmões, promovendo a drenagem do líquido alveolar. Na ausência de trabalho de parto, o uso dos glicocorticóides parece aumentar a atividade dos canais de sódio, o que representa um benefício potencial da CTA para cesáreas eletivas no termo (JAIN, 2006).

Uma revisão da Cochrane, atualizada em 2018, comparou a CTA nos casos de cesárea eletiva no termo (betametasona ou dexametasona) ao grupo placebo e ao grupo controle. A revisão incluiu quatro estudos num total de 3956 mulheres. A revisão concluiu que a CTA diminuiu o risco de SDR em aproximadamente 50% dos casos (RR 0,48, IC 95% 0,27, 0,87) e de taquipneia transitória em aproximadamente 60% (RR 0,43, IC 95% 0,29, 0,65). A CTA também foi associada a uma diminuição de 55% nas taxas de admissão na UTIN por complicações respiratórias (RR 0,45, IC 95% 0,22 a

0,79). No entanto, a qualidade da evidência para todos esses resultados foi classificada como baixa.

Como o risco geral de morbidade respiratória a termo é baixo, o significado clínico desses achados permanece obscuro à luz de possíveis danos, conhecidos ou desconhecidos, causados pela corticoterapia antenatal. A CTA está associada a um risco aumentado de hipoglicemia neonatal em bebês a termo (RR 1,61, IC 95% 1,38, 1,87) (SACCONE, 2016). A hipoglicemia neonatal foi identificada em alguns estudos como um fator de risco independente para atraso no desenvolvimento de prematuros, aumentando a preocupação com a relação risco-benefício dessa intervenção (DUVANEL, 1999). Apenas um estudo examinou os resultados a longo prazo de bebês que receberam esteróides antes de cesariana eletiva no termo (ASTECS-2). Este estudo examinou os resultados entre 8 e 15 anos de uma coorte do estudo original da ASTECS, um grande estudo randomizado controlado comparando betametasona ao tratamento padrão.

No geral, não foram encontradas consequências adversas a longo prazo de um único curso da CTA a termo (STUTCHFIELD, 2013). A única constatação significativa foi que as escolas relataram subjetivamente que uma proporção menor de crianças no grupo da CTA foi percebida pelos professores como estando no quartil superior de desempenho ($p = 0,03$). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas em nenhum outro desfecho entre os grupos, incluindo avaliações objetivas de resultados de desempenho e teste.

No geral, os benefícios da corticoterapia antenatal na redução da morbidade respiratória parecem diminuir com o aumento da idade gestacional, inclusive entre os bebês nascidos por cesariana. Quando possível, o parto cesáreo deve ser adiado até 39 semanas de gestação. Para partos cesáreos planejados entre 37 + 0 e 38 + 6 semanas, riscos e benefícios de um curso de CTA devem ser considerados. As recomendações para mulheres nessa faixa etária gestacional, no entanto, são conflitantes. São necessários estudos randomizados maiores, com acompanhamento mais longo, antes que se possa tirar uma conclusão definitiva.

O Colégio Americano de Obstetras e ginecologistas desaconselha o parto eletivo antes das 39 semanas de gestação.

5.2 TEMPO ENTRE A ADMINISTRAÇÃO E O PARTO

Metanálises demonstraram que a máxima eficácia da corticoterapia antenatal se dá nos casos de parto ocorrido entre 2 a 7 dias após a administração da primeira dose (COCHRANE, 2006 e OMS, 2015). A eficácia é incompleta quando antes de 24 horas após a administração e parece diminuir após 7 dias (MELAMED, 2015).

A terapia deve ser instituída mesmo se o parto estiver previsto para ocorrer antes da conclusão da segunda dose do primeiro ciclo de medicação. Sugere-se essa abordagem liberal ao tratamento, porque o intervalo mínimo entre a administração e a biodisponibilidade do medicamento necessária para obter benefícios neonatais não foi claramente definido e a hora do parto não pode ser prevista com precisão. Em um estudo, apenas um quarto das mulheres teve parto dentro da janela ideal de ação dos corticoides (LIGGINS, 1972 e Makhija, 2016).

Dados observacionais sugerem que os benefícios neonatais começam a acumular-se poucas horas após a administração de corticosteroides. Os bebês que receberam uma dose de betametasona no útero, mas que nasceram antes da segunda dose, tiveram melhores resultados do que os que não receberam corticosteroides pré-natais (ELIMIAN, 2003 e NORMAN *et al*, 2017). Um estudo, no entanto, observou que o pico de betametasona ocorrido nos bebês que nasceram dentro de 1 a 24h da administração parecia aumentar o risco de síndrome do desconforto respiratório e diminuir as taxas de sobrevivência intacta (PELTONIEMI, 2007), sendo este achado merecedor de um estudo mais aprofundado.

