

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Instituto de Ciências Biológicas - Departamento de Farmacologia

Especialização em Farmacologia

Renata Passos de Melo

GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS E GESTAÇÃO: EFEITOS *IN* E *EX* ÚTERO.

Belo Horizonte

2023

Renata Passos de Melo

GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS E GESTAÇÃO: EFEITOS *IN E EX ÚTERO*.

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Enrrico Bloise

Belo Horizonte

2023

043

Melo, Renata Passos de.

Glicocorticoides sintéticos e gestação: efeitos in e ex útero [manuscrito] /
Renata Passos de Melo. – 2023.

51 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Enrrico Bloise.

Monografia de especialização apresentada ao Instituto de Ciências
Biológicas (ICB) da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como
requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Farmacologia.

1. Farmacologia. 2. Gravidez. 3. Feto. 4. Glucocorticoides. 5. Efeitos
Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos. 6. Trabalho de
Parto Prematuro. I. Bloise, Enrrico. II. Universidade Federal de Minas Gerais.
Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.

CDU: 615



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

ATA DE DEFESA DE MONOGRAFIA N° 048 DE RENATA PASSOS DE MELLO

Às 08:30 horas do dia 06 do mês de dezembro de 2023, na forma videoconferência, realizou-se a sessão pública para a defesa da Monografia de **Renata Passos de Mello**. A presidência da sessão coube ao **Prof. Dr. Enrico Bloise**, orientador. Inicialmente, o presidente fez a apresentação da Comissão Examinadora assim constituída: **Prof.ª Dra. Luciene Bruno Vieira**, Universidade Federal de Minas Gerais e **Ma. Verônica Müller de Oliveira Nascimento**, Universidade Federal do Rio de Janeiro. Em seguida, a candidata fez a apresentação do trabalho que constitui sua **Monografia de Especialização**, intitulada: "**GLICOCORTICÓIDES SINTÉTICOS E GESTAÇÃO: EFEITOS IN E EX ÚTERO**". Seguiu-se a arguição pelos examinadores e logo após a Comissão reuniu-se, sem a presença da candidata e do público, e decidiu considerar **APROVADA** a Monografia de Especialização. O resultado final foi comunicado publicamente a candidata pela presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ata que, depois de lida, será assinada pela Comissão Examinadora.

Belo Horizonte, 06 de dezembro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Bruno Vieira, Professora do Magistério Superior**, em 06/02/2024, às 15:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Verônica Müller de Oliveira Nascimento, Usuária Externa**, em 12/02/2024, às 13:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Enrico Bloise, Professor do Magistério Superior**, em 15/02/2024, às 08:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2865732** e o código CRC **A0242E2B**.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

FOLHA DE APROVAÇÃO

GLICOCORTICÓIDES SINTÉTICOS E GESTAÇÃO: EFEITOS IN E EX ÚTERO

Renata Passos Mello

Monografia de Especialização defendida e aprovada no dia 06 de dezembro de 2023, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof.ª Dra. Luciene Bruno Vieira

Universidade Federal de Minas Gerais

Ma. Verônica Müller de Oliveira Nascimento

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Enrrico Bloise

Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador

Belo Horizonte, 06 de dezembro de 2023.

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Verônica Müller de Oliveira Nascimento, Usuária Externa**, em 12/02/2024, às 13:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Enrrico Bloise, Professor do Magistério Superior**, em 15/02/2024, às 08:47, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luciene Bruno Vieira, Professora do Magistério Superior**, em 16/02/2024, às 15:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

Folha ICB-FAR 2865733 SEI 23072.274715/2023-53 / pg. 1



https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 2865733 e o código CRC 1B80E00F.

GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS E GESTAÇÃO: EFEITOS *IN E EX ÚTERO*.

Renata Passos de Melo

Trabalho Final de Especialização defendido e aprovado no dia 06 de dezembro de 2023, pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes membros:

Prof.^aDr.^a. Luciene Bruno Vieira

Universidade Federal de Minas Gerais

Ma. Verônica Muller de Oliveira Nascimento

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Enrrico Bloise

Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador

Curso de Especialização em Farmacologia

Instituto de Ciências Biológicas – Universidade Federal de Minas Gerais –UFMG

Belo Horizonte, 06 de dezembro de 2023

Dedico este trabalho a toda minha família pelo amor e apoio constante, especial meus pais, meu irmão e minha esposa. Aos meus amigos, pela companhia e incentivo nos momentos desafiadores, e ao meu professor orientador, pela paciência e orientação do trabalho. Cada um de vocês foi essencial em minha jornada e parte integrante desta conquista. Obrigado por estarem ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço este trabalho à minha família, cujo apoio incondicional foi a base fundamental para a realização desta especialização. Vocês foram a força que me impulsionou nos momentos de dúvida e o conforto nos dias desafiadores. Agradeço profundamente por estarem sempre ao meu lado, oferecendo amor, compreensão e incentivo. Mesmo os familiares que estão longe, sabem o quanto são importantes para mim e na minha vida. Agradeço também aos meus avós que hoje me dão forças e guiam meus caminhos lá de cima. Com certeza estão muito contentes e principalmente meu avô Geraldo, que sempre me incentivou a estudar, e que lá em 2012 fez questão de me levar para prestar o vestibular de farmácia e ficou me aguardando por 4h do lado de fora. Ele sempre falava que um dos sonhos da vida dele era que eu pudesse um dia virar “cientista”.

Aos meus amigos, que caminharam comigo nesta jornada, seja pessoalmente ou virtualmente, sempre compartilhando risadas, estresses e sucessos. Vocês tornaram esta experiência única e mais leve com certeza. A presença de cada um de vocês foi essencial para manter minha motivação e alegria ao longo deste percurso. Obrigada especial ao André e à Alana que fizeram a especialização comigo e que, dentre muitos altos e baixos, quando pensei em desistir, foram os primeiros a me colocar para cima e segurar minha mão, mostrando que estávamos juntos nessa. Obrigada especial à Letícia que me auxiliou desde o início, quando não havia nem texto apenas ideias, com as formatações e o impulso para iniciar o projeto.

E dedico também ao meu professor orientador, Enrrico, pela paciência comigo até aqui, atenção, sabedoria e orientação precisa. Serei sempre grata por ter aceitado esse desafio, com certeza sua ajuda foi mais que fundamental para a minha formação e sucesso neste projeto.

Esta especialização é mais do que um marco acadêmico. É um símbolo do amor, amizade e apoio que recebi de cada um de vocês. Obrigada por fazerem parte desta conquista tão significativa na minha vida.

RESUMO

Estimativas globais indicam que, anualmente, mais de 15 milhões de bebês nascem em decorrência de parto prematuro (PPM), o que compreende em torno de 5 a 18% de todos os nascimentos mundiais. Má adaptação materna as mudanças psicossomáticas e sociais, assim como uma maior chance a infecções do trato geniturinário durante a gestação, podem levar à maior incidência de PPM. O uso de glicocorticoides (GC) durante a gestação vem crescendo cada vez mais para aumentar a taxa de sobrevivência neonatal em gestações com alto risco de PPM, mas também para aumentar a chance de sucesso dos tratamentos de reprodução assistida e para prevenir a virilização de fetos femininos com hiperplasia adrenal congênita (HAC). Assim sendo, o objetivo deste estudo foi descrever quais são as terapias de GC gestacionais mais utilizadas no Brasil e no mundo e quais são os efeitos terapêuticos e indesejáveis do uso de sGC gestacionais para o feto e para a gestação. Para tal, uma revisão bibliográfica através de buscas de artigos a partir de descritores DeCS/MeSH em alguns bancos de dados (PubMed, Google Scholar, entre outros) foram realizados. O estudo analisou o uso de GC durante a gravidez, destacando sua importância para melhorar a sobrevivência neonatal em gestações de alto risco de PPM e em outras situações clínicas. Contudo, é vista a necessidade de uma avaliação criteriosa antes de iniciar a terapia com GC, incluindo a verificação do diagnóstico da doença, a gravidade da condição, a exclusão de infecções e a avaliação de riscos como diabetes e hipertensão. Os GC são benéficos para a maturação pulmonar fetal, reduzindo o risco de problemas respiratórios em prematuros. Porém, os efeitos colaterais menos conhecidos da terapia com sGC *in útero* podem incluir problemas neurocomportamentais, endócrinos ou metabólicos, que podem surgir mais tarde na vida. Os benefícios imediatos dos GC devem ser balanceados com os possíveis riscos a longo prazo para o desenvolvimento da criança. É de grande importância a confecção de pesquisas longitudinais para entender completamente os impactos da terapia antenatal com GC e desenvolver estratégias para minimizar efeitos adversos, visando otimizar o tratamento para melhores resultados para a mãe e para o bebê.

Palavras-chave: Gestação; Feto; Glicocorticoide; Efeitos adversos; Parto prematuro

ABSTRACT

Global estimates indicate that annually more than 15 million babies are born because of preterm birth (PTB), accounting for about 5 to 18% of all global births. Poor maternal adaptation to psychosomatic and social changes, as well as an increased likelihood of genitourinary tract infections during pregnancy, can lead to a higher incidence of PTB. The use of glucocorticoids (GC) during pregnancy is increasingly growing to enhance neonatal survival rates in pregnancies at high risk of PTB, but also to increase the success rate of assisted reproduction treatments and to prevent virilization of female fetuses with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Therefore, the aim of this study was to describe the most used gestational GC therapies in Brazil and around the world, and the therapeutic and undesirable effects of gestational synthetic GC (sGC) use, for fetus and pregnancy. For this purpose, a systemic review was conducted by searching for articles using DeCS/MeSH descriptors in several databases (PubMed, Google Scholar, among others). The study analyzed the use of GC during pregnancy, highlighting their importance in improving neonatal survival in pregnancies at high risk of PTB and in other clinical situations. However, the need for a careful evaluation before starting GC therapy is noted, including confirming the diagnosis of the underlying disease, the severity of the condition, ruling out infections, and assessing risks such as diabetes and hypertension. GC are beneficial for fetal lung maturation, reducing the risk of respiratory problems in preterm infants. However, the lesser-known side effects of *in útero* sGC therapy may include neurobehavioral, endocrine, or metabolic problems that may emerge later in life. The immediate benefits of GCs must be balanced against the potential long-term risks to child development. It is of great importance to conduct longitudinal research to fully understand the impacts of antenatal GC therapy and develop strategies to minimize adverse effects, aiming to optimize treatment for the best outcomes for the mother and the baby.

Keywords: Pregnancy; Fetus; Glucocorticoid; Adverse effects; Preterm birth

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Controle da disponibilidade intracelular de glicocorticoides (GC): os GC entram na célula por difusão passiva. O cortisol pode então ser inativado em cortisona pela enzima 11 β -HSD2 ou ser transportado para o espaço extracelular, através das ações do transportador de membrana glicoproteína-p (P-gp). Ambos os mecanismos diminuem os níveis intracelulares de GC e sua disponibilidade para ligar receptores de GC (GR) e mineralocorticoides (MC). Uma vez que o GC se liga ao GR e MC, os complexos são transferidos para o núcleo para controlar a transcrição do gene-alvo. Fonte: Bloise & Matthews, Handbook of Stress, 2019. Página 21.

Figura 2: Infecção polimicrobiana intrauterina durante a gravidez pode alterar a biodistribuição fetal de drogas e toxinas. A) a colonização intrauterina de microrganismos patogênicos, também conhecida como corioamnionite infecciosa, pode ocorrer através da infecção transplacentária hematogênica ou via vaginose bacteriana ascendente, levando à infecção do líquido amniótico, das membranas fetais e da placenta. B) a infecção ascendente polimicrobiana é a principal causa de corioamnionite e trabalho de PPM, que alteram a expressão dos transportadores de resistência a múltiplas drogas (MDR) placentários, P-gp e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), aumentando a probabilidade de exposição fetal alterada a substratos de drogas e toxinas. Fonte: Figura da autora adaptado de ANDRADE et al. (2023). Página 25.

Figura 3: Diagrama do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal. O Hipotálamo libera o hormônio CRH (Hormônio Liberador de Corticotrofina). O CRH atua sobre a Hipófise para estimular a liberação de ACTH (Hormônio Adrenocorticotrófico). O ACTH, por sua vez, estimula as Glândulas Suprarrenais a produzirem e liberar cortisol. O cortisol exerce um efeito de feedback negativo sobre o hipotálamo e a hipófise para diminuir a liberação de CRH e ACTH, regulando assim a quantidade de cortisol produzido. Página 31.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Exemplos de GC que são substratos do P-gp. Página 13.

