

# Impacto da corticoterapia no prognóstico do prematuro tardio

## *Impact of corticosteroids on late preterm prognosis: systematic review*

Luiza Emylce Pelá Rosado<sup>1</sup>  
Gabriel B. V. de Assis<sup>1</sup>  
Pedro P. M. D. de Sá<sup>1</sup>

### RESUMO

Pouco se sabe sobre os efeitos da corticoterapia antenatal (CTA) nos fetos pré-termo tardios (PTT). Esta revisão tem como proposta examinar se há, ou não, benefícios no uso de corticoide para o incremento da maturação pulmonar fetal e melhoria dos resultados perinatais. Vários estudos avaliando as desordens respiratórias no neonato, a redução da morbimortalidade neonatal e duração do tempo de internação deram suporte a esta revisão. Parece não haver melhora da morbidade respiratória e suas complicações com a utilização da corticoterapia nos PTT, concluindo-se pela necessidade de mais estudos, em especial direcionados para casos de gestações que não apresentem maturidade pulmonar após 34 semanas com maior risco de parto prematuro.

#### Palavras-chave:

Doenças do prematuro  
Prematuro  
Transtornos respiratórios  
Cuidado perinatal

### ABSTRACT

Little is known about the effects of antenatal corticosteroids in late pre-term fetuses. This review clarify whether there is benefits in using steroids in late pre-term fetus to increase fetal lung maturation and improve perinatal outcomes, or not. Several studies in which the primary outcomes were respiratory disorders, neonatal mortality and hospitalization length were examined in this review. It seems that corticosteroids do not improve respiratory morbidity or its complications. It is concluded that more studies, in particular those including pregnancies with fetal lung immaturity after 34 weeks presenting higher risk of premature labor.

#### Keywords:

Infant premature diseases  
Infant premature  
Respiration disorders  
Perinatal care

**1.** Pontifícia Universidade Católica de Goiás - Goiânia - GO - Brasil. **Endereço para correspondência:** Luiza Emylce Pelá Rosado - Rua 5-A, número 130 - C-301 - Setor Aeroporto - Goiânia - GO - Brasil/**e-mail:** luiza.rosado@unimedgoiania.coop.br

## INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, observou-se aumento, tanto da frequência quanto da sobrevivência dos fetos pré-termo (PT), definidos como aqueles nascidos antes de 37 semanas de gestação.<sup>(1)</sup> Os nascidos entre 34 e 36 semanas e 6 dias de gestação são classificados como pré-termo tardios (PTT) e constituem o grupo mais frequente (75%) do total de partos prematuros.<sup>(2)</sup>

No Brasil, do total de nascimentos ocorridos entre 2008 e 2012, os recém-nascidos (RN) com 32 a 36 semanas somam 7,25%.<sup>(3)</sup> Intuíam-se que este subgrupo, por apresentar alta taxa de sobrevivência, teria um desfecho pós-parto similar aos nascidos a termo. Contudo, estudos comparativos mostram que os PTT apresentam maior risco de resultados respiratórios adversos em comparação aos de termo,<sup>(4,5)</sup> apesar de ser descrito que os pulmões fetais apresentam amadurecimento surfactante por volta de 34 semanas de idade gestacional.<sup>(6)</sup>

As enfermidades mais comuns enfrentadas pelos PTT são taquipneia transitória do recém-nascido, síndrome da angústia respiratória (SAR), pneumonia e hipertensão pulmonar.<sup>(7)</sup> Isto se explicaria, entre outros fatos, por uma imaturidade pulmonar e quantidade de surfactante deficiente. Um dos componentes mais importantes do complexo surfactante, a lecitina, produzido desde a 24ª semana de vida intrauterina, tem a sua produção mais expressiva apenas a partir de 36 semanas, quando ambas as vias de produção estão completamente funcionantes.<sup>(8)</sup>

Em humanos, o desenvolvimento pulmonar começa por volta da terceira semana de vida embrionária e continua na vida pós-natal até o final da adolescência. Durante seu desenvolvimento, o epitélio pulmonar se diferencia em duas linhagens celulares: os pneumócitos tipo 1, que formam a estrutura da parede alveolar e são responsáveis pela troca gasosa, e os pneumócitos tipo 2, que secretam o surfactante pulmonar.