5.3 DOSE DE RESGATE

É comprovado que a CTA reduz o risco de síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular e morte neonatal quando administrada a mulheres em risco de nascimento prematuro antes de 34 semanas. No entanto, estudos sugerem que os efeitos na maturação fetal se dissipam se o nascimento não ocorrer dentro de sete dias após a administração (MCLAUGHLIN, 2003). Uma vez que menos de 10% das mulheres que apresentam trabalho de parto prematuro evoluem para parto dentro de sete dias, a ideia de realizar a corticoterapia o mais próximo do parto provou ser atraente. Os médicos começaram a administrar cursos semanais de GC para garantir que a administração ocorresse dentro de uma semana após o parto. Embora estudos

demonstrem um possível benefício - especialmente diminuindo o risco de SDR -, isso ocorreu às custas de uma diminuição no peso ao nascer (WAPNER, 2006). Uma meta-análise em 2015 de dez ensaios clínicos randomizados de mais de 4700 mulheres e 5700 bebês comparou aqueles que receberam um único curso de CTA àqueles com múltiplos cursos (CROWTHER, 2015). Seus resultados demonstraram uma diminuição do risco de SDR e doença pulmonar grave, com um risco aumentado de redução do peso ao nascer. No entanto, os pesos de nascimento ajustados à idade gestacional não foram diferentes para os bebês submetidos a vários cursos de corticoide.

Equilibrar o risco de nascimento prematuro iminente e evitar cursos adicionais desnecessários de corticoide é um grande desafio clínico. A distinção entre contrações recorrentes que levarão ao parto e ameaça de trabalho de parto prematuro é imprecisa e, portanto, decidir quando dar cursos adicionais de corticoides tem sido difícil de especificar em protocolos. A corticoterapia antenatal precisa ser administrada com antecedência suficiente para proporcionar benefício se o parto prematuro for iminente. Mas, por outro lado, se o trabalho de parto não progredir, atrasar o tratamento pode evitar a exposição desnecessária aos corticóides. Orienta-se, no entanto, evitar “esperar demais” e perder a janela em que o corticoide poderia fornecer benefícios.

Em 2009, um possível regime de curso de resgate foi avaliado (Garite, 2009). Neste estudo multicêntrico, controlado e randomizado, mulheres < 33 + 0 semanas que receberam um curso de SCA pelo menos 14 dias antes e foram julgadas como tendo uma ameaça recorrente de trabalho de parto prematuro nos próximos sete dias receberam um curso adicional, duas doses de 12 mg de betametasona com intervalo de 24 h ou quatro doses de 6 mg de dexametasona com intervalo de 12 h. Os autores encontraram um risco reduzido de SDR, suporte ventilatório e uso de surfactante no grupo de repetição de corticoide. Não houve diferença no peso ao nascer, na restrição de crescimento intrauterino ou na circunferência cefálica em ambos os grupos.

Embora os cursos semanais de GC não sejam recomendados, o uso de um único curso de resgate demonstrou ter efeitos benéficos sem aumentar os efeitos adversos de restrição do crescimento fetal e paralisia cerebral (CROWTHER, 2015). Os dados de crianças de 5 anos do estudo Múltiplos Cursos de Corticosteróides Antenatais e do

Estudo Colaborativo Australiano de Doses Repetidas de Corticosteróides para Prevenção de Doenças Respiratórias Neonatais (6 - 8 anos) também são tranquilizadores, sem risco aumentado de deficiência no desenvolvimento neurológico, distúrbios cardiometabólicos ou outro desfecho grave naqueles que receberam mais de um curso de CTA (CROWTHER, 2016). Esses achados tranquilizadores incluem tamanho e composição corporal semelhantes durante a infância para grupos que recebem vários cursos da ACS em comparação com cursos únicos. A OMS e outras organizações adotaram isso e recomendam que um único ciclo de repetição de corticosteróides seja considerado em mulheres com menos de 34 + 0 semanas de gestação e que julguem ter um risco de parto prematuro em sete dias e cujo curso anterior de corticóide foi administrado há mais de 7 ou 14 dias (diretrizes da OMS ou ACOG, respectivamente). No entanto, ainda há dúvidas sobre se vários cursos de “resgate” são benéficos ou se apenas um desses cursos seria necessário, mesmo que o parto não ocorresse.

5.4 SEGURANÇA E EFEITOS DE UM ÚNICO CICLO DE APLICAÇÃO

A administração de um único curso de corticoterapia antenatal (ou seja, duas doses de betametasona ou quatro doses de dexametasona) antes de 34 semanas de gestação parece ser segura tanto para o feto/bebê quanto para a mãe, mas tem alguns efeitos colaterais.