Tabela 2: Características farmacológicas dos principais glicocorticoides. Página 23.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

11 β -HSD	11-beta Hidroxiesteroide Desidrogenase tipo 1
11 β -HSD2	11-beta Hidroxiesteroide Desidrogenase tipo 2
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ADH	Hormônio Antidiurético
AP-1	Proteína Ativadora 1
BCRP/ABCG2	Proteína de Resistência ao Câncer de Mama
BHE	Barreira Hematoencefálica
CRH	Hormônio Liberador de Corticotrofina
eGC	Glicocorticoides Endógenos
FIV	Fertilização in Vitro
GC	Glicocorticoides
sGC	Glicocorticoides Sintéticos
HAC	Hiperplasia Adrenal Congênita
hCG	Gonadotrofina Coriônica Humana
HPA	Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal
hPL	Lactogênio Placentário Humano
IL-2	Interleucina 2
IL-6	Interleucina 6
LH	Hormônio Luteinizante
LPS	Lipopolisacarídeo
MDR	Resistência a Múltiplas Drogas
MC	Mineralocorticoides
NF-kB	Fator Nuclear kB
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
P-gp	Glicoproteína-P
PPM	Parto Prematuro
SHO	Síndrome de Estimulação Ovariana
TDAH	Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade
TNF	Fator de Necrose Tumoral

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	13
JUSTIFICATIVA	17
OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL.....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
METODOLOGIA	19
DESENVOLVIMENTO	20
5.1 GESTAÇÃO, PARTO A TERMO E PREMATURO.....	20
5.2 CONSUMO DE FÁRMACOS NA GESTAÇÃO E A PLACENTA COMO BARREIRA BIOLÓGICA GESTACIONAL	27
5.3 A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA FETAL E PROTEÇÃO DO CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO	29
5.4 GLICOCORTICOIDES ENDÓGENOS E SINTÉTICOS.....	31
5.5 GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS E GESTAÇÃO	33
5.6 EFEITOS <i>IN ÚTERO</i> DOS GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS	34
5.7 EFEITOS <i>EX ÚTERO</i> DOS GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS	39
CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	43

INTRODUÇÃO

A gravidez é um evento resultante da fecundação do oócito II pelo espermatozoide. Em concepção natural, ocorre dentro das tubas uterinas e em reprodução assistida pode ocorrer *in vitro*, e é responsável pela geração de um novo ser humano. Este é um momento de grandes transformações para a mulher, para seu (sua) parceiro (a) e para toda a família. Ao longo da gestação, o corpo vai modificando fisiologicamente, ajustando as suas demandas para suportar a gestação, preparando-se gradativamente para o trabalho de parto e para a lactação (BALASKAS, 2021). A gravidez é um fenômeno fisiológico que se dá, na maior parte dos casos, sem intercorrências. São vividas neste período, mudanças de diversas ordens. Uma experiência única e intensa, que influencia tanto a dinâmica psíquica individual como as demais relações sociais da mulher (PICCININI, 2008).

Os glicocorticoides (GC) são drogas amplamente usadas, em função de seus efeitos imunossupressivos e anti-inflamatórios, no tratamento de muitas doenças reumáticas, além de outras doenças anti-inflamatórias, alérgicas e autoimunes. Contudo, seu uso é muitas vezes limitado por numerosas reações adversas que provoca. Sua importância está ligada não só à melhora da qualidade de vida, como também à sobrevivência de pacientes com doenças que apresentam características imunológicas em sua etiopatogênese. Desde os primeiros estudos que demonstraram excelente resposta anti-inflamatória da cortisona, já havia sido observado que seu uso não era isento de importantes efeitos adversos, principalmente, quando utilizados indiscriminadamente em doses altas e por longos períodos (ANTI, 2008).

Os GC são hormônios secretados pela zona fasciculada do córtex das glândulas suprarrenais e estão envolvidos em diversas funções fisiológicas e na adaptação a situações de estresse (BRITANNICA, 2023). O cortisol é o principal GC natural circulante no ser humano. Sua síntese é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), secretado pelos corticotrofos da hipófise anterior em resposta à liberação, pelo hipotálamo, do neuropeptídeo denominado hormônio liberador de corticotrofina (CRH) (BUTTGEREIT, 2002). O hormônio antidiurético (ADH), a ocitocina e as catecolaminas podem influenciar no ritmo circadiano da secreção de ACTH (MOTA-ORTEGA et al., 2021). O próprio cortisol atua sobre os receptores de GC (GR) presentes no hipotálamo e na hipófise por meio de mecanismo de feedback, inibindo a liberação de CRH e ACTH (BUTTGEREIT, 2002).

O metabolismo dos GC é hepático e sua eliminação na forma inativa, ocorre por via renal (BRITANNICA, 2023). Particularidades quanto ao seu uso clínico incluem o fato de que tanto o cortisol quanto os seus análogos sintéticos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal (BRUSCOLI, 2021). 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, o fosfato de dexametasona (ANTI, 2008). A absorção sistêmica é baixa quando utilizada a via inalatória (ANTI, 2008). O uso intra-articular e periarticular é realizado com frequência por reumatologistas e ortopedistas quando outras ações sistêmicas desses fármacos não são desejadas ou são contraindicadas (ANTI, 2008; KONAI, 2009).

Os sGC 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, afinidade aos receptores citoplasmáticos e pela duração de sua ação (ANTI, 2008). São considerados GC de ação curta a cortisona e a hidrocortisona, que suprimem o ACTH por 8 a 12 horas; ação intermediária, a prednisona, a prednisolona, a metilprednisolona e a triancinolona, que suprimem o ACTH por 12 a 36 horas; e ação longa, a dexametasona e a betametasona, que promovem a supressão do ACTH por 36 a 72 horas (tabela 1) (ANTI, 2008).

Tabela 1: Características farmacológicas dos principais glicocorticoides. (ANTI, 2008; JACOBS 2005)

Glicocorticoide	Meia vida plasmática (minutos)	Meia vida biológica (horas)
Hidrocortisona	80-120	8-12
Prednisona	200-210	12-36
Prednisolona	120-300	12-36
Deflazacort	120	24-36
Metilprednisolona	200	12-36
Triancinolona	0	12-36
Dexametasona	300	36-72
Betametasona	300	36-72

Fonte: Tabela da autora e adaptado de ANTI, 2008.

Embora sua denominação tenha origem em seu efeito característico sobre o metabolismo dos carboidratos, os GC atuam praticamente sobre todos os órgãos e tecidos (ANTI, 2008; WRIGHT et al., 1993). O mecanismo fundamental que promove

a transativação ou a transrepressão gênica inicia-se com o hormônio, que é lipofílico, cruzando a membrana plasmática da célula-alvo por difusão passiva (WRIGHT et al., 1993). No citoplasma os GC ligam-se a receptores proteicos específicos que são proteínas citoplasmáticas com estrutura contendo domínios comuns a outros membros da superfamília de receptores nucleares (WRIGHT et al., 1993). Atuam como fatores de transcrição, alterando a expressão dos genes-alvo em resposta a um sinal hormonal específico (KLOET et al., 1993). O complexo GC-receptor sofre transformação estrutural e torna-se capaz de penetrar no núcleo celular, no qual se liga a regiões promotoras de genes específicos, denominadas elementos responsivos aos GC, induzindo a síntese, não somente de proteínas anti-inflamatórias, como a lipocortina-1 e I κ B, mas também de proteínas que atuam no metabolismo sistêmico. Este processo é chamado de transativação (SONG, 2005).

Em contraponto, os GC também inibem a função de certos fatores de transcrição para reduzir a inflamação (transrepressão). GC E GR interagem com fatores de transcrição, como a proteína ativadora 1 (AP-1) e o fator nuclear κ B (NF- κ B), por interação proteína-proteína e promovem efeito inibitório de suas funções (SONG, 2005). Por essa via, por exemplo, a síntese de citocinas pró-inflamatórias hormonais, como a interleucina 6 (IL-6), a IL-2 e o fator de necrose tumoral (TNF), e de prostaglandinas é reduzida (SONG, 2005).

Diversos estudos têm demonstrado que o efeito anti-inflamatório e o efeito imunossupressor são desencadeados por mecanismos de transrepressão, enquanto grande parte dos efeitos adversos está relacionado aos mecanismos de transativação (SONG, 2005). Antes de ser iniciada a terapêutica com os GC, uma série de considerações devem ser levantadas para que a relação risco/benefício do uso desses fármacos seja a melhor possível, como a seguir: 1) Se há certeza do diagnóstico da doença de base; 2) Se ela é grave ao ponto que se justifique o uso dos GC por períodos prolongados; 3) Se é possível afastar a possibilidade de infecção ativa concomitante e/ou de infecção oportunista em pacientes já em uso de algum imunossupressor; 4) Se é possível avaliar a possibilidade do desencadeamento de diabetes, intolerância a glicose e hipertensão arterial; 5) Se é possível identificar um grupo de risco para o desenvolvimento de osteoporose e promover esquemas preventivos, além de investigar antecedentes de distúrbios de comportamento (DOMINGUES, 2000).

Bebês prematuros, nascidos antes de 37 semanas de gestação, frequentemente, enfrentam dificuldades respiratórias devido à imaturidade dos alvéolos pulmonares. Aqueles nascidos antes das 28 e 32 semanas apresentam taxas elevadas de problemas respiratórios, levando em alguns casos à morte ou a sequelas por hipóxia intraútero. Para mitigar isso, gestantes com risco de parto prematuro (PPM) podem receber corticosteroides, que ajudam na maturação pulmonar fetal enquanto o bebê ainda está no útero. No entanto, há incertezas sobre os efeitos colaterais da terapia *in* útero com glicocorticoides sintéticos (sGC) que, apesar de necessários para retardar o PPM e promover o desenvolvimento pulmonar, podem apresentar riscos desconhecidos para o desenvolvimento fetal tanto intra quanto extrauterino (MCGOLDRICK, 2020). Diante da relevância dos corticosteroides antenatais para a sobrevivência de fetos em gestações de alto risco de prematuridade, torna-se crucial uma revisão cuidadosa dos efeitos do tratamento com GC antenatal, visando compreender melhor seus benefícios e possíveis efeitos adversos.

JUSTIFICATIVA

A gravidez é um período de transformações profundas, tanto fisiológicas quanto psicológicas. Embora seja, em sua maioria, um processo natural sem intercorrências, existem situações em que complicações, como o parto prematuro (PPM), podem ocorrer. Este é um fenômeno significativo, visto que estima-se que globalmente mais de 15 milhões de bebês nascem prematuramente a cada ano. Essa condição não só impõe riscos à saúde do neonato, mas também é um desafio para os sistemas de saúde e para a família envolvida.

O uso de glicocorticoides (GC) durante a gestação tem ganhado atenção especial, dado seu potencial para aumentar a taxa de sobrevivência neonatal em gestações de alto risco para PPM. Além disso, os GC são aplicados em tratamentos de reprodução assistida e para prevenir a virilização de fetos femininos com hiperplasia adrenal congênita (HAC). Os GC, secretados naturalmente pela zona fasciculada do córtex das glândulas suprarrenais e envolvidos em várias funções fisiológicas e de adaptação ao estresse, têm um papel crítico no tratamento de diversas condições médicas devido aos seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios. No entanto, seu uso não está isento de efeitos colaterais significativos, especialmente quando utilizados em altas doses ou por períodos prolongados.

Dada a relevância dos GC e os desafios associados ao seu uso durante a gravidez, o foco será não apenas nos efeitos terapêuticos desses tratamentos, mas também nos possíveis efeitos adversos para o feto e para a gestação. O estudo busca analisar o impacto dos GC durante a gravidez, enfatizando sua importância para a sobrevivência neonatal e para a gestão de gestações de alto risco.

Além disso, é crucial uma avaliação criteriosa antes de iniciar a terapia com GC. Os benefícios imediatos destes tratamentos devem ser ponderados com os potenciais riscos a longo prazo para o desenvolvimento da criança. Portanto, a necessidade de pesquisas longitudinais para compreender completamente os impactos da terapia antenatal com GC e desenvolver estratégias para minimizar efeitos adversos é evidente. Este projeto busca contribuir para essa área de conhecimento, visando otimizar o tratamento para melhores resultados para a mãe e para o bebê, e mitigar as consequências adversas associadas ao uso dos GC durante a gravidez.

OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Relatar os efeitos dos sGC para o feto, durante a vida intraútero e após o nascimento.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Desenvolver uma revisão da literatura científica sobre o mecanismo de ação de sGC na placenta e no feto.

Descrever os riscos e benefícios do uso dos sCG mais utilizados na gestação para o feto e seus efeitos de longa duração após o nascimento.

METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica realizada através de buscas de artigos a partir de descritores DeCS/MeSH como corticoides, parto prematuro, gestação e feto, em banco de dados PubMed e Google Scholar, além do uso de algumas ferramentas de pesquisa sobre medicamentos como Micromedex e UpToDate.

A busca foi realizada entre os meses de novembro de 2022 e junho de 2023 e foram selecionados prioritariamente artigos de até cinco anos atrás em inglês, português e espanhol, que continham os termos em seu título, além de estar disponibilizado na íntegra. Foram excluídos os artigos que continham apenas o resumo disponível ou não compreendiam os quesitos mencionados anteriormente.