Logo que o RN inspira pela primeira vez ao nascer, o alvéolo, que durante toda a vida intrauterina se manteve repleto de líquido, deve-se manter inflado durante inspiração e expiração para que ocorra a hematose de forma satisfatória. Este processo é facilitado pelo surfactante, um complexo lipoproteico que diminui a tensão superficial alveolar, impedindo o colapso das paredes alveolares.<sup>(9)</sup>

Para avaliação da maturidade pulmonar fetal, desenvolveu-se, mais recentemente, o teste TDx-FLM II que, através da técnica de polarização fluorescente automatizada, mede a relação,

em miligramas, de surfactante por grama de albumina no líquido amniótico. Dessa forma, pode ser utilizado como um marcador da maturidade pulmonar, de acordo com os valores de referência seguintes: maduro  $\geq 55$  mg/g, intermediário entre 40 e 54 mg/g, e imaturo  $\leq 39$  mg/g.<sup>(10)</sup> Tem-se observado que, enquanto o crescimento do pulmão fetal é controlado principalmente por fatores mecânicos, a maturação do sistema surfactante depende de fatores endócrinos.<sup>(11)</sup> A partir de estudos animais, observa-se que os glicocorticoides afetam diretamente o crescimento alveolar e microvascular dos pulmões, e parece acelerar a diferenciação dos pneumócitos tipo 2.<sup>(12)</sup>

Há bom embasamento científico indicando que o tratamento com corticosteroides reduz em até 65% a taxa de SAR em gravidezes com risco de parto prematuro quando fetos têm até 34 semanas, e também reduzem as taxas de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolite necrosante, mortalidade neonatal e infecção sistêmica nas primeiras 48 horas de vida.<sup>(13,14)</sup> Contudo, pouco se sabe sobre os efeitos dos corticoides entre os fetos PTT.

Alguns estudos sugerem que a corticoterapia antenatal (CTA) poderia beneficiá-los.<sup>(13)</sup> Entretanto, diretrizes atuais, como as do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) e da FEBRASGO, não recomendam CTA neste subgrupo.<sup>(15,16)</sup> Desta forma, esta revisão examina se há, ou não, benefícios no uso de corticoide para o incremento da maturação pulmonar fetal e melhoria dos resultados perinatais em fetos PTT.

### Estudos sobre corticoterapia em pré-termos tardios

Tendo em vista que os pré-termos tardios são os mais frequentes entre os prematuros e, mesmo com alta taxa de sobrevivência, podem apresentar complicações tanto precoces quanto durante seu desenvolvimento futuro, tem-se tornado o foco de muitos estudos, especialmente em relação ao uso da corticoterapia.<sup>(17-19)</sup> Estudos retrospectivos ou com pequena casuística<sup>(13,20-22)</sup> apresentam resultados contraditórios em relação aos efeitos da CTA nos PTT. Até recentemente apenas dois estudos randomizados<sup>(17,18)</sup> contemplavam especificamente a faixa de idade gestacional dos PTT; e no início deste ano, foi publicado um estudo multicêntrico sobre o tema.<sup>(19)</sup>

Uma metanálise incluindo 21 artigos, envolvendo 3885 gestantes e 4269 RNs, analisou os efeitos da corticoterapia antenatal em RNs pré-termo, de acordo com a IG no momento do parto, e observou que apenas dois estudos incluíam a faixa dos PTT.<sup>(14)</sup> Os autores relatam que a corticoterapia antenatal

não reduziu a taxa de mortalidade em fetos com 34 semanas ou mais de gestação (RR 1,13; IC 95% 0,66-1,96). Esta observação está em concordância com a análise *post hoc* dos resultados de outro estudo mostrando que a CTA não reduziu significativamente a SAR, HIV ou corioamnionite em fetos PTT (RR 0,61 IC 95% 0,11-3,26).<sup>(23)</sup>

Estudo de base populacional analisou 11.440 RNs com menos de 38 semanas de gestação, admitidos em unidades de terapia intensiva no Canadá.<sup>(20)</sup> Esta análise comparou RNs segundo a utilização de CTA prévia ou não,<sup>(20)</sup> e observou-se que, mesmo naquela época, em 10% dos casos a CTA foi realizada acima de 34 semanas.

As variáveis que não se associaram à indicação da CTA em PPT foram: o feto ser adequado para IG, indicação de parto vaginal, gestação única e o nascimento ter ocorrido fora de serviços de referência. Apesar do número expressivo de pacientes submetidas ao tratamento, foi relatado que a corticoterapia em PTT não mostrou benefícios e, em decorrência dos possíveis malefícios tais como o risco de hipertensão arterial futura pós-exposição à CTA,<sup>(24)</sup> sugeriu-se maior prudência na utilização da CTA.