5.4.1 Potenciais efeitos adversos fetais

5.4.1.1 Frequência cardíaca fetal e parâmetros biofísicos

A administração de corticosteróides pré-natais pode estar associada a alterações transitórias da frequência cardíaca fetal (FCF) e a alterações comportamentais que normalmente retornam à normalidade quatro a sete dias após o tratamento (VERDURMEN, 2013). Quando uma avaliação fetal não-segura (por exemplo, cardiotocografia não reativa ou baixa pontuação no perfil biofísico [BPP]) ocorre dentro de dois ou três dias após a administração de corticosteróides, a possibilidade de alterações transitórias relacionadas ao medicamento deve ser considerada. Dependendo da avaliação do cenário clínico total e do julgamento clínico, a monitorização cardíaca fetal contínua deve ser considerada.

O achado mais consistente da FCF é uma diminuição na variabilidade nos dias dois e três após a administração. Os movimentos respiratórios fetais reduzidos e os movimentos do corpo podem resultar em uma pontuação mais baixa do perfil biofísico fetal. No entanto, este não é um achado consistente; um estudo randomizado controlado por placebo em humanos não relatou uma diminuição na percepção materna dos movimentos fetais em pacientes que receberam corticosteróides pré-natais (LEE, 2006).

A FCF e as alterações comportamentais podem refletir uma resposta fisiológica direta do cérebro aos corticosteróides ou podem ser um resultado indireto de um aumento transitório da resistência vascular fetal e pressão arterial, o que foi demonstrado em alguns estudos em animais (DERKS, 1997).

5.4.1.2 Estudos do Doppler

Uma melhora transitória no fluxo diastólico final da artéria umbilical após a administração pré-natal de corticosteróide foi descrita em 63% a 71% dos pacientes que participaram de três estudos (EDWARDS, 2003). A melhora foi observada aproximadamente oito horas após a primeira dose de betametasona e durou uma mediana de três dias (intervalo de 1 a 10 dias). No entanto, outros estudos não observaram efeitos na velocidade de fluxo ou na forma das ondas de fluxo sanguíneo da artéria umbilical, artéria cerebral média ou ducto venoso (WIJNBERGER, 2004).

No entanto, fetos prematuros com grave restrição de crescimento e diástole zero ou reversa não apresentam resposta cardiovascular consistente à administração materna de betametasona. Alguns apresentam melhora transitória do fluxo sanguíneo, enquanto outros não. O último grupo parece estar em maior risco de acidose intra-uterina grave ou óbito. No entanto, essas observações são baseadas em um pequeno número de eventos em dois estudos e precisam ser confirmadas antes que uma mudança no manejo desse subgrupo de fetos seja considerada (WALLACE, 1999).

5.4.2 Potenciais efeitos adversos em lactentes

Em uma revisão sistemática de 2017 de estudos randomizados, um único curso de corticosteróides antenatais não aumentou o risco de qualquer resultado adverso infantil incluindo infecção neonatal, pequeno para a idade gestacional, disfunção do

eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. No entanto, mais pesquisas são necessárias, pois vários estudos de crianças expostas a corticosteróides pré-natais observaram redução da secreção de cortisol basal e induzida por estresse nesses bebês.

5.4.3 Potenciais efeitos a longo prazo em crianças e adultos

São necessários mais dados sobre os efeitos a longo prazo dos corticosteróides pré-natais. A maioria dos estudos de crianças/adultos expostos a um único ciclo de corticosteroides pré-natais antes das 34 semanas de gestação não relataram efeitos adversos no crescimento, na função pulmonar ou no desenvolvimento psicossocial, motor, cognitivo, neurológico e oftalmológico em comparação com controles não expostos (DALZIEL, 2005 e SOTIRIADIS 2015). No entanto, a programação fetal e suas consequências continuam sendo uma preocupação. A exposição ao excesso de corticosteroides antes do nascimento foi postulada como fatores influenciadores para o desenvolvimento de algumas doenças em adultos. Alguns efeitos cardiovasculares, renais e metabólicos potencialmente adversos foram relatados e requerem estudos adicionais (por exemplo, maior reatividade do cortisol ao estresse psicológico, maior rigidez do arco aórtico, maior resistência à insulina, maior risco de hipertensão no adulto).

Também existem preocupações quanto aos possíveis efeitos adversos no desenvolvimento neurológico, particularmente com a exposição no útero no final da gestação. Vários cursos de esteróides podem acentuar potenciais efeitos adversos.

5.4.4 Efeitos colaterais maternos

A maioria das gestantes tolera um único curso de corticosteroide antenatal sem dificuldade. Em uma revisão sistemática de 2017 de estudos randomizados, o tratamento não aumentou o risco de morte materna, corioamnionite ou endometrite (ROBERTS, 2017). Os relatos de casos descreveram edema pulmonar, associado ao tratamento combinado com tocolíticos, especialmente nos casos de corioamnionite, sobrecarga volêmica ou gestação múltipla. A própria betametasona tem baixa atividade mineralocorticóide em comparação com outros corticosteróides; portanto, hipertensão não é uma contraindicação à terapia.