DESENVOLVIMENTO

5.1 GESTAÇÃO, PARTO A TERMO E PREMATURO

A concepção é um evento complexo que ocorre na tuba uterina, onde um espermatozoide penetra na membrana do oócito II, desencadeando a formação do zigoto diploide. Após a fertilização, o zigoto inicia uma série de divisões mitóticas, chamadas segmentações, produzindo uma mórula de células compactas, que, por sua vez, transforma-se em um blastocisto, através da formação da blastocèle e da diferenciação dos blastômeros em trofoblasto (que dará origem a placenta) e embrioblasto (que irá originar o embrião). Em seguida ocorre sua implantação no endométrio, a qual é mediada por interações moleculares complexas entre o embrião e o epitélio endometrial, um evento essencial para a continuação da gestação. Após a implantação, o blastocisto desencadeia uma série de eventos que levam à formação da placenta e ao estabelecimento de conexões vasculares com a mãe. Durante o desenvolvimento subsequente, o embrião passa por processos fundamentais, como a gastrulação, e forma o disco embrionário, que dá origem às três camadas germinativas (ectoderma, mesoderma e endoderma), e a organogênese, caracterizada pela formação dos tecidos e órgãos. O desenvolvimento embrionário posterior inclui a neurulação, a formação de sistemas de órgãos, a morfogênese e o crescimento fetal. Após o estabelecimento da circulação materno-fetal, o embrião se torna um feto em torno das 12 semanas de gestação. O feto cresce e desenvolve-se em resposta a uma complexa cascata de sinais moleculares, hormonais e mecânicos, culminando no nascimento, que é o resultado de uma série de eventos fisiológicos, incluindo as contrações uterinas e a dilatação cervical, marcando assim a conclusão bem-sucedida do processo de desenvolvimento embrionário e fetal (CARLSON, 2014; DOS SANTOS MEIRA et al., 2015; MOREIRA, 2014).

Originando-se a partir do trofoblasto fetal, a placenta é responsável pela realização de várias funções vitais, incluindo a hematotrofia, a oxigenação e a remoção de resíduos do feto, por meio da difusão passiva e ativa de substâncias através das membranas placentárias (CARMO, 2023). Além disso, a placenta é uma importante unidade endócrina, sintetizando hormônios como a gonadotrofina coriônica humana (hCG), a progesterona (P4), o estrogênio (E2), o hormônio Lactogênio placentário humano (hPL) e a kisspeptina, além de fatores do crescimento (TGF), hormônios (ativinas, inibinas) e citocinas, interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8, entre outros

essenciais para o processo de nidação, placentação e manutenção da gravidez, através da regulação do desenvolvimento fetal e de adaptações fisiológicas maternas à gestação (ANDRADE et al., 2023; BLOISE et al., 2019; BURTON et al., 2016). A barreira placentária, formada por sinciciotrofblastos e citotrofblastos, desempenha um papel importante na proteção contra patógenos e na regulação do sistema imunológico fetal. No contexto dos GC esteroides produzidos pela zona fasciculada do córtex adrenal materno, a placenta possui um papel significativo na modulação dos níveis plasmáticos fetais dos GC endógenos (eGC) cortisol e corticosterona (ANDRADE et al., 2023; BLOISE et al., 2019; BURTON et al., 2016).

A gravidez consiste em um período no qual a vida da mulher passa por transformações fisiológicas, físicas e psicológicas. O início e o desenvolvimento de uma gestação são percebidos como fenômenos complexos, embora não sejam caracterizados como um estado patológico. Durante esse estágio, ocorrem profundas alterações, repercutindo psíquica e socialmente na vida da mulher e de seus familiares. É um momento que pode exigir adaptações, reflexões e, em alguns casos, apoio emocional e psicológico. A forma como cada mulher vive e percebe esse período pode variar amplamente, sendo influenciada por sua história de vida, contexto social, apoio familiar e experiências anteriores (COSTA et al., 2010).

A placenta, um órgão vital durante a gestação, desempenha um papel crítico na regulação do ambiente intrauterino (JANSSON, 2006). A transferência de cortisol e sGC da circulação materna para a fetal é mediada por transportadores específicos expressos nas células trofoblásticas placentárias. A 11-beta hidroxisteroide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2) uma enzima chave, converte o cortisol em sua forma inativa, a cortisona, protegendo o feto dos níveis elevados do cortisol materno. No entanto, sob circunstâncias de estresse materno ou administração exógena de sGC para fins terapêuticos, essa barreira de proteção pode ser comprometida, permitindo a passagem dos GC para o feto (SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK et al., 2020), o que pode ser benéfico para o amadurecimento pulmonar desse feto, contudo com potenciais efeitos colaterais (ASZTALOS, 2022).

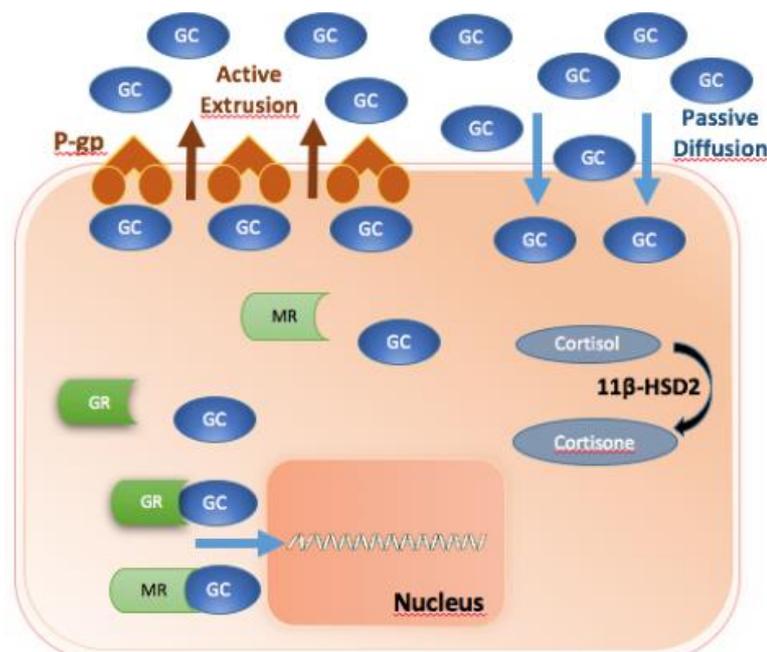
A exposição fetal a níveis excessivos de GC durante as fases iniciais da gestação pode resultar em desenvolvimento anormal do sistema nervoso central e afetar negativamente o crescimento fetal. Em contraste, a exposição em fases posteriores da gravidez pode promover o amadurecimento dos pulmões e de outros órgãos, preparando o feto para o parto. Os GC também podem influenciar a regulação

do crescimento fetal, a função do sistema imunológico e o desenvolvimento metabólico. Portanto, a transferência de cortisol e sGC na placenta desempenha um papel crítico na adaptação do feto ao ambiente intrauterino, com impactos que variam dependendo do momento e da magnitude da exposição, destacando a importância da regulação cuidadosa dos níveis de GC durante a gravidez (SILVIA, 2019; SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK et al., 2020).

Devido à extrema sensibilidade fetal aos GC, um gradiente de 10 a 20x maior em suas concentrações é mantido entre a mãe e o feto (KEMP et al., 2018; MOISIADIS. 2014). Neste âmbito, a transferência transplacentária de GC, é rigidamente controlada através de distintos mecanismos. De fato, diferentes mecanismos regulam a disponibilidade intracelular de GC, incluindo a interconversão de cortisol à cortisona por enzimas intracelulares (CHAPMAN et al., 2013) e a ação de transportadores de efluxo (MOISIADIS. 2014).

As isoenzimas intracelulares 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenases (11β -HSD) 1 e 2 interconvertem cortisol e cortisona (CHAPMAN et al., 2013). A 11β -HSD1 tem atividade redutase e converte cortisona em cortisol enquanto a 11β -HSD2 exibe atividade de desidrogenase e converte o cortisol em cortisona (Figura 1).

Figura 1: Controle da disponibilidade intracelular de glicocorticoides (GC): os GC entram na célula por difusão passiva. O cortisol pode então ser inativado em cortisona pela enzima 11β -HSD2 ou ser transportado para o espaço extracelular, através das ações do transportador de membrana glicoproteína-p (P-gp). Ambos os mecanismos diminuem os níveis intracelulares de GC e sua disponibilidade para ligar receptores de GC (GR) e mineralocorticoides (MC). Uma vez que o GC se liga ao GR e MC, os complexos são transferidos para o núcleo para controlar a transcrição do gene-alvo.



A especificidade e a afinidade dessas enzimas são importante determinantes dos níveis intracelulares de GC e, portanto, determinam a intensidade de ligação dos GC a seus receptores semelhantes e por esse motivo se liga a GR e MC (CHAPMAN et al., 2013). A 11 β -HSD2 placentária protege o feto dos altos níveis de eGC presentes na circulação materna. No ser humano, a 11 β -HSD2 converte o cortisol em cortisona para diminuir os níveis intraplacentários de GC, bem como a transferência de eGC para o feto (CHAPMAN et al., 2013). Em humanos, a expressão placentária de 11 β -HSD2 aumenta à medida que a gestação avança (SHAMS et al., 1998), mas diminui entre a 38ª e a 40ª semana de gestação (MURPHY, 2003). Esta redução na atividade placentária de 11 β -HSD2 no final da gestação permite o aumento da transferência de cortisol materno para o feto, facilitando o surgimento de cortisol fetal antes que ocorra o trabalho de parto (MURPHY, 2003), essencial para a maturação de vários órgãos fetais, incluindo pulmões, cérebro e rins (MOISIADIS, 2014).

Estudos investigando a transferência de GC em barreiras biológicas (MARK 2006) demonstraram um segundo mecanismo capaz de limitar (ou regular) os níveis intracelulares de GC. Esse mecanismo envolve a atividade do transportador denominado glicoproteína P (P-gp), codificada pelo gene humano *Abcb1*, um transportador ABC de resistência a múltiplas drogas (Figura 1). O P-gp hidrolisa o ATP para translocar seus substratos de dentro do citoplasma para o espaço extracelular ou através de barreiras biológicas (MOISIADIS, 2014).

Inúmeros GC podem ser transportados pelo P-gp (Tabela 1). Entretanto, a eficiência do transporte transmembranar do P-gp varia para diferentes GC, com P-gp exibindo maior eficiência de transporte para sGC (metilprednisolona > prednisolona > betametasona > dexametasona/prednisona) sobre o cortisol que, por sua vez, exibe uma maior eficiência de transporte do que a cortisona (YATES et al., 2003).

Tabela 2: Exemplos de GC que são substratos do P-gp.

Natureza	Substratos de P-gp	Referência
Glucocorticoides Endógenos	Cortisol, Corticosterona, Cortisona, Deoxicortisona	(Uhr et al., 2002; Pawlik et al., 2005; Laberge et al., 2014)
Glucocorticoides Sintéticos	Beclometasona, Betametasona, Budesonida, Dexametasona, Hidrocortisona, Metilprednisolona, Prednisona, Prednisolona	(Dilger et al., 2004; Pawlik et al., 2005; Crowe e Tan, 2012)

Fonte: Adaptado de Bloise & Matthews, Handbook of Stress, 2019.

Na placenta humana, o P-gp está localizado na membrana apical das microvilosidades sinciciais, por onde ele transporta seus substratos, incluindo GC, de dentro da placenta (e ou da circulação fetal) de volta à circulação materna (BLOISE et al., 2016). Os níveis placentários do mRNA que codifica o P-gp (*Abcb1*) e os níveis proteicos de P-gp mudam em função da idade gestacional em várias espécies. Na placenta humana, *Abcb1* e P-gp são mais expressos no 1º trimestre e encontram-se mais reduzidos no final do 3º trimestre (BLOISE et al., 2016; LYE et al., 2013; SUN et al., 2006), sugerindo que a proteção fetal mediada pelo P-gp diminui rumo ao final da gestação. Estudos funcionais em camundongos mostraram que o acúmulo fetal de [3H] digoxina (um substrato específico do P-gp) aumenta dramaticamente no final da gestação, coincidindo com a diminuição das concentrações proteicas do P-gp placentário (PETROPOULOS et al., 2007).

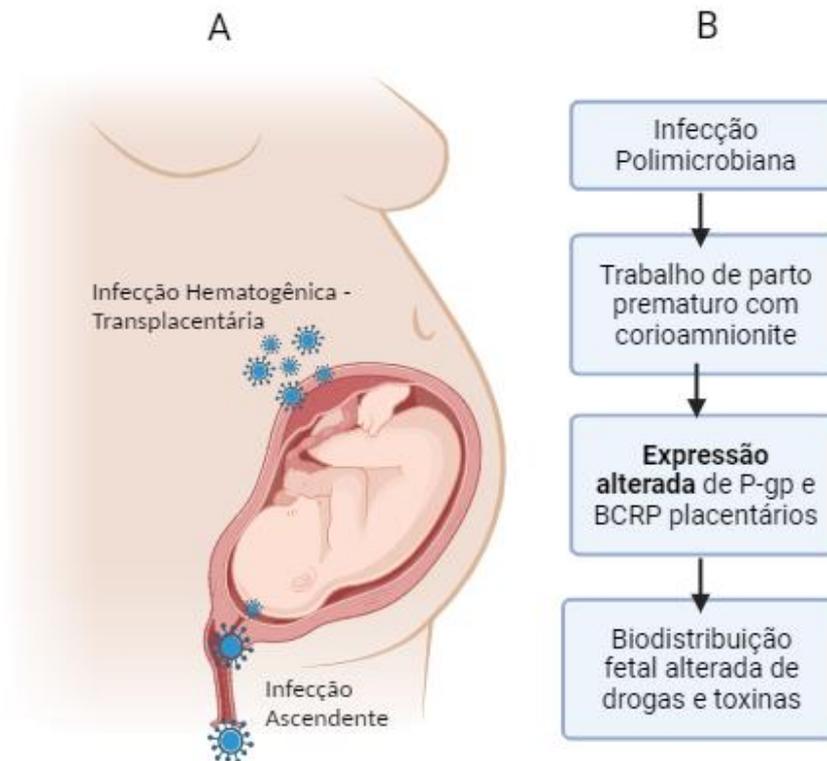
Os níveis proteicos placentários de P-gp e 11 β -HSD2 ao longo da gestação em várias espécies, incluindo humanos, indicam que o transporte ativo (P-gp) e o metabolismo (11 β -HSD2) de GC são importantes para proteger o feto dos altos níveis de GC presentes na circulação materna, especialmente, nas fases iniciais da gravidez. A termo, estudos independentes demonstraram que a diminuição do P-gp e o declínio da 11 β -HSD2 permitiram um aumento na transferência de GC maternos para o feto e facilitaram o aumento natural dos GC fetais. No entanto, mais estudos são necessários para entender a importância conjunta do P-gp e da 11 β -HSD2 na proteção fetal contra altos níveis de GC presentes na circulação materna, tanto em condições basais quanto durante períodos de infecção gestacionais (BLOISE et al., 2019; MOISIADIS. 2014).