De forma semelhante, outro estudo de coorte retrospectivo<sup>(21)</sup> analisou dados de certidões de nascimento e óbito de RNs, em 19 estados americanos, em relação às características maternas, ao uso de corticoterapia, idade gestacional ao nascimento e permanência em UTI Neonatal. Nesse estudo foi observado o efeito protetor do uso de CTA para os RNs pré-termos até 34 semanas, mas nos PTT a CTA, apesar de mostrar uma tendência de benefício, não alcançou resultado significativo (OR 0,69; IC 95% 0,47 – 1,01; p=0,057). Contudo, o autor ressalta que o resultado pode ter sido prejudicado pelo reduzido número de PTTs (8%) que fizeram o uso de corticoterapia.

Estudos recentes avaliaram a maturidade pulmonar fetal através do teste TDx-FLM II,<sup>(13,22)</sup> em que foi observado que, em fetos saudáveis, há aumento de 14,4 mg (IC 95% 12,3- 16,5) de surfactante por grama de albumina no líquido amniótico, a cada semana, entre 31 e 38 semanas de gestação.<sup>(13)</sup> Um estudo buscou randomizar gestantes entre 34<sup>a</sup> e 36<sup>a</sup> (6-7) semanas de gestação que apresentavam imaturidade pulmonar fetal através da dosagem de TDx-FLM II (< 45 mg/g) para intervenção com CTA ou não.<sup>(13)</sup> Após uma semana da intervenção, nova amostra de líquido amniótico foi obtida para comparação. Porém o estudo foi descontinuado devido à dificuldade em captar pacientes.

Apesar de apenas dez gestantes terem recebido corticoterapia e 15 não, ainda assim as que receberam corticoide tiveram um aumento médio de 28.37 vs 9.76 mg/g no TDx-FLM II (P<002), demonstrando uma tendência de aumento do surfactante com a utilização da CTA e probabilidade de melhora da função pulmonar. Ainda que não forem descritos os resultados perinatais devido à perda de amostragem, muito provavelmente este desenho de estudo seria o ideal para seleção das candidatas de futuros estudos de CTA ou mesmo para a utilização de CTA em PTT.

Outro estudo de coorte retrospectivo<sup>22</sup> comparou 362 neonatos, com 34 semanas ou mais de gestação, que nasceram após realização de testes de maturidade pulmonar e analisou os desfechos conforme as seguintes características: fetos imaturos que receberam corticoterapia e parto programado até uma semana (102); fetos com imaturidade pulmonar comprovada manejados de forma expectante (72) e os nascidos após maturidade pulmonar comprovada (182).

Após ajuste de covariáveis, observou-se que neonatos conduzidos de forma expectante, comparados com os que receberam a intervenção e nasceram mais prematuramente, tiveram 90% menos chance de desenvolver efeitos respiratórios adversos (1,3 vs 9,8%. OR= 0,11; IC 95% 0,01–0,92; p=0,04). Além disso, os neonatos expostos ao corticoide tiveram aproximadamente o dobro de chance de desenvolver hipoglicemia, necessidade de infusão de volume intravenoso, seps e necessidade de antibioticoterapia.

Mesmo sem atingir significância estatística, foi possível observar que o grupo com a conduta expectante teve menor chance (40%) de desenvolver efeitos adversos perinatais em geral (OR=0,59; IC 95% 0,28-1,28, p=,18).

Ao comparar o grupo dos fetos maduros em relação aos que utilizaram CTA, foi observado cerca de 60% menor probabilidade de desenvolver efeitos adversos (3,3% vs 9,8%, OR=0,33; IC 95% 0,11–0,98, p=0,04). Mesmo o estudo sendo retrospectivo, o autor conclui que CTA não demonstrou efeitos benéficos no PTT, além de ter potenciais efeitos colaterais, sugerindo que a conduta expectante seria a melhor.

O primeiro estudo direcionado especificamente ao uso de CTA em prematuros tardios foi planejado para avaliar a eficácia da administração de uma única dose antenatal de beta-metasona 12 mg vs nenhum tratamento em melhorar a maturação pulmonar e reduzir a taxa de SAR, em fetos PTT, com risco de parto prematuro.<sup>(17)</sup> Foram analisadas 100 gestantes, 50 por grupo.