Hiperglicemia transitória ocorre em muitas mulheres; o efeito esteróide começa aproximadamente 12 horas após a primeira dose e pode durar cinco dias. O rastreamento para diabetes gestacional, se indicado, deve ser realizado antes da administração de corticosteroides ou pelo menos cinco dias após a primeira dose. Em mulheres com diabetes, a hiperglicemia pode ser grave se não for monitorada e tratada de perto (UPTODATE, 2020).

A contagem total de leucócitos aumenta em aproximadamente 30% dentro de 24 horas após a injeção de betametasona, e a contagem de linfócitos diminui significativamente. Essas alterações retornam ao basal em três dias, mas podem complicar o diagnóstico de infecção.

5.5 POSSÍVEIS DANOS À EXPOSIÇÃO A ESTERÓIDES APÓS 34 SEMANAS

Uma preocupação atual sobre os riscos potenciais da administração de corticosteroides pré-natais a gestações prematuras e a termo tardias, com base nas seguintes linhas de evidência.

O estudo ASTECS comparou a administração de betametasona 48 horas antes da cesariana planejada em ≥ 37 semanas, com os cuidados usuais. Quando o acompanhamento foi realizado entre 8 e 15 anos de idade, as escolas tinham maior probabilidade de perceber que as crianças expostas a esteróides estavam no grupo com menor desempenho em comparação com o grupo controle (STUTCHFIELD *et al*, 2005 e 2013). No entanto, o teste objetivo da capacidade acadêmica não foi realizado como parte do estudo e os resultados de avaliações padronizadas nacionais não mostraram diferenças estatísticas entre as pontuações de cada grupo.

Um aumento no cortisol endógeno ocorre a curto prazo quando o feto está em um período crítico de desenvolvimento cerebral, em preparação para o parto e a transição para a vida extra uterina. Níveis altos de 11 β -hidroxisteróide desidrogenase-2 (11 β -HSD-2) no cérebro fetal ajudam a protegê-lo dos efeitos do aumento fisiológico no cortisol endógeno, mas não o protegem da betametasona ou dexametasona administrada pela mãe devido à resistência desses medicamentos ao metabolismo por 11 β -HSD-2 (SMITH, 2017). Assim, esses esteróides podem causar ativação suprafisiológica dos receptores glicocorticóides no cérebro fetal em curto prazo.

Foi proposto que os esteróides exógenos podem ter efeitos diferentes em diferentes idades gestacionais devido aos múltiplos fatores que mudam com o avanço da idade gestacional e à complexa regulação das respostas mediadas por receptores de glicocorticóides (SMITH, 2017). Como o cérebro humano cresce em 35%, o volume cortical aumenta em 50% e 25% do desenvolvimento cerebelar ocorre entre 34 semanas de gestação e termo (KUGELMAN, 2013), é provável que a exposição à betametasona ou dexametasona exógena durante esse período maiores consequências adversas no desenvolvimento do cérebro do que em qualquer outro período de desenvolvimento. Em particular, a interrupção do ambiente fetal normal neste momento crítico pode levar a alterações no desenvolvimento do sistema neuroendócrino, efeitos ao longo da vida nas funções endócrina, comportamental, emocional e cognitiva e risco aumentado para o desenvolvimento de uma ampla gama ou alterações metabólicas, distúrbios cardiovasculares e cerebrais mais tardiamente na vida (CHANG, 2014).

Em um estudo com 54 crianças pré-adolescentes (6 a 10 anos) que receberam um único curso de betametasona com idade gestacional média de 29,3 semanas (+/- 3 semanas), entregues a termo, e correspondendo 1:2 a bebês a termo não exposta a corticosteróides pré-natais, a exposição pré-natal a corticosteroides foi associada a afinamento cortical significativo, particularmente o córtex cingulado anterior rostral, que está fortemente associado ao desenvolvimento de distúrbios afetivos, bem como à desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (DAVIS, 2011). No entanto, não há diferenças gerais nos problemas afetivos da criança ou no volume total de substância cinzenta.

Por outro lado, um estudo que tentou distinguir os efeitos diretos do tratamento pré-natal com esteróides no funcionamento cognitivo geral, sem as influências de confundimento do parto prematuro descobriu que as crianças nascidas a termo de mulheres sem complicações na gravidez obtiveram, em média, 6 a 7 pontos de QI acima das crianças nascidas a termo de mulheres hospitalizadas por risco de parto prematuro, independentemente de terem sido expostas ou não a corticosteróides intra útero (ALEXANDER, 2016). Isso sugere que fatores relacionados ao risco de nascimento prematuro podem ter efeitos adversos e implicam que um único ciclo de esteróides pré-natais não contribua para déficits cognitivos a longo prazo.

Em um estudo de intervenção multifacetado (ACT), projetado para aumentar o uso de corticosteróides pré-natais em países de baixa e média renda, o aumento do uso de esteróides aumentou a mortalidade neonatal e perinatal na população em geral, principalmente nos nascimentos prematuros e prematuros tardios . Esse foi um achado inesperado e inexplicável que pode estar relacionado, em parte, ao aumento de morbidades infecciosas em mães e bebês expostos a esteróides (ALTHABE, 2015).