Embora muitos estudos tenham elucidado os papéis independentes da 11 β -HSD2 e do P-gp no controle do metabolismo e na abundância intracelular de GC, respectivamente, importantes questões ainda precisam ser respondidas. Por exemplo, existe uma predominância dependente da idade gestacional de um mecanismo em detrimento do outro? Ou qual mecanismo é mais sensível à infecção e/ou inflamação? Um mecanismo compensa a ausência ou a regulação negativa de outro? Esta nova informação será fundamental para otimizar o desenvolvimento futuro de estratégias que promovam proteção fetal contra os efeitos deletérios de níveis maternos mais elevados de cortisol (devido ao estresse materno) ou maiores níveis maternos de sGC (administrados terapeuticamente) durante a gravidez. Além disso,

também pode ser muito útil para otimizar estratégias que promovam a biodistribuição adequada de sCG no feto em gestações ameaçadas pelo PPM.

Anteriormente, nosso grupo de pesquisa demonstrou que placentas humanas prematuras acometidas por corioamnionite aguda (inflamação placentária), apresentaram uma diminuição na expressão de P-gp (IMPERIO et al., 2018). O mesmo efeito foi observado em explantes placentários de 1º trimestre expostos ao lipopolissacarídeo (LPS, modelo de infecção bacteriana) (LYE et al., 2015). De modo semelhante, em camundongas, a exposição ao LPS prejudicou a atividade do P-gp placentário, o que resultou em aumento significativo no acúmulo de fármacos ([³H] digoxina) no feto (BLOISE et al., 2013). Esta observação sugere que a infecção e/ou inflamação podem levar a um aumento da exposição do feto a medicamentos e toxinas através da supressão da atividade da glicoproteína-P placentária. Em outros estudos, foi demonstrado que a corioamnionite (JOHNSTONE et al., 2005) e a exposição placentária a citocinas pró-inflamatórias (CHISAKA et al., 2005; STRALEY et al., 2014) diminuíram a expressão e a atividade da 11 β -HSD2 placentária. Isso nos leva a acreditar que a infecção e/ou a inflamação possuem o potencial de aumentar a exposição fetal aos GC (figura 2). Isto é particularmente relevante, uma vez que 40% dos casos de PPM estão associados à infecção e a maioria destas gestações são comumente tratadas com sGC para promover a maturação pulmonar fetal e otimizar a sobrevivência fetal pós o PPM (CHISAKA et al., 2005; JOHNSTONE et al., 2005; STRALEY et al., 2014). Até o momento, não se explorou em pesquisas se a ocorrência de infecção ou inflamação durante a gestação pode modificar a expressão e a função de 11 β -HSD2 e/ou P-gp, impactando assim a absorção de glicocorticoides (GC) pela placenta e, conseqüentemente, elevando a concentração de glicocorticoides endógenos ou exógenos no feto.

Figura 2: Infecção polimicrobiana intrauterina durante a gravidez pode alterar a biodistribuição fetal de drogas e toxinas. A) a colonização intrauterina de micro-organismos patogênicos, também conhecida como corioamnionite infecciosa, pode ocorrer através da infecção transplacentária hematogênica ou via vaginose bacteriana ascendente, levando à infecção do líquido amniótico, das membranas fetais e da placenta. B) a infecção ascendente polimicrobiana é a principal causa de corioamnionite e trabalho de PPM, que alteram a expressão dos transportadores de resistência a múltiplas drogas (MDR) placentários, P-gp e proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), aumentando a probabilidade de exposição fetal alterada a substratos de drogas e toxinas.



Fonte: Figura da autora adaptado de ANDRADE et al. (2023).

Embora a 11β -HSD2 tenha uma alta afinidade por eGC, esta enzima possui uma baixa afinidade por sGC (MOISIADIS, 2014) e, como tal, a 11β -HSD2 placentária desempenha um papel mínimo na regulação da transferência de sGC da mãe para o feto. Em contraste, como discutido acima, o P-gp apresenta elevada afinidade para transportar sGC. Deste modo, o P-gp placentário é considerado como principal modulador da transferência de sGC, administrada por via materna, para o feto. Isso claramente tem implicações se o feto for o alvo pretendido. Além disso, dadas as diminuições que ocorrem no P-gp placentário na gestação a termo (final do 3º trimestre), a exposição fetal à sGC administrada na mãe, provavelmente, aumentará no final da gestação (ANDRADE et al., 2023).

É importante salientar que a exposição fetal a concentrações elevadas de GC, seja devido ao estresse materno crônico ou terapia exógena, pode desencadear uma série de eventos moleculares e epigenéticos no feto, afetando o desenvolvimento do sistema nervoso central, o crescimento fetal e a programação a longo prazo da saúde metabólica e imunológica. O correto desenvolvimento e funcionamento da placenta envolvem complexas interações entre fatores genéticos e ambientais, desempenhando um papel crítico na saúde fetal e na progressão da gestação até o

nascimento (GRAHAM. 2015; JANSSON. 2006; LEMOS et al., 2014; SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK et al., 2020).

O trabalho de parto, caracterizado pela ocorrência de contrações uterinas rítmicas e coordenadas, é um processo complexo que marca o início da expulsão do feto e da placenta do útero para o ambiente extrauterino e envolve uma série de eventos fisiológicos cuidadosamente coordenados. A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) fetal resulta em um aumento das concentrações uterinas de prostaglandinas, que desempenham um papel fundamental na estimulação das contrações uterinas. As contrações regulares e coordenadas do miométrio, mediadas por receptores específicos de ocitocina e mudanças na concentração de íons cálcio intracelulares, promovem a dilatação cervical gradual e o deslocamento do feto para o canal de parto. Além disso, as alterações hormonais, como a queda dos níveis de progesterona e o aumento das concentrações de estrogênio materno, contribuem para o afinamento e amolecimento do colo do útero além da produção de prostaglandinas. À medida que o trabalho de parto progride, a pressão intrauterina aumenta, facilitando a ruptura das membranas amnióticas e a liberação do líquido amniótico. A fase de expulsão, caracterizada por contrações mais intensas e coordenadas, leva ao nascimento do feto através do canal de parto. O trabalho de parto é, portanto, um processo intrincado e altamente regulado que envolve uma série de adaptações hormonais, neuromusculares e cervicais, permitindo a transição segura do feto do ambiente uterino para o mundo exterior (GRAHAM, 2015; MOREIRA. 2014; PORTO. 2010).

5.2 CONSUMO DE FÁRMACOS NA GESTAÇÃO E A PLACENTA COMO BARREIRA BIOLÓGICA GESTACIONAL

O uso de medicamentos durante a gestação tem sido uma temática frequentemente discutida e objeto de atenção no meio médico. Tal preocupação deriva do entendimento de que a gravidez é uma fase crítica na qual o feto, em desenvolvimento, é particularmente vulnerável aos efeitos de diversas substâncias, incluindo medicamentos. Mesmo medicamentos comumente considerados seguros podem, sob circunstâncias específicas, acarretar riscos durante a gestação. Isto se deve, em parte, às alterações fisiológicas que ocorrem na mulher grávida, que podem afetar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos medicamentos (ANDRADE et al., 2023; JANSSON. 2006).

A placenta desempenha um papel crucial como interface entre os sistemas circulatórios materno e fetal, oferecendo proteção e suporte essenciais ao desenvolvimento fetal. Sua função vai além da mera transferência de nutrientes, oxigênio e anticorpos do sangue materno para o feto. Ela também serve como uma barreira seletiva, protegendo o feto de substâncias potencialmente nocivas, como drogas, toxinas e patógenos (BLOISE et al., 2015; GANGULY et al., 2021; GIAKOUMELOU et al., 2016; KAMMALA et al., 2022b; MOISIADIS. 2014). Essa proteção é, principalmente, mediada pelos transportadores de resistência a múltiplas drogas (MDR), como a glicoproteína-P (P-gp) e a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP/*Abcg2*), localizados na membrana plasmática do sinciciotrofoblasto. Estes transportadores estão estrategicamente posicionados para barrar ou moderar a passagem de substâncias prejudiciais, mantendo assim o ambiente intrauterino estável e seguro durante a gestação. Os sinciciotrofoblastos formam uma camada contínua que separa o sangue materno do fetal, onde os transportadores MDR atuam ativamente para repelir muitos medicamentos e toxinas, prevenindo seu acúmulo no espaço fetal (ANDRADE et al; 2023; BLOISE et al., 2015; BLOISE et al., 2019; KEMMALA, 2022).

A presença mais limitada de P-gp nas células do âmnio, conforme observado por Kammala et al (2022), sugere que a camada de trofoblasto do córion é o principal responsável pela função de transporte de efluxo, evitando assim que certos compostos químicos e medicamentos alcancem o ambiente fetal. Embora ainda haja muito a ser explorado, pesquisas preliminares apontaram que certas proteínas mediadoras pró-inflamatórias, como o fator regulador da troca Na^+ / H^+ (NHERF-1), podem influenciar na atividade da P-gp (KAMMALA et al., 2022b). Paralelamente, conforme observações de Kammala et al (2022) e Yeboah et al (2006), a BCRP está presente não apenas nas células do âmnio, mas também nos trofoblastos do córion e nas células decíduais anexas. Esta ampla distribuição sugere uma função coordenada entre diferentes camadas da membrana fetal para regular os níveis de substâncias, como drogas e toxinas, no líquido amniótico (KAMMALA et al., 2022a; YEBOAH et al., 2006).

Contudo, essa blindagem placentária, embora robusta, não é intransponível. Pesquisas recentes têm evidenciado que diversos fatores, especialmente infecções, têm o potencial de interferir na expressão e funcionalidade desses transportadores MDR. Os Padrões Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) de infecção, como

o LPS e o ácido poliinosínico-policitidílico, além de estruturas genéticas como o RNA de cadeia simples, podem atuar como agentes moduladores. Mais especificamente, infecções por patógenos como o vírus Zika e o *Plasmodium berghei ANKA*, agente etiológico representativo da malária gestacional, bem como infecções polimicrobianas que acometem os tecidos intrauterinos (corioamnionite), mostraram ter impacto significativo na modulação dos transportadores P-gp e BCRP. O interessante é que essa modulação pode manifestar-se de maneiras distintas conforme a idade gestacional, a natureza do trofoblasto e a espécie analisada (ANDRADE et al; 2023; ADAMS. 2013; BLOISE et al., 2021b; EPELBOIN et al., 2017; GIAKOUMELOU et al., 2016).

Certos medicamentos, dependendo de características como estrutura molecular, solubilidade lipídica e tamanho, podem atravessar essa barreira e alcançar o ambiente fetal. Assim, é crucial ter um entendimento profundo da farmacologia dos fármacos, incluindo sua dinâmica e cinética no organismo materno e a interação com a placenta. Uma análise cuidadosa das propriedades farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) é essencial para prever e entender a extensão da passagem de um medicamento através da barreira placentária para a circulação fetal (ANDRADE et al; 2023; BLOISE et al., 2016; LYE et al., 2013; SUN et al., 2006).

Além disso, a interação farmacodinâmica entre o medicamento e os sistemas biológicos materno e fetal é importante, pois a atividade terapêutica no organismo materno pode ter efeitos diferentes no feto. Essa compreensão ajuda a minimizar os riscos associados a agentes teratogênicos, que podem causar anormalidades congênitas, e prevenir outros efeitos adversos ao desenvolvimento e saúde do feto. Este conhecimento enfatiza a importância de prescrições medicamentosas criteriosas e baseadas em evidências durante a gravidez, buscando um equilíbrio entre os benefícios terapêuticos para a mãe e os potenciais riscos para o feto, considerando a relevância clínica e o momento da gestação em que o medicamento é administrado (ANDRADE et al; 2023; SILVIA, 2020).

5.3 A BARREIRA HEMATOENCEFÁLICA FETAL E PROTEÇÃO DO CÉREBRO EM DESENVOLVIMENTO

A barreira hematoencefálica (BHE) fetal é um sistema biológico especializado e dinâmico, funcionando como um filtro seletivo entre o sistema circulatório e o tecido neural em desenvolvimento e já operacional desde as primeiras fases da gestação

para proteger o cérebro em formação (ENG. 2022; SAILI et al., 2017; ZHAO et al., 2022). Composta por células endoteliais dos capilares cerebrais, a BHE possui transportadores de efluxo de drogas, como P-gp e BCRP, que são fundamentais para impedir a entrada de substâncias nocivas no ambiente cerebral. Estes transportadores atuam como barreiras moleculares, selecionando substâncias que podem afetar o desenvolvimento neural (AL-MAJDOUB et al., 2019; ENG. 2022; MOLLGARD. 2017).