Modelos animais de exposição pré-natal ao corticosteróide relatam consistentemente efeitos adversos. Como exemplo, vários esquemas de dosagem de dexametasona administrados a macacos prematuros resultaram em graves efeitos adversos no cérebro, incluindo alterações significativas no hipocampo, danos neurais nos neurônios corticais cerebrais e crescimento cerebelar severamente retardado (UNO, 1990).

Outro motivo de preocupação consiste no fato da terapia sistêmica pós-natal com corticosteróide contribuir para o comprometimento do neurodesenvolvimento, principalmente a paralisia cerebral.

6 CORTICOTERAPIA ANTENATAL EM CONDIÇÕES CLÍNICAS ESPECÍFICAS

6.1 RUPTURA PREMATURA DE MEMBRANAS

A corticoterapia antenatal também demonstrou ser benéfica em mulheres com ruptura prematura de membranas com menos de 34 semanas (ROBERTS, 2017). Foram demonstrados menos riscos de síndrome do desconforto respiratório, hemorragia periventricular, enterocolite necrotizante e morte neonatal com a administração de um único curso de CTA, mesmo com ruptura prematura de membranas (RPMO). É importante ressaltar que não há risco aumentado de infecção materna ou neonatal quando um único curso é utilizado. Embora o nascimento ocorra dentro de uma semana em pelo menos metade dos pacientes com RPMO (MERCER, 2003), uma grande porcentagem não evoluirá para parto. Com a recomendação de que o parto ocorra às 34 semanas, o paciente clinicamente estável com RPMO parece ser um alvo potencial para uma CTA repetida (KUBA, 2018). Estudos anteriores destacam a controvérsia nessa abordagem.

Um curso de corticosteróides também deve ser considerado para pacientes que apresentam RPMO com 34 a 36 semanas e 6 dias de gestação, candidatas a tratamento expectante e que não receberam um curso prévio de corticóide e estão com programação de parto para mais de 24 horas e menos de 7 dias (ACOG, 2020).

Enquanto alguns estudos de múltiplos cursos da CTA demonstraram um risco aumentado de corioamnionite e sepse neonatal quando utilizados, a revisão Cochrane, que analisou vários estudos que incluíram mulheres com RPMO, não encontrou um aumento geral do risco de corioamnionite. Duas análises secundárias de um estudo não mostraram um aumento da taxa de sepse neonatal ao comparar pacientes que receberam uma dose de resgate de CTA com aqueles que receberam um único curso. No entanto, a taxa de sepse neonatal foi alta nos dois grupos (curso único, 16,2% em comparação a dois cursos 17,2%, $p = 0,756$) (GYAMFI, 2014). O ACOG reconhece essa controvérsia e afirma que não há evidências suficientes para fazer uma recomendação a favor ou contra o uso de dose de resgate em pacientes com RPMO. A OMS afirma que a CTA é apropriada para mulheres com RPMO sem sinais clínicos de infecção.

6.2 DIABETES MELLITUS

Gestantes com diabetes foram excluídas de estudos que avaliam os benefícios da corticoterapia antenatal. No entanto, sua exclusão dos ensaios clínicos não deve proibi-las de serem candidatas a essa terapia. Os médicos devem estar cientes da hiperglicemia resultante que geralmente ocorre após a administração dos corticosteróides e realizar o correto manejo deste efeito medicamentoso. A glicemia deve ser monitorada durante o tempo de administração do corticóide e provavelmente por alguns dias depois até que retorne ao nível prévio à medicação. Uma abordagem proativa à dieta e ajuste da dose de insulina durante esse período em mulheres diabéticas podem ser benéficos. Mulheres com diabetes também podem ser candidatas a corticoterapia de resgate se houver indicação clínica. As gestantes não diabéticas tradicionalmente não são submetidas a monitoração rotineira da glicose durante a administração de corticoides.

6.3 GESTAÇÃO MÚLTIPLA

As mulheres com gestação múltipla têm seis vezes mais chances de dar à luz prematuramente do que mulheres com gestações únicas. Os neonatos gemelares também têm um risco aumentado de complicações da prematuridade, incluindo hemorragia intraventricular e leucomalácia periventricular. Com base na melhora observada nas gestações únicas, a OMS e outras organizações recomendam um curso de CTA para mulheres com gestação múltipla com risco de parto prematuro dentro de sete dias, com menos de 34 semanas de gestação (OMS, 2015 e ACOG, 2017). Dados de uma coorte francesa são tranquilizadores de que os resultados da corticoterapia para gêmeos entre 24 e 31 semanas de gestação não apresentaram diferenças significativas quando comparados aqueles que receberam cursos repetidos em comparação com um único curso completo (PALAS, 2018). Embora a completude dos dados sobre os cursos repetidos não seja tão robusta para os gêmeos quanto para as gestações únicas, gestações múltiplas com risco de parto prematuro podem ser candidatas à corticoterapia de resgate.

6.4 RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRAUTERINO

Os efeitos da administração de corticosteróides na restrição do crescimento intra-uterino são conflitantes, com grandes estudos de coorte revelando taxas

significativamente mais baixas de SDR, hemorragia intraventricular e óbito fetal do que as encontradas em pequenos ensaios clínicos randomizados, que não mostraram redução na morbidade neonatal. Conseqüentemente, o uso de esteróides para esses pacientes deve ser individualizado. O benefício da CTA no feto com restrição de crescimento fetal supera os possíveis efeitos adversos. Um ensaio clínico randomizado é necessário para esclarecer se o tratamento traz algum benefício adicional nestes bebês (FIGO, 2019).

7 CONCLUSÃO

A partir do exposto, pode-se concluir que a corticoterapia antenatal constitui importante propedêutica na redução das complicações principalmente respiratórias da prematuridade e deve ser realizada nos casos de iminente risco de parto prematuro entre 24 e 34 semanas nos próximos 2 a 7 dias. Indica-se curso único de betametasona ou dexametasona intramuscular, podendo ser avaliado novo ciclo caso corticoterapia a mais de 14 dias, e risco iminente de parto prematuro nos próximos 2 a 7 dias nos menores de 34 semanas. Ciclos semanais de GC foi associado em alguns estudos, a redução do peso ao nascer, sendo desaconselhados.

Nos prematuros extremos antes de 24 semanas, pode-se oferecer a terapêutica à família, considerando os recursos neonatais disponíveis.

Nos casos de prematuros tardios, as evidências mostram que há menos bebês com morbidade respiratória grave após a corticoterapia antenatal, mas não há estudos avaliando resultados a longo prazo nesse grupo de pacientes. ACOG recomenda curso único de GC nos casos de pré-termo tardio com risco de parto nos próximos 7 dias e que não receberam GC previamente. Nos casos de cesarianas eletivas no termo precoce, avaliar se não é possível adiar para 39 semanas, caso não seja, avaliar risco benefício, uma vez que os benefícios da corticoterapia diminuem com o aumento da idade gestacional.

Orienta-se não inibir a administração da primeira dose caso seja previsto ocorrência do parto antes de 2 dias, uma vez que alguns estudos demonstram benefícios evidentes mesmo com dose incompleta.

Até o presente momento, há benefício na administração de corticoide antenatal nos casos de gestação múltipla, RPMO e CIUR com risco iminente de parto em 2 a 7 dias. Mulheres com diabetes também podem ser candidatas a corticoterapia, desde que realizado controle glicêmico adequado após administração.

Ainda existem controvérsias relacionadas à corticoterapia antenatal, sendo necessários novos estudos para nortear as decisões clínicas nos diversos contextos. Por hora a ponderação de riscos e benefícios já conhecidos e individualização dos

casos deve nortear a decisão terapêutica na prática clínica de abordagem a prematuridade.

8 REFERÊNCIAS

ACOG COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE et al. ACOG Committee Opinion No. 475: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. **Obstetrics and gynecology**, v. 117, n. 2 Pt 1, p. 422 - 424, 2011.

ALEXANDER, Nina et al. Impact of antenatal glucocorticoid therapy and risk of preterm delivery on intelligence in term-born children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 581-589, 2016.

ALTHABE, Fernando et al. A population-based, multifaceted strategy to implement antenatal corticosteroid treatment versus standard care for the reduction of neonatal mortality due to preterm birth in low-income and middle-income countries: the ACT cluster-randomised trial. **The Lancet**, v. 385, n. 9968, p. 629-639, 2015.

BALLARD, Philip L.; BALLARD, Roberta A. Scientific basis and therapeutic regimens for use of antenatal glucocorticoids. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 173, n. 1, p. 254-262, 1995.

BONANNO, Clarissa; WAPNER, Ronald J. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie?. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 200, n. 4, p. 448-457, 2009.

BRICEÑO-PÉREZ, Carlos; REYNA-VILLASMIL, Eduardo; VIGIL-DE-GRACIA, Paulino. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 234, p. 32-37, 2019.

BROWNFOOT, Fiona C. et al. Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2013.

CARLO, Waldemar A. et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. **Jama**, v. 306, n. 21, p. 2348-2358, 2011.

CHANG, Young Pyo. Evidence for adverse effect of perinatal glucocorticoid use on the developing brain. **Korean journal of pediatrics**, v. 57, n. 3, p. 101, 2014.

Collaborative group on antenatal steroid therapy. Effect of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. **Am J Obstet Gynecol** 141:276–87, 1981.

COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE et al. Committee Opinion No. 713: antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. **Obstetrics and gynecology**, v. 130, n. 2, p. e102, 2017.

CROWTHER, Caroline A. et al. ACTORDS Follow-up Group. Mid-childhood outcomes of repeat antenatal corticosteroids: a randomized controlled trial. **Pediatrics**, v. 138, n. 4, p. e20160947, 2016.