A expressão e a atividade dos transportadores de efluxo P-gp e BCRP na BHE são afetadas por fatores genéticos, ambientais, citocinas pró-inflamatórias e hormônios. Os sGC podem aumentar a expressão e a atividade desses transportadores, reforçando a proteção cerebral contra xenobióticos e toxinas. Por outro lado, citocinas como o TNF e interleucinas, como IL-1 β e IL-6, têm sido mostradas para reduzir a expressão de P-gp, potencialmente aumentando a vulnerabilidade cerebral a xenobióticos (AL-MAJDOUB et al., 2019; CYGALOVA. 2008; ENG. 2022). Embora os GC fortaleçam as defesas da BHE, seu uso durante a gravidez pode ter efeitos ambíguos no desenvolvimento cerebral fetal. Por um lado, eles fortalecem as defesas da BHE contra agentes potencialmente nocivos e, por outro lado, podem também alterar o equilíbrio homeostático e a exposição a medicamentos e substâncias necessárias para o desenvolvimento cerebral adequado (ENG. 2022; HAN. 2018; LYE. 2022; POLLER. 2010).

Em neonatos, a imaturidade da BHE aumenta o risco de reações adversas a drogas como cafeína, morfina, anestésicos e antirretrovirais, que podem ter efeitos mais intensos devido à maior permeabilidade da BHE. Isso destaca a importância de compreender os mecanismos de proteção da BHE para criar diretrizes farmacológicas seguras para gestantes e neonatos e para desenvolver terapias que minimizem riscos ao cérebro em formação (POTSCHKA. 2002; SEELBACH. 2007; SLOSKY et al., 2013).

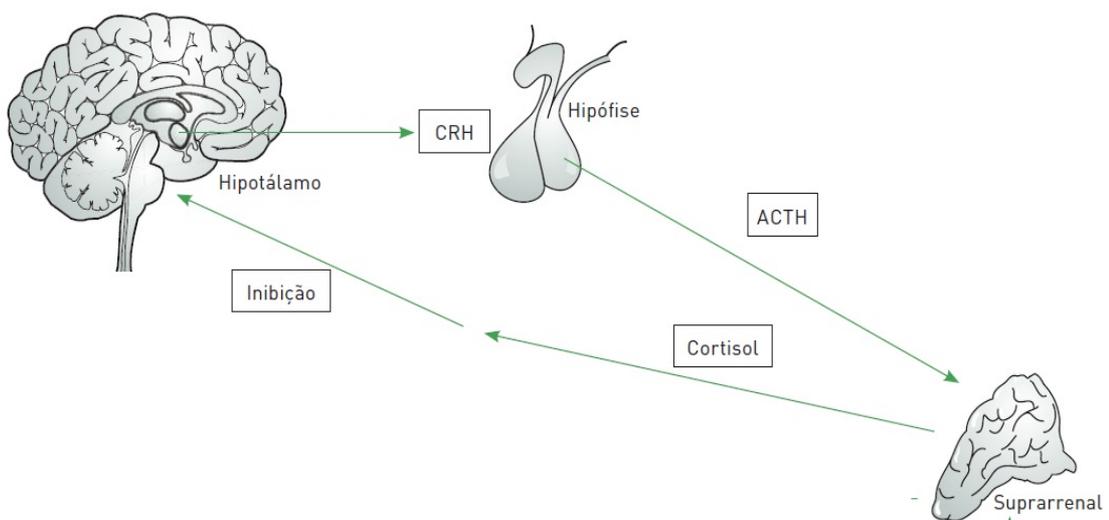
Já é sabido que a BHE fetal desempenha um papel crucial no desenvolvimento cerebral, regulando sua permeabilidade por uma complexa interação de fatores genéticos, hormonais e ambientais. Esta regulação é vital para assegurar um desenvolvimento neurológico saudável e prevenir distúrbios. Assim, entender a funcionalidade da BHE é essencial para aprimorar estratégias de proteção cerebral e desenvolver abordagens terapêuticas que minimizem os riscos associados à exposição a drogas e outras substâncias durante a gravidez e a infância (ENG. 2022; POLLER. 2010; ZHAO et al., 2022).

5.4 GLICOCORTICOIDES ENDÓGENOS E SINTÉTICOS

Os GC constituem uma classe de hormônios esteroides que são intrínsecos para o funcionamento ótimo do corpo humano. Estes compostos, com sua natureza lipofílica, permeiam através das membranas celulares e participam de uma variedade de funções celulares e metabólicas essenciais (RHEN. 2005).

O cortisol, produzido endogenamente, é o GC mais proeminente em termos de função e prevalência. Sintetizado na zona fasciculada do córtex da glândula adrenal, esse hormônio não só responde a situações de estresse, mas também desempenha um papel regulador no metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios. Este processo de síntese e secreção é precisamente controlado por um sistema de feedback integrado, conhecido como eixo HPA (Figura 3). Neste sistema, o hipotálamo secreta CRH que, por sua vez estimula os corticotrofos da hipófise anterior a liberarem o hormônio ACTH. O ACTH atua sobre as adrenais, culminando na produção de cortisol. Assim que atinge níveis adequados, o cortisol inibe sua própria produção por meio de um mecanismo de feedback negativo, garantindo homeostase (BRANES. 2006; BRUNTON. 2011; RANG. 2015).

Figura 3: Diagrama do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal. O Hipotálamo libera o hormônio CRH (Hormônio Liberador de Corticotrofina). O CRH atua sobre a Hipófise para estimular a liberação de ACTH (Hormônio Adrenocorticotrófico). O ACTH, por sua vez, estimula as Glândulas Suprarrenais a produzirem e liberar cortisol. O cortisol exerce um efeito de feedback negativo sobre o hipotálamo e a hipófise para diminuir a liberação de CRH e ACTH, regulando assim a quantidade de cortisol produzido.



Fonte: Brenner. 2013

Os avanços no campo farmacológico permitiram a criação de sGC, projetados para amplificar certos efeitos terapêuticos do cortisol, ao mesmo tempo em que minimizam os efeitos adversos. Estes agentes, como prednisona, dexametasona e betametasona, oferecem uma variedade de potências e perfis farmacocinéticos. Sua classificação, baseada, principalmente, na duração da ação, varia desde compostos de curta duração, como a hidrocortisona, a agentes de longa duração, como a dexametasona (BRANES. 2006; BRUNTON. 2011; RANG. 2015).

Desde uma perspectiva farmacológica, a escolha da via de administração para os sGC é crucial, não apenas porque determina o início e a duração da resposta terapêutica, mas também porque afeta diretamente sua biodisponibilidade e perfil farmacocinético. A administração oral, que é frequentemente empregada para o tratamento de condições crônicas, beneficia-se da conveniência e facilidade de administração, mas pode estar sujeita a variabilidades interindividuais na absorção no trato gastrointestinal. Em contraste, a administração intravenosa oferece uma abordagem mais direta, garantindo entrega imediata e completa do medicamento na circulação sistêmica. Esta rota é particularmente valiosa em cenários clínicos agudos, como para amadurecer o pulmão de fetos em risco de PPM, onde a necessidade de atingir rapidamente níveis terapêuticos é primordial (BRANES. 2006; BRUNTON. 2011; RANG. 2015; RHEN. 2005).

A ação intrínseca dos GC ocorre em uma escala molecular dentro das células-alvo. Estes hormônios, uma vez dentro da célula, se ligam a receptores citoplasmáticos específicos, conhecidos como GC e MC. O complexo formado entre o GC e seus receptores, ao ser ativado, migra para o núcleo da célula. Lá, ele pode funcionar de duas maneiras principais: promovendo a transcrição de inúmeros genes, como os que promovem efeitos anti-inflamatórios e metabólicos ou também reprimindo a transcrição de genes específicos. Este processo de regulação gênica é o que confere aos GC sua capacidade de modulação em uma série de respostas fisiológicas e terapêuticas. Isso vai desde a inibição da liberação de mediadores inflamatórios em condições como a artrite reumatoide até a alteração da resposta imunológica em doenças autoimunes, demonstrando a versatilidade e potência destes agentes (BRUNTON. 2011; RANG. 2015).

5.5 GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS E GESTAÇÃO

A administração de sGC durante a gestação é uma prática amplamente reconhecida na medicina perinatal, particularmente, em situações de risco de PPM. A prematuridade representa um desafio na obstetrícia devido aos vários riscos associados à imaturidade dos órgãos fetais. Dentre esses riscos, a insuficiência respiratória neonatal causada pela falta de maturação pulmonar é uma das mais preocupantes. Os sGC, quando administrados antes do parto, estimulam a síntese e a liberação do surfactante no alvéolo pulmonar, o que permite a hematose neste órgão e, portando, a maturação pulmonar fetal. Assim, o risco da síndrome do desconforto respiratório e outras complicações pulmonares em neonatos prematuros é reduzido (GYAMFI-BANNERMAN et al., 2016; JOBE. 2004; MOISIADIS. 2014; ROBERTS. 2017).

Para além das situações de parto iminente, os GC têm outras aplicações gestacionais. No campo da reprodução assistida, por exemplo, os GC são por vezes administrados como parte do regime terapêutico para melhorar a implantação embrionária. Algumas evidências sugerem que o uso de GC pode ajudar a otimizar o ambiente uterino, reduzindo a inflamação e, possivelmente, modulando a resposta imunológica. Esta prática visa melhorar as taxas de sucesso de procedimentos como a fertilização *in vitro* (FIV), embora os protocolos e a eficácia do uso de GC nesse contexto ainda estejam sob investigação e debate (BOOMSMA. 2007; MOISIADIS. 2014; SESHADRI. 2011).

Outra indicação importante para o uso de GC durante a gestação é o tratamento da HAC. Esta é uma condição genética em que o feto é incapaz de produzir quantidades adequadas de cortisol, levando a uma produção excessiva de hormônios androgênicos. Se não for tratada, a HAC pode resultar em virilização de fetos femininos, levando a ambiguidades genitais ao nascimento (NEW. 2014; WHITE. 2018).

A virilização refere-se à manifestação de características fenotípicas masculinas em indivíduos do sexo feminino devido à elevada exposição a androgênios *in útero*. Tais manifestações podem englobar alterações laríngeas levando a uma voz mais grave, hipertrofia da musculatura esquelética, redistribuição de pelos seguindo um padrão androgênico, clitoromegalia e alopecia androgenética. Em neonatos do sexo feminino, a virilização pode resultar em genitália ambígua. Esta condição pode ser oriunda de desordens genéticas, neoplasias produtoras de androgênio ou

consequência iatrogênica relacionada ao uso de fármacos androgênicos (AUCHUS. 2012; BAXTER. 2013).

O tratamento pré-natal com sGC, comumente administrado em casos de HAC, tem como principal objetivo a supressão da produção excessiva de androgênios pelo feto, atuando como uma medida preventiva contra a virilização dos genitais externos em fetos femininos. Este tratamento é baseado na capacidade dos GC de inibir a secreção de ACTH pela hipófise, diminuindo indiretamente a produção adrenal de androgênios. No entanto, apesar de seu papel potencialmente benéfico, o uso pré-natal de GC não é uma prática consensual entre os especialistas. As preocupações residem nos potenciais efeitos adversos que essas substâncias podem ter sobre o desenvolvimento cerebral, pulmonar e cardiovascular do feto. Além disso, há considerações sobre possíveis repercussões a longo prazo, como alterações no metabolismo e no sistema cardiovascular (FORREST. 2014; MERKE. 2005; MILLER. 2011. MOISIADIS. 2014).

5.6 EFEITOS IN ÚTERO DOS GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS

O uso antenatal de sGC é essencial na obstetrícia e na medicina perinatal. Sua administração é, frequentemente, indicada para mulheres sob risco de PPM anterior a 34 semanas de gestação com o objetivo principal de promover a maturação pulmonar fetal. A eficácia desses agentes na prevenção da síndrome do desconforto respiratório e outras morbidades pulmonares associadas à prematuridade é bem estabelecida (ASZTALOS. 2022; JOBE. 2018; MATTHEWS. 2020; MOISIADIS. 2014).

A ligação dos GC aos seus receptores no cérebro fetal é um processo fundamental que ativa uma série de respostas intracelulares. Uma vez que os GC se ligam aos seus receptores, este complexo migra para o núcleo celular, onde pode influenciar a transcrição de genes específicos. Essa modulação genética é responsável por desencadear uma ampla variedade de eventos bioquímicos que, em condições normais, são essenciais para o desenvolvimento e funcionamento adequado das células neurais. No entanto, quando os níveis de GC são excessivamente elevados, como pode ser o caso da administração exógena desses hormônios, a sinalização mediada por esses compostos pode tornar-se hiperativa. Essa sinalização exacerbada pode interferir nas vias normais de desenvolvimento neural, afetando processos como a migração neuronal, a diferenciação de células

precursoras e a formação de sinapses, ou seja, podem intensificar as respostas bioquímicas e fisiológicas nos tecidos fetais, possivelmente, levando a alterações mais pronunciadas no desenvolvimento (MATTHEWS. 2020; MOISIADIS. 2014).