CROWTHER, Caroline A. et al. Maternal intramuscular dexamethasone versus betamethasone before preterm birth (ASTEROID): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 3, n. 11, p. 769-780, 2019.

CROWTHER, Caroline A. et al. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 7, 2015.

CROWLEY, PATRICIA; CHALMERS, IAIN; KEIRSE, MARC JNC. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 97, n. 1, p. 11-25, 1990.

DALZIEL, Stuart R. et al. Antenatal exposure to betamethasone: psychological functioning and health related quality of life 31 years after inclusion in randomised controlled trial. **Bmj**, v. 331, n. 7518, p. 665, 2005.

DAVIS, Elysia Poggi; WAFFARN, Feizal; SANDMAN, Curt A. Prenatal treatment with glucocorticoids sensitizes the hpa axis response to stress among full-term infants. **Developmental psychobiology**, v. 53, n. 2, p. 175-183, 2011.

DERKS, Jan B. et al. A comparative study of cardiovascular, endocrine and behavioural effects of betamethasone and dexamethasone administration to fetal sheep. **The Journal of Physiology**, v. 499, n. 1, p. 217-226, 1997.

DUVANEL, Cécile Besson et al. Long-term effects of neonatal hypoglycemia on brain growth and psychomotor development in small-for-gestational-age preterm infants. **The Journal of pediatrics**, v. 134, n. 4, p. 492-498, 1999.

EDWARDS, Andrew; BAKER, Lesleigh S.; WALLACE, Euan M. Changes in umbilical artery flow velocity waveforms following maternal administration of betamethasone. **Placenta**, v. 24, n. 1, p. 12-16, 2003.

ELIMIAN, Andrew et al. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? **Obstetrics & Gynecology**, v. 102, n. 2, p. 352-355, 2003.

EWING, Cynthia K.; DUFFY, Diane M.; ROBERTS, James M. Characterization of the β -adrenergic receptor in isolated human fetal lung type II cells. **Pediatric research**, v. 32, n. 3, p. 350-355, 1992.

GARITE, Thomas J. et al. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 200, n. 3, p. 248. e1-248. e9, 2009.

GERTEN, Kim A. et al. Cesarean delivery and respiratory distress syndrome: does labor make a difference? **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 193, n. 3, p. 1061-1064, 2005.

GUYTON, Arthur Clifton; HALL, John E.; GUYTON, Arthur C. **Tratado de fisiologia médica**. Elsevier Brasil, 2006.

GYAMFI-BANNERMAN, Cynthia; SON, Moeun. Preterm premature rupture of membranes and the rate of neonatal sepsis after two courses of antenatal corticosteroids. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124, n. 5, p. 999-1003, 2014.

GYAMFI-BANNERMAN, Cynthia et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. **New England Journal of Medicine**, v. 374, n. 14, p. 1311-1320, 2016.

HASHIMA, Jason N. et al. The effect of maternal body mass index on neonatal outcome in women receiving a single course of antenatal corticosteroids. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 202, n. 3, p. 263. e1-263. e5, 2010.

IRESTEDT, Lars; LAGERCRANTZ, Hugo; BELFRAGE, Patrick. Causes and consequences of maternal and fetal sympathoadrenal activation during parturition. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 63, n. S118, p. 111-115, 1984.

ISHII, Nozomi et al. Outcomes of infants born at 22 and 23 weeks' gestation. **Pediatrics**, v. 132, n. 1, p. 62-71, 2013.

JAIN, Lucky; EATON, Douglas C. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. In: **Seminars in perinatology**. WB Saunders, 2006. p. 34-43.

JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. *Histologia básica*. 10ª edição. **Rio de Janeiro**, 2004.

KUBA, Kfier; BERNSTEIN, Peter S. ACOG practice bulletin no. 188: prelabor rupture of membranes. **Obstetrics & Gynecology**, v. 131, n. 6, p. 1163-1164, 2018.

KUGELMAN, Amir; COLIN, Andrew A. Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. **Pediatrics**, v. 132, n. 4, p. 741-751, 2013.

LEE, Men-Jean; GUINN, Debra; MARTIN, Richard. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal respiratory morbidity and mortality from preterm delivery. **UpToDate**. Waltham, MA: **UpToDate**, 2018.

LEVINE, Elliot M. et al. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. **Obstetrics & Gynecology**, v. 97, n. 3, p. 439-442, 2001.

LIGGINS, Graham Collingwood et al. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. **Pediatrics**, v. 50, n. 4, p. 515-525, 1972.

MAKHIJA, Neeta K. et al. Antenatal corticosteroid timing: accuracy after the introduction of a rescue course protocol. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 1, p. 120. e1-120. e6, 2016.

MCLAUGHLIN, Kristin J. et al. Effects of a single course of corticosteroids given more than 7 days before birth: a systematic review. **Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology**, v. 43, n. 2, p. 101-106, 2003.