Esses mecanismos de programação negativa, ou seja, alterações na trajetória normal de desenvolvimento em resposta a estímulos adversos, podem resultar em consequências duradouras para a estrutura e função cerebral. A nível neuroanatômico, pode haver alterações na densidade sináptica, na arquitetura de redes neurais específicas e até na quantidade de certos tipos de células no cérebro. A nível neurofuncional, essas alterações podem traduzir-se em deficiências na transmissão sináptica, na plasticidade neural ou na modulação de neurotransmissores específicos (MATTHEWS. 2020; MOISIADIS. 2014).

As implicações das alterações discutidas são amplas e variadas, afetando neonatos e podendo levar a um espectro de desordens, desde mudanças sutis no comportamento e aprendizado até distúrbios neurocomportamentais e endócrinos mais severos. Esses problemas podem incluir dificuldades emocionais, de aprendizagem, alterações circadianas e até susceptibilidade a doenças neuropsiquiátricas e endócrinas na vida adulta (MOISIADIS. 2014). Um desafio enfrentado pela comunidade médica é a natureza tardia e sutil dessas consequências, que podem se manifestar apenas durante a adolescência ou idade adulta, tornando difícil a avaliação pelos ensaios clínicos tradicionais devido a sua duração limitada. Assim, há uma necessidade de abordagens de pesquisa longitudinais e abrangentes para avaliar o impacto da terapêutica com GC na gestação (JOBE. 2018; MATTHEWS. 2020; MOISIADIS. 2014).

Além disso, no contexto intrauterino, presença de estressores adicionais como infecções maternas, desnutrição ou outros fatores ambientais pode potencializar os sGC, amplificando seus efeitos no feto ou desencadeando respostas adversas adicionais. Estudos em modelos animais têm sido uma ferramenta valiosa para entender essas interações. Eles permitem investigações controladas sobre dosagem, tempo de administração e interações com estressores concomitantes. Juntamente com análises clínicas em seres humanos, a pesquisa tem evidenciado que a exposição durante a gestação à GC pode ter implicações duradouras para a saúde do indivíduo (JOBE. 2018; MATTHEWS. 2020; MOISIADIS. 2014).

No panorama da medicina perinatal, os sGC assumem um papel importante na modulação do desenvolvimento fetal e neonatal, especialmente, em cenários de

PPM. No Brasil, as diretrizes clínicas recomendam o uso de corticoides como a betametasona ou a dexametasona para minimizar os riscos associados à prematuridade (BRASIL, 2010). Estes são administrados, preferencialmente, entre a 24^a e a 34^a semana de gestação, com dosagens tipicamente estabelecidas em 12 mg de betametasona intramuscular a cada 24 horas, administradas em duas doses, ou 6 mg de dexametasona a cada 12 horas, também em duas doses. Essa prática visa a maturação acelerada dos pulmões fetais e outras estruturas orgânicas, reduzindo significativamente a incidência de morbidades respiratórias neonatais e outros desfechos adversos associados à prematuridade (BRASIL, 2010; GYAMFI-BANNERMAN et al., 2016; JOHNSTONE. 2005).

Na FIV, a hCG é essencial para a maturação final dos oócitos, atuando como um substituto para o hormônio luteinizante (LH). O processo inicia com medicamentos para estimular a produção de múltiplos folículos, usando agonistas ou antagonistas do GnRH para evitar a liberação prematura de LH. Após esta fase, a hCG é administrada para induzir a maturação dos oócitos. A dosagem de hCG varia, geralmente, entre 5.000 e 10.000 UI, e é administrada após a estimulação ovariana. A administração é feita com base na resposta ovariana, monitorada por ultrassonografias e dosagens hormonais. O *timing* da administração é crucial, geralmente, ocorrendo cerca de 36 horas antes da coleta dos oócitos. O manejo cuidadoso da dosagem é crucial para prevenir a síndrome de hiperestimulação ovariana (SHO), uma resposta exagerada dos ovários aos estimulantes que pode ser grave, causando aumento dos ovários e, em raros casos, complicações sérias. Em risco de SHO, pode-se ajustar as dosagens ou adotar o congelamento de todos os embriões para reduzir riscos e permitir a recuperação da mulher antes da implantação do embrião (ROCHA, 2022).

Em relação à FIV, o uso de GC não é comum na maioria dos protocolos padrão, mas eles podem desempenhar um papel em cenários particulares de tratamento de FIV. Em casos de pacientes com problemas imunológicos que afetam a implantação e a manutenção da gravidez, GC, como a prednisolona, podem ser prescritos. Acredita-se que a supressão da resposta imunológica excessiva por estes hormônios pode facilitar a implantação do embrião no útero. Além disso, em situações em que pacientes enfrentam múltiplas falhas de implantação apesar da presença de embriões de boa qualidade, os GC podem ser utilizados na tentativa de aumentar as chances de sucesso da implantação (BATES. 2012). A prescrição é altamente

individualizada, com doses, geralmente, baixas (5 a 10 mg por dia) que são administradas em torno do momento da transferência do embrião, estendendo-se às primeiras semanas da gravidez (MOFFITT. 1995). No entanto, é importante considerar os riscos associados ao uso desses medicamentos, como o aumento do risco de infecções, alterações no metabolismo da glicose e, elevação da pressão arterial e osteoporose, especialmente, se usados a longo prazo ou em doses altas. O uso de GC na FIV é um tema de pesquisa contínua e debate na comunidade médica. Mais estudos são necessários para determinar sua eficácia e segurança nesse contexto (BATES. 2012).

Para o tratamento da HAC, é centrado o uso de corticoides, como a dexametasona e a hidrocortisona, com o objetivo duplo de substituir os hormônios corticosteroides que estão deficientes e suprimir a superprodução de andrógenos. A decisão entre utilizar dexametasona ou hidrocortisona, depende de variáveis como a idade do paciente, o tipo específico de HAC e a gravidade dos sintomas (NEW. 2014; WHITE. 2018).

Em crianças com HAC, a hidrocortisona é, frequentemente, a primeira escolha devido ao seu perfil de segurança, particularmente, no que diz respeito ao potencial de supressão do crescimento. Diferentemente da dexametasona, a hidrocortisona tem uma ação mais curta e é semelhante ao cortisol, o hormônio naturalmente produzido pelas adrenais. A dosagem de hidrocortisona é calculada com precisão, levando em conta o peso e a superfície corporal da criança e buscando replicar o ritmo diurno de secreção de cortisol no corpo. Este ajuste cuidadoso visa manter um equilíbrio entre a eficácia no controle dos sintomas da HAC e a minimização de efeitos colaterais, como a interferência no crescimento normal e no desenvolvimento (BACHEGA et al., 2001).

Já a dexametasona, sendo um corticoide mais potente com uma meia-vida mais longa, é utilizada em cenários específicos, como no tratamento de pacientes adultos com HAC ou em situações que exigem um controle mais rigoroso dos níveis de andrógenos. Pode ser eficaz na supressão da produção de andrógenos, mas seu uso requer uma monitorização cuidadosa devido aos possíveis efeitos colaterais. Estes podem incluir supressão do crescimento em crianças, ganho de peso, aumento do risco de hipertensão e outros efeitos metabólicos adversos. A dosagem da dexametasona é, portanto, ajustada individualmente, considerando a resposta do

paciente e monitorando atentamente os indicadores de eficácia e segurança (BACHEGA et al., 2001).

Em ambos os casos, o tratamento da HAC com corticoides é um processo dinâmico e adaptativo. Ajustes são feitos regularmente na dosagem com base na resposta do paciente, mudanças de peso, sinais de excesso ou deficiência de andrógenos e cortisol, e outras variáveis clínicas. Além disso, durante períodos de doença ou estresse, pode ser necessário aumentar temporariamente a dose de corticoides para imitar a resposta natural do corpo, que aumentaria a produção de cortisol em tais circunstâncias. O acompanhamento contínuo e a comunicação entre o paciente e o médico são essenciais para garantir o sucesso do tratamento e a qualidade de vida do paciente (BACHEGA et al., 2001).

A maturação pulmonar fetal é um processo fisiológico chave, essencial para garantir a sobrevivência e a saúde de neonatos, especialmente, aqueles nascidos prematuramente. Esse processo é fortemente influenciado pelos GC, tanto os endógenos, como o cortisol, quanto os sintéticos, como a betametasona e a dexametasona. Estes hormônios desempenham um papel crítico na preparação dos pulmões do feto para a vida fora do útero, atuando em múltiplos níveis, molecular e celular. Além disso, influenciam na diferenciação dos pneumócitos do tipo II, células especializadas na síntese de surfactante (MOISIADIS, 2014).

Nos últimos estágios da gestação, uma elevação natural dos níveis de eGC, especialmente, do cortisol, ocorre e desempenha um papel crucial tanto na preparação para o parto quanto na maturação pulmonar fetal. Esta elevação de cortisol é estratégica para o desenvolvimento fetal, marcando uma fase de transição importante para a vida extrauterina (MOISIADIS, 2014). A ativação do cortisol em seus receptores inicia o amadurecimento estrutural dos alvéolos, bem como a diferenciação dos pneumócitos do tipo II. Os pneumócitos do tipo II são células essenciais na síntese do surfactante pulmonar, uma substância fundamental que reduz a tensão superficial dentro dos alvéolos e é vital para manter a estabilidade alveolar, facilitar a troca eficiente de gases e prevenir a atelectasia (BRASIL, 2010; OLIVEIRA, 2005). No contexto de um PPM, onde o sistema pulmonar do feto pode não estar completamente desenvolvido, a administração de sGC pode acelerar esses processos de maturação, aumentando significativamente as chances de sobrevivência e reduzindo o risco de complicações respiratórias graves após o nascimento como, por exemplo, a síndrome de dificuldade respiratória.

5.7 EFEITOS *EX ÚTERO* DOS GLICOCORTICOIDES SINTÉTICOS

Conforme destacado no artigo de Asztalos (2020), a administração de uma única dose de sGC é uma prática padrão para mulheres com risco de PPM antes das 34 semanas de gestação, tendo como alvo principal a maturação pulmonar fetal (ASZTALOS, 2020). Mais pesquisas são necessárias para identificar dados suficientes de segurança, tanto a curto quanto a longo prazo. É recomendado cautela no uso de corticosteroides antenatais, enquanto trabalhos adicionais são realizados para otimizar as estratégias de dosagem e identificar melhor as mulheres em risco de PPM antes da administração desses medicamentos. A necessidade de abordagens mais direcionadas no uso de corticosteroides para o benefício do feto é enfatizada, destacando a urgência de um equilíbrio entre os benefícios imediatos e as possíveis implicações a longo prazo desses tratamentos (ASZTALOS. 2020).

Quando os sGC atravessam a barreira placentária e interagem com receptores no cérebro fetal, eles podem influenciar a programação neurológica e endócrina. Isso pode levar a modificações na expressão gênica e nas vias de sinalização celular, resultando em alterações no desenvolvimento cerebral (DAVIS. 2013; FUKUMOTO et al., 2009; MATTHEWS. 2020). Esses hormônios, ao interagirem com seus receptores, podem alterar a atividade de genes que são cruciais para o desenvolvimento neural, afetando processos como a formação de sinapses, a mielinização e a diferenciação celular no cérebro. Estas mudanças podem resultar em alterações no desenvolvimento e na funcionalidade do cérebro fetal, que podem não ser imediatamente aparentes, mas que se manifestam ao longo do crescimento e desenvolvimento da criança, como potenciais atrasos ou anormalidades no desenvolvimento cognitivo, emocional e comportamental (COE. 2003; HUIZINK. 2003; YU. 2004).

Além disso, a exposição a GC afetando as funções endócrinas e metabólicas do organismo apresentam-se na interferência da função normal das glândulas adrenais e do equilíbrio hormonal, podendo levar a alterações metabólicas, afetando o controle da glicose, o metabolismo lipídico e a pressão arterial. Essas alterações podem predispor a criança a condições como obesidade, diabetes tipo 2 e hipertensão mais tarde na vida. É importante notar que esses efeitos são complexos e dependem de uma série de fatores, incluindo a dose e o momento da exposição aos GC, bem como

a suscetibilidade genética e ambiental do indivíduo (MATTHEWS. 2020; PHILLIPS. 2002).

Essas mudanças podem não ser imediatamente evidentes ao nascimento, mas podem se manifestar mais tarde na vida na forma de distúrbios físicos, mentais e de desenvolvimento. Os distúrbios físicos podem incluir problemas endócrinos e metabólicos, devido à interferência na função normal das glândulas adrenais e no equilíbrio hormonal. Já os distúrbios mentais e de desenvolvimento podem abranger uma gama de condições, como dificuldades de aprendizado, comportamentais e emocionais, incluindo um potencial aumento do risco de transtornos como Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e problemas de ansiedade (COE. 2003; HUIZINK. 2003; YU. 2004).