- MELAMED, Nir et al. Association between antenatal corticosteroid administration-to-birth interval and outcomes of preterm neonates. **Obstetrics & Gynecology**, v. 125, n. 6, p. 1377-1384, 2015.
- MERCER, Brian M. Preterm premature rupture of the membranes. **Obstetrics & Gynecology**, v. 101, n. 1, p. 178-193, 2003.
- MOORE, Keith L. *Anatomia orientada para a clínica*. 4. ed. In: **Anatomia orientada para a clínica**. 2001.
- MOORE, Lisa E.; MARTIN, James N. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. **Journal of Perinatology**, v. 21, n. 7, p. 456-458, 2001.
- MORRISON, J. C. et al. Injection of corticosteroids into mother to prevent neonatal respiratory distress syndrome. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 131, n. 4, p. 358-366, 1978.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH et al. Consensus Development Conference Statement: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses. August 17-18, 2000. **Am J Obstet Gynecol**, v. 172, p. 1–10, 2001
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH et al. Consensus Development Conference statement: effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes, February 28–March 2, 1994. **Am J Obstet Gynecol**, v. 173, p. 246-52, 1995.
- NO, RCOG Green-top Guideline. 7: Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. **London: RCOG**, 2010.
- NORMAN, Mikael et al. Association of short antenatal corticosteroid administration-to-birth intervals with survival and morbidity among very preterm infants: results from the EPICE cohort. **JAMA pediatrics**, v. 171, n. 7, p. 678-686, 2017.
- PALAS, Deborah et al. Efficacy of antenatal corticosteroids in preterm twins: the EIPAGE-2 cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 125, n. 9, p. 1164-1170, 2018.
- PELTONIEMI, Outi M. et al. Randomized trial of a single repeat dose of prenatal betamethasone treatment in imminent preterm birth. **Pediatrics**, v. 119, n. 2, p. 290-298, 2007.
- ROBERTS, D. Royal college of obstetricians and gynecologists. **Antenatal corticosteroids to reduce neonatal morbidity and mortality. Green-top Guideline**, v. 7, 2010.
- ROBERTS, D.; DALZIEL, S. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation Accelerating for women at risk of preterm birth. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 3, 2006.

- ROBERTS, Devender et al. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. **Cochrane database of systematic reviews**, n. 3, 2017.
- SACCONE, Gabriele; BERGHELLA, Vincenzo. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **bmj**, v. 355, p. i5044, 2016.
- SCHMID, W. et al. Molecular genetic analysis of glucocorticoid signalling in development. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 53, n. 1-6, p. 33-35, 1995.
- SCIENTIFIC ADVISORY COMMITTEE et al. Antenatal corticosteroid administration reduces the incidence of neonatal respiratory distress syndrome. 1992.
- SCHMIDT, Augusto F. et al. Oral antenatal corticosteroids evaluated in fetal sheep. **Pediatric research**, v. 86, n. 5, p. 589-594, 2019.
- SHANKS, Anthony L. et al. Controversies in antenatal corticosteroids. In: **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**. WB Saunders, 2019. p. 182-188.
- SMITH, David E. et al. Epithelial Na⁺ channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 161, n. 4, p. 1322-1331, 2000.
- SMITH, Gordon CS; ROWITCH, David; MOL, Ben WJ. The role of prenatal steroids at 34–36 weeks of gestation. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 102, n. 4, p. F284-F285, 2017.
- SOTIRIADIS, Alexandros et al. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2018.
- SOTIRIADIS, Alexandros et al. Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: a systematic review and meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, v. 125, n. 6, p. 1385-1396, 2015.
- STUTCHFIELD, Peter Roy et al. Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial). **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 98, n. 3, p. F195-F200, 2013.
- STUTCHFIELD, Peter; WHITAKER, Rhiannon; RUSSELL, Ian. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. **Bmj**, v. 331, n. 7518, p. 662, 2005.
- VENKATESH, VUGRANAM C.; KATZBERG, HANS D. Glucocorticoid regulation of epithelial sodium channel genes in human fetal lung. **American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 273, n. 1, p. L227-L233, 1997.

VERDURMEN, Kim MJ et al. The influence of corticosteroids on fetal heart rate variability: a systematic review of the literature. **Obstetrical & gynecological survey**, v. 68, n. 12, p. 811-824, 2013.

WAPNER, Ronald J.; WATERS, Thaddeus. Introduction and historical perspective. 2003.

WAPNER, Ronald J. et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 195, n. 3, p. 633-642, 2006.

WIJNBERGER, L. D. E. et al. Effect of antenatal glucocorticoid therapy on arterial and venous blood flow velocity waveforms in severely growth-restricted fetuses. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, v. 23, n. 6, p. 584-589, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION et al. WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. 2015.

ZUGAIB, Marcelo; FRANCISCO, Rossana Pulcineli Vieira; CANÇADO, Sírio José Braz. Zugaib obstetrícia. 2016.