CONCLUSÃO

A gravidez é um período de transformações extraordinárias, marcando não apenas um estado de grande mudança para a mulher, mas também para seu(a) parceiro(a) e para o ambiente familiar como um todo. Dentro desse contexto de transição, os glicocorticoides (GC) emergem como agentes terapêuticos vitais devido aos seus efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios, amplamente utilizados em doenças reumáticas e outras condições inflamatórias, alérgicas e autoimunes. No entanto, a inclusão desses fármacos no regime de tratamento requer uma avaliação meticulosa, ponderando a certeza do diagnóstico, a gravidade da condição de base, o risco de infecções, o potencial para induzir ou exacerbar comorbidades como diabetes e hipertensão arterial, e o risco aumentado de osteoporose e alterações comportamentais. (COSTA et al., 2010; DOMINGUES, 2000).

A administração antenatal de corticosteroides se destaca como uma intervenção crítica para a sobrevivência de bebês nascidos prematuramente, particularmente antes das 28 e 32 semanas, quando os riscos de complicações respiratórias e morte são mais elevados. Os corticosteroides são fundamentais para a maturação dos pulmões fetais, contudo, a compreensão dos efeitos colaterais que podem surgir do tratamento in útero ainda é escassa, levantando questões sobre as implicações a longo prazo na vida intra e extrauterina do desenvolvimento fetal (MCGOLDRICK, 2020).

O verdadeiro desafio enfrentado pela comunidade médica reside na natureza insidiosa das consequências que, embora ocultas ao nascimento ou na infância, podem manifestar-se progressivamente durante a adolescência ou a vida adulta. Tais condições incluem, mas não se limitam a, distúrbios neurocomportamentais e endócrinas ou metabólicas, que se desdobram de forma complexa e são influenciadas por múltiplas variáveis, incluindo fatores genéticos e ambientais (ASZTALOS. 2020; MATTHEWS. 2020; PHILLIPS. 2002). A dificuldade de capturar esses efeitos em ensaios clínicos tradicionais, que frequentemente possuem escopos temporais restritos, ressalta a necessidade urgente de abordagens longitudinais e investigações detalhadas para desvendar o impacto completo da terapia antenatal com GC.

Estes insights reforçam a importância de abordar o uso de sGC durante a gravidez com extremo cuidado, buscando sempre o equilíbrio entre os benefícios imediatos da maturação pulmonar fetal e os riscos potenciais que podem afetar o

desenvolvimento físico e mental a longo prazo da criança. Assim, a demanda por pesquisa adicional é imperativa para decifrar os mecanismos subjacentes a essas mudanças mal adaptativas e para a formulação de estratégias terapêuticas que minimizem quaisquer efeitos adversos futuros.

É crucial reconhecer que, devido às restrições éticas, a pesquisa em gestantes, bebês e crianças tende a ser de natureza observacional, o que limita a profundidade dos ensaios clínicos e a robustez dos dados experimentais, dificultando a realização de testes diretos e impondo barreiras significativas ao avanço do conhecimento científico nessas populações.

REFERÊNCIAS

- ADAMS Waldorf, K.M., McAdams, R.M., 2013. **Influence of infection during pregnancy on fetal development.** *Reproduction* 146, R151–R162. <https://doi.org/10.1530/REP13-0232>.
- AL-MAJDOUB ZM, Al Feteisi H, Achour B et al (2019). **Proteomic quantification of human blood-brain barrier SLC and ABC transporters in healthy individuals and dementia patients.** *Mol Pharm* 16:1220–1233. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmac.eut.8b01189>
- ANDRADE CBV, Lopes LVA, Ortiga-Carvalho TM, Matthews SG, Bloise E. **Infection, and disruption of placental multidrug resistance (MDR) transporters: Implications for fetal drug exposure.** *Toxicol Appl Pharmacol.* 2023 Jan 15; 459:116344. doi: 10.1016/j.taap.2022.116344. Epub 2022 Dec 13. PMID: 36526072.
- ANTI, Sônia Maria Alvarenga; Giorgi, Rina Dalva Neubarth; Chahade, William Habib. **Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticóides.** *Einstein (São Paulo);* 6(supl.1): S159-S165, 2008.
- ASZTALOS EV, Murphy KE, Matthews SG. **A Growing Dilemma: Antenatal Corticosteroids and Long-Term Consequences.** *Am J Perinatol.* 2022 Apr;39(6):592-600. doi: 10.1055/s-0040-1718573. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33053595.
- AUCHUS, R. J., & Miller, W. L. (2012). **Defects in androgen biosynthesis causing 46, XY disorders of sexual development.** *Seminars in reproductive medicine*, 30(5), 417-426.
- BACHEGA, Tânia A. S. S.; Madureira, Guiomar; Brenha, Enecy M. L.; Ueti, Rosy C.; Inácio, Marlene; Dênis, Francisco T.; Silva, Frederico A. Queiroz; Arnhold, Ivo J. P.; Mendonça, Berenice B. **Tratamento da hiperplasia supra-renal congênita por deficiência da 21-hidroxilase.** *Arq. bras. endocrinol. metab*, vol. 45, no. 1, fev. 2001, pp. 64-72.
- BALASKAS, Janet. **Parto Ativo: Guia Prático para o Parto Natural.** Editora Ground, 2021.
- BATES SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. **VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis.** 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e691S.
- BAXTER, R. M., & Vilain, E. (2013). **Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development.** *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 14, 371-392.
- BLOISE E, Bhuiyan M, Audette MC, Petropoulos S, Javam M, Gibb W, Matthews SG. **Prenatal endotoxemia and placental drug transport in the mouse: placental size-specific effects.** *PLoS One.* 2013 Jun 10;8(6):e 65728. doi: 10.1371/journal.pone.0065728. PMID: 23762418; PMCID: PMC3677882.
- BLOISE E, Ciarmela P, Dela Cruz C, Luisi S, Petraglia F, Reis FM. **Activin A in Mammalian Physiology.** *Physiol Rev.* 2019 Jan 1;99(1):739-780. doi: 10.1152/physrev.00002.2018. PMID: 30540228.
- BLOISE, E., Ortiga-Carvalho, T.M., Reis, F.M., Lye, S.J., Gibb, W., Matthews, S.G., 2015. **ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier.** *Hum. Reprod. Update* dmv049. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv049>.
- BLOISE, E., Zhang, J., Nakpu, J., Hamada, H., Dunk, C.E., Li, S., Imperio, G.E., Nadeem, L., Kibschull, M., Lye, P., Matthews, S.G., Lye, S.J., 2021b. **Expression of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 cell entry genes,**

angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane protease serine 2, in the placenta across gestation and at the maternal-fetal interface in pregnancies complicated by preterm birth or preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 224, 298.e1–298.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.055>.

BLOISE, E; Stephen G. Matthews. **Chapter 19 - Multidrug Resistance P-Glycoprotein (P-gp), Glucocorticoids, and the Stress Response.** Editor(s): George Fink, *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*, Academic Press, 2019. Pages 227-241, ISBN 9780128131466, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00019-9>.

BOOMSMA, C. M., Keay, S. D., & Macklon, N. S. (2007). **Peri-implantation glucocorticoid administration for assisted reproductive technology cycles.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco: manual técnico / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.** – 5. ed. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. 302 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1767-0

BRENNER JK, Silva AS, Boschi A, Silveiro SP. **Insuficiência Suprarrenal.** In: Fochesatto Filho L, Barros E, editores. *Medicina Interna na Prática Clínica.* Porto Alegre: Artmed; 2013.

BRITANNICA, The Editors of Encyclopaedia. **"Glucocorticoid"**. *Encyclopedia Britannica*, 19 Sep. 2023, <https://www.britannica.com/science/glucocorticoid>. Accessed 28 October 2023.

BRUNTON LL, Chabner BA, Knollmann BC. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.** 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

BRUSCOLI S, Febo M, Riccardi Cand Migliorati G (2021). **Glucocorticoid Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Clinical practice.** *Front. Immunol.* 12:691480. doi: 10.3389/fimmu.2021.691480

BURTON GJ, Fowden AL, Thornburg KL. **Placental Origins of Chronic Disease.** *Physiol Rev.* 2016 Oct;96(4):1509-65. doi: 10.1152/physrev.00029.2015. PMID: 27604528; PMCID: PMC5504455.

BUTTGEREIT, F.; BURMESTER, G. R.; LIPWORTH, B. J. **The role of glucocorticoids in the regulation of the immune system.** *Trends in Immunology*, v.23, n.5, p.222-225, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1471490602018359>.

CARLSON, Bruce M. **Embriologia humana e biologia do desenvolvimento.** Elsevier Brasil, 2014.

CARMO, Lívia Lourenço do; Carmo, Rafael Lourenço do. **Placenta: Anatomia, função, formação e aspectos clínicos.** Kenhub, 26 de outubro de 2023. Disponível em: <https://www.kenhub.com/pt/library/anatomia/a-placenta>. Acesso em: 28 de outubro de 2023.

CHAPMAN K, Holmes M, Seckl J. **11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gatekeepers of tissue glucocorticoid action.** *Physiol Rev.* 2013 Jul;93(3):1139-206. doi: 10.1152/physrev.00020.2012. PMID: 23899562; PMCID: PMC3962546.

CHISAKA H, Johnstone JF, Premyslova M, Manduch Z, Challis JRG. **Effect of Pro-inflammatory Cytokines on Expression and Activity of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 2 in Cultured Human Term Placental Trophoblast and Human Choriocarcinoma JEG-3 Cells.** *Journal of the Society for Gynecologic Investigation.* 2005;12(5):303-309. doi: 10.1016/j.jsjg.2005.02.003.

COE CL, Kramer M, Czeh B, Gould E, Reeves AJ, Kirschbaum C, Fuchs E. **Prenatal stress diminishes neurogenesis in the dentate gyrus of juvenile Rhesus monkeys.** *Biol Psychiatry* 2003; 54:1025–34.

COSTA, E.S.; PINON, G.M.B.; COSTA, T.S.; SANTOS, R.C.D.A.; NÓBREGA, A.R.; SOUSA, L.B.D. **Alterações fisiológicas na percepção de mulheres durante a gestação.** *Rer. Rene. Fortaleza*, v.11, n.2, p.86-93, abr/JUN.2010.

CYGALOVA L, Ceckova M, Pavek P, Staud F (2008) **Role of breast cancer resistance protein (Bcrp/Abcg2) in fetal protection during gestation in rat.** *Toxicol Lett* 178:176–180. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2008.03.007>

DAVIS EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. **Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development.** *Biol Psychiatr* 2013;74(09):647–655.

DO IMPERIO GE, Bloise E, Javam M, Lye P, Constantinof A, Dunk C, Dos Reis FM, Lye SJ, Gibb W, Ortiga-Carvalho TM, Matthews SG. **Chorioamnionitis Induces a Specific Signature of Placental ABC Transporters Associated with an Increase of miR-331-5p in the Human Preterm Placenta.** *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(2):591-604. doi: 10.1159/000487100. Epub 2018 Jan 29. PMID: 29402780; PMCID: PMC7202864.

DOMINGUES JG, Martínez-Sánchez FG. **Terapêutica de las enfermedades reumáticas. Corticoides In: Sociedad Española de Reumatología.** Tratado iberoamericano de reumatología. Madrid: Global Solution System; 2000, p. 172-7

DOS SANTOS MEIRA, Míriam et al. **Intervenção com modelos didáticos no processo de ensino-aprendizagem do desenvolvimento embrionário humano: uma contribuição para a formação de licenciados em ciências biológicas.** *Ciência e Natura*, v. 37, n. 2, p. 301-311, 2015.

ENG ME, Imperio GE, Bloise E, Matthews SG. **ATP-binding cassette (ABC) drug transporters in the developing blood-brain barrier: role in fetal brain protection.** *Cell Mol Life Sci*. 2022 Jul 11;79(8):415. doi: 10.1007/s00018-022-04432-w. PMID: 35821142.

EPELBOIN, S., Dulioust, E., Epelboin, L., Benachi, A., Merlet, F., Patrat, C., 2017. **Zika virus and reproduction: facts, questions and current management.** *Hum. Reprod. Update* 23, 629–645. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmx024>.

FI-BANNERMAN, Cynthia; Thom, Elizabeth A.; Blackwell, Sean C.; Tita, Alan T.N.; Reddy, Uma M.; Saade, George R.; Rouse, Dwight J. (2016). **Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery.** *New England Journal of Medicine*, Volume 374, Issue 14, pages 1311-1320.

FORREST, M. D. (2014). **Why do we still use SALT and Nussey & Whitehouse to teach medical students about congenital adrenal hyperplasia? Effects of early hydrocortisone.** *Frontiers in Endocrinology*, 5, 27.

FUKUMOTO K, Morita T, Mayanagi T, et al. **Detrimental effects of glucocorticoids on neuronal migration during brain development.** *Mol Psychiatry* 2009;14(12):1119–1131.

GANGULY, E., Kammala, A.K., Benson, M., Richardson, L.S., Han, A., Menon, R., 2021. **Organic anion transporting polypeptide 2B1 in human fetal membranes: a novel gatekeeper for drug transport during pregnancy?** *Front. Pharmacol.* 12, 771818 <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.771818>.

GIAKOUMELOU, S., Wheelhouse, N., Cuschieri, K., Entrican, G., Howie, S.E.M., Horne, A. W., 2016. **The role of infection in miscarriage.** *Hum. Reprod. Update* 22, 116–133. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv041>.

GRAHAM, J. Burton, Eric Jauniaux. **What is the placenta?** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 213, Issue 4, Supplement, 2015, Pages S6.e1-S6. e4.

HUIZINK AC, Robles de Medina PG, Mulder EJH, Visser GHA, Buitelaar JK. **Stress during pregnancy is associated with developmental outcome in infancy.** *J Child Psychol Psychiatry* 2003; 44:1025–36.

JACOBS JWG, Bijlsma JWJ. **Glucocorticoid therapy.** In: **Kelley's textbook of rheumatology.** 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. v.1, p. 859-76

JANSSON, T.L. Powell. **Human Placental Transport in Altered Fetal Growth: Does the Placenta Function as a Nutrient Sensor? – A Review,** *Placenta*, Volume 27, upplement, 2006, Pages 91-97.

JOBE, A. H., & Goldenberg, R. L. (2018). **Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(1), 62-74.

JOBE, A. H., & Soll, R. F. (2004). **Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 190(4), 878-881.

JOHNSTONE JF, Bocking AD, Unlugedik E, Challis JR. **The effects of chorioamnionitis and betamethasone on 11beta hydroxysteroid dehydrogenase types 1 and 2 and the glucocorticoid receptor in preterm human placenta.** *J Soc Gynecol Investig.* 2005 May;12(4):238-45. doi: 10.1016/j.jsigi.2005.01.029. PMID: 15866114.

KAMMALA, A., Benson, M., Ganguly, E., Radnaa, E., Kechichian, T., Richardson, L., Menon, R., 2022a. **Fetal membranes contribute to drug transport across the fetomaternal Interface utilizing the breast Cancer resistance protein (BCRP).** *Life* 12, 166. <https://doi.org/10.3390/life12020166>.

KAMMALA, A., Benson, M., Ganguly, E., Richardson, L., Menon, R., 2022b. **Functional role and regulation of permeability-glycoprotein (P-gp) in the fetal membrane during drug transportation.** *Am. J. Reprod. Immunol.* 87, e13515 <https://doi.org/10.1111/aji.13515>.

KEMP, M.W, Masatoshi Saito, Haruo Usuda, Shimpei Watanabe, Shinichi Sato, Takushi Hanita, Yusaku Kumagai, Timothy J. Molloy, Michael Clarke, Peter J. Eddershaw, Gabrielle C. Musk, Augusto Schmidt, Demelza Ireland, Lucy Furfaro, Matthew S. Payne, John P. Newnham, Alan H. Jobe. **The efficacy of antenatal steroid therapy is dependent on the duration of low-concentration fetal exposure: evidence from a sheep model of pregnancy.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 219, Issue 3, 2018, Pages 301.e1-301.e16, ISSN 0002-9378, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.007>.

KLOET ER, Sutanto W, van den Berg DT, Carey MP, van Haarst AD, Hornsby CD, et al. **Brain mineralocorticoid receptor diversity: functional implications.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;47(1-6):183-90.

KONAI MS, Vilar Furtado RN, Dos Santos MF, Natour J. **Monoarticular corticosteroid injection versus systemic administration in the treatment of rheumatoid arthritis patients: a randomized double-blind controlled study.** *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27:214-21

KONG J, Qiu Y, Li Y et al. **TGF- β 1 elevates P-gp and BCRP in hepatocellular carcinoma through HOTAIR/miR-145 axis.** *Biopharm Drug Dispos* 40:70–80. 2019. <https://doi.org/10.1002/bdd.2172>

LEAL MD, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RM, Dias MA, Moreira ME, Gama SG. **Prevalence and risk factors**

related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health.* 2016 Oct 17;13(Suppl 3):127. doi: 10.1186/s12978-016-0230-0. PMID: 27766978; PMCID: PMC5073982.

LEMOS, Ana JJM et al. **Histoquímica e morfometria da placenta de ratas tratadas com dexametasona.** *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v.34, p.703-708, 2014.

LYE P, Bloise E, Imperio GE, Chitayat D, Matthews SG. **Functional Expression of Multidrug-Resistance (MDR) Transporters in Developing Human Fetal Brain Endothelial Cells.** 2022 Jul 21;11(14):2259. doi: 10.3390/cells11142259. PMID: 35883702; PMCID: PMC9323234.

LYE P, Bloise E, Javam M, Gibb W, Lye SJ, Matthews SG. **Impact of bacterial and viral challenge on multidrug resistance in first- and third-trimester human placenta.** *Am J Pathol.* 2015 Jun;185(6):1666-75. doi: 10.1016/j.ajpath.2015.02.013. Epub 2015 May 8. PMID: 25963552.

MATTHEWS, S. G. (2020). **Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS.** *Journal of Neuroendocrinology*, 32(1), e12779.

MCGOLDRICK, E, F. Stewart, R. Parker, S.R. Dalziel. **Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth.** *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020;12:CD004454.

MERKE, D. P., & Bornstein, S. R. **Congenital adrenal hyperplasia.** *Lancet*, 365(9477), 2125-2136. 2005

MILLER, W. L. **Prenatal treatment of classic congenital adrenal hyperplasia with dexamethasone.** *Endocrine Development*, 20, 96-104. 2011

MOFFITT D, Queenan JT Jr, Veeck LL, Schoolcraft W, Miller CE, Muasher SJ. **Low-dose glucocorticoids after in vitro fertilization and embryo transfer have no significant effect on pregnancy rate.** *Fertil Steril.* 1995 Mar;63(3):571-7. doi: 10.1016/s0015-0282(16)57428-7. PMID: 7851589.

MOISIADIS VG, Matthews SG. **Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms.** *Nat Rev Endocrinol.* 2014 Jul;10(7):403-11. doi: 10.1038/nrendo.2014.74. Epub 2014 May 27. PMID: 24863383.

MOISIADIS, V., Matthews, S. **Glucocorticoids, and fetal programming part 1: outcomes.** *Nat Rev Endocrinol* 10, 391–402 (2014). <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.73>.

MOREIRA, Catarina. **Desenvolvimento embrionário humano.** *Revista de Ciência Elementar*, v. 2, n. 4, 2014.

MOTA-ORTEGA, Tatiana et al. **Oxytocin and vasopressin modulation of the stress response: Role in the regulation of stress-related disorders.** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 54, n. 2, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-879X2021000200604&script=sci_abstract&tlng=en. Acesso em: 14 maio 2023.

MURPHY VE, Clifton VL. **Alterations in human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour.** *Placenta.* 2003 Aug;24(7):739-44. doi: 10.1016/s0143-4004(03)00103-6. PMID: 12852864.

NEW, M. I., Carlson, A., Obeid, J., Marshall, I., & Cabrera, M. S. **Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(10), E1786-E1792. 2014.

OLIVEIRA, Vanessa Cristina de; Burkle, Alessandra Benatti; Pavan, Nivaldo. **Intervenção fisioterapêutica em dois recém-nascidos prematuros com síndrome do desconforto respiratório: estudo da variação da saturação de oxigênio.** *Fisioter. Bras*, vol. 6, no. 6, nov. -dez. 2005, pp. 467-471.

PETROPOULOS S, Kalabis GM, Gibb W, Matthews SG. **Functional Changes of Mouse Placental Multidrug Resistance Phosphoglycoprotein (*Abcb1*) With Advancing Gestation and Regulation by Progesterone.** *Reproductive Sciences*. 2007;14(4):321-328. doi:10.1177/1933719107303856

PHILLIPS DIW. **Endocrine programming and fetal origins of adult disease.** *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13:363.

PICCININI, Cesar Augusto et al. **Gestação e a constituição da maternidade.** *Psicologia em Estudo* [online]. 2008, v. 13, n. 1 [Acessado 11 dezembro 2022], pp. 63-72. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1413-73722008000100008>>. Epub 26 Jun 2008. ISSN 1807-0329. <https://doi.org/10.1590/S1413-73722008000100008>.

POLLER B, Drewe J, Krähenbühl S, Huwyler J, Gutmann H. **Regulation of BCRP (ABCG2) and P-glycoprotein (*Abcb1*) by cytokines in a model of the human blood-brain barrier.** *Cell Mol Neurobiol*. 2010 Jan;30(1):63-70. doi:10.1007/s10571-009-9431-1. Epub 2009 Jul 23. PMID: 19629677.

PORTO, Ana Maria Feitosa; AMORIM, Melania Maria Ramos; SOUZA, Alex Sandro Rolland. **Assistência ao primeiro período do trabalho de parto baseada em evidências: Revisão.** *Femina*, 2010.

POTSCHKA H, Fedrowitz M, Löscher W. **P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats.** *Neurosci Lett* 327:173–176. 2002 [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(02\)00423-8](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(02)00423-8).

RANG HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. **Rang & Dale's Pharmacology.** 8th ed. Elsevier; 2015.

RHEN T, Cidlowski JA. **Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs.** *N Engl J Med*. 2005; 353:1711-23.

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*, (3). 2017.

ROCHA, Karinne Nancy Sena et al. **Atualizações sobre a fertilização in vitro para reprodução humana Updates on in vitro fertilization for human reproduction.** *Brazilian Journal of Health Review*, v. 5, n. 1, p. 3081-3100, 2022.

SAILI KS, Zurlinden TJ, Schwab AJ, Silvin A, Baker NC, Hunter ES 3rd, Ginhoux F, Knudsen TB. **Blood-brain barrier development: Systems modeling and predictive toxicology.** *Birth Defects Res*. 2017 Dec 1;109(20):1680-1710. doi:10.1002/bdr2.1180. PMID: 29251840; PMCID: PMC6476421.

SEELBACH MJ, Brooks TA, Egleton RD, Davis TP. **Peripheral inflammatory hyperalgesia modulates morphine delivery to the brain: a role for P-glycoprotein.** *J Neurochem* 102:1677– 1690. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04644.x>

SESHADRI, S., & Sunkara, S. K. **The effect of corticosteroids on the outcome of intracytoplasmic sperm injection cycles—a systematic review and meta-analysis.** *Reproductive BioMedicine Online*, 22(6), 572-584. 2011.

SHAMS, M D Kilby, D A Somerset, A J Howie, A Gupta, P J Wood, M Afnan, P M Stewart. **11Beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in human pregnancy and reduced expression in intrauterine growth restriction.** *Human Reproduction*, Volume 13, Issue 4, 1 April 1998, Pages 799–804, <https://doi.org/10.1093/humrep/13.4.799>

SILVA, A., & Santos, B. **Uso de medicamentos na gestação e as possíveis consequências ao feto.** *Revista de Saúde Pública*, 54(6), 1-10. 2020. <https://www.revistas.usp.br/rsp/article/view/175198>

SILVA, Flávia Natividade et al. **Impacto do tratamento com dexametasona antes da prenhez na homeostase glicêmica da prole exposta ao glicocorticoide.** 2019.

SŁABUSZEWSKA-JÓŹWIAK A, Włodarczyk M, Kilian K, Rogulski Z, Ciebiera M, Szymańska-Majchrzak J, Zaręba K, Szymański JK, Raczkiewicz D, Nowicka G, Jakiel G. **Does the Caesarean Section Impact on 11 β HSD2 and Fetal Cortisol?** *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Aug 1;17(15):5566.

SLOSKY LM, Thompson BJ, Sanchez-Covarrubias L et al. **Acetaminophen modulates P-glycoprotein functional expression at the blood-brain barrier by a constitutive androstane receptor-dependent mechanism.** *Mol Pharmacol* 84:774–786. 2013. <https://doi.org/10.1124/mol.113.086298>

SONG IH, Gold R, Straub RH. **New Glucocorticoids on the horizon: repress, don't active!** *J Rheumatol* 2005;32(6):1199-207

STRALEY ME, Togher KL, Nolan AM, Kenny LC, O'Keeffe GW. **LPS alters placental inflammatory and endocrine mediators and inhibits fetal neurite growth in affected offspring during late gestation.** *Placenta.* 2014 Aug;35(8):533-8. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.001. Epub 2014 Jun 12. PMID: 24961461.

WHITE, P. C. **Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia—not standard of care.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 103(5), 1672-1674. 2018.

WRIGHT AP, Zilliacus J, McEwan IJ, Dahlman-Wright K, Almlöf T, CarlstedtDuke J, et al. **Structure and function of the glucocorticoid receptor.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1993;47(1-6):11-9.

YATES, C.R., Chang, C., Kearbey, J.D. et al. **Structural Determinants of P-Glycoprotein-Mediated Transport of Glucocorticoids.** *Pharm Res* 20, 1794–1803 (2003). <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000003377.39548.f6>

YEBOAH, D., Sun, M., Kingdom, J., Baczyk, D., Lye, S.J., Matthews, S.G., Gibb, W., 2006. **Expression of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in human placenta throughout gestation and at term before and after labor.** *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 84, 1251–1258. <https://doi.org/10.1139/y06-078>.

YU IT, Lee S-H, Lee Y-S, Son H. **Differential effects of corticosterone and dexamethasone on hippocampal neurogenesis in vitro.** *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 317:484–90.

ZHAO Q, Dai W, Chen HY, Jacobs RE, Zlokovic BV, Lund BT, Montagne A, Bonnin A. **Prenatal disruption of blood-brain barrier formation via cyclooxygenase activation leads to lifelong brain inflammation.** *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2022 Apr 12;119(15):e2113310119. doi: 10.1073/pnas.2113310119. Epub 2022 Apr 4. PMID: 35377817; PMCID: PMC9169666.