Após o parto comparou-se o Apgar de 1º e 5º minutos, necessidade de reanimação e presença de SAR. Mesmo excluindo, após randomização, 30 pacientes, 14 no G1 e 16 no G2 após randomização, os autores observaram leve melhora de SAR com o uso da corticoterapia (OR 0,21: IC95% 0,04-1,08,  $p=0,046$ ). As críticas sobre este estudo se baseiam no fato do tratamento não ser cego e pela exclusão de grande número de pacientes após a randomização.

Um ensaio clínico, randomizado, triplo cego e placebo controlado, incluindo 320 gestantes com fetos únicos entre 34 e 36 semanas em risco de trabalho de parto prematuro iminente, seja espontâneo ou por indicação obstétrica, foi realizado no Nordeste brasileiro.<sup>(18)</sup>

As gestantes que deixaram o hospital ou pariram em outro serviço foram consideradas como perda de seguimento. A medicação de escolha, como nos demais estudos, foi a betametasona na dose de 12 mg, por dois dias, com intervalo de 24 horas.

O desfecho principal examinado foi a presença de distúrbios respiratórios persistentes após duas horas do nascimento. Como desfecho secundário analisou-se a via de parto e demais resultados neonatais.<sup>(18)</sup> Apesar do uso de corticoides, os grupos apresentaram prognóstico semelhante quanto ao desfecho principal (RR 1,09: IC95% 0,72-1,66), o que persistiu após estratificação da IG por faixas.

O mesmo resultado foi observado em relação à necessidade de suporte ventilatório dos RNs em, aproximadamente, 20% dos casos ( $p=0,65$ ) e os demais desfechos neonatais, exceto em relação à taxa de icterícia, com indicação de fototerapia, que foi menor em bebês cujas mães receberam corticoide (24 vs 38%;  $p=0,01$ ), resultando em redução de 47% na necessidade de fototerapia com um número necessário para tratamento de 7 (IC95% 4 a 33).

As críticas a este estudo foram o número de exclusões após randomização (43 casos, correspondendo a 13%) e o restrito número de RNs por grupo, quando estratificado por IG, impedindo a generalização dos resultados.<sup>(24)</sup>

O maior estudo randomizado, placebo controlado e duplo cego, até a presente data, foi projetado para analisar a corticoterapia, nas doses habituais nos PTT e incluiu 2831 mulheres, com obtenção dos dados em 99,9% delas.<sup>(19,25)</sup> Não

eram elegíveis aquelas com expectativa de terem seu parto em menos de 24 horas, as gemelares ou as portadoras de diabetes prévia à gestação.

Ainda que 40,4% das gestantes não receberem a segunda dose de corticoterapia, foi possível demonstrar uma redução do risco em relação ao desfecho principal composto, que incluía a ocorrência de óbito intrauterino ou neonatal nas primeiras 72 horas ou a necessidade de suporte respiratório (uso contínuo de oxigênio por pressão positiva ou cateter nasal por pelo menos 2 horas, ou uso de oxigênio suplementar com fração de inspiração de 0,3 por pelo menos 4 horas, ou necessidade de oxigenação por membrana extracorpórea ou por ventilação mecânica - 11,6 vs 14,4%; RR 0,80: IC 95% 0,66-0,97;  $p=0,02$ ), demonstrou-se um número necessário ao tratamento (NNT) de 35 casos para se prevenir um caso com desfecho principal.

Mesmo em relação às complicações respiratórias mais graves (CPAP ou cânula nasal de alto fluxo  $\geq 12$  horas ou fração de oxigênio inspirada  $> 0,3$  por  $\geq 24$  horas), observou-se melhora com a utilização da betametasona (8,1 vs 12,1%; RR 0,67: IC 95% 0,53- 0,84;  $p<0,001$ ) com NNT de 25. Igualmente à presença de taquipneia transitória, a necessidade de surfactante e a displasia broncopulmonar ocorreu menos frequentemente com a CTA, sem haver aumento da frequência de sepse neonatal.

Em relação aos desfechos maternos não foi observado aumento nem de corioamnionite ou endometrite entre os grupos. Entretanto, como efeito colateral, foi observado aumento de hipoglicemia (24 vs 15%; RR 1,6: IC95% 1,37-1,87;  $p< 0,001$ ) entre os neonatos do grupo de tratamento, o que gera preocupação e infere a necessidade de monitorização glicêmica nos recém-nascidos expostos ao corticoide, uma vez que há indícios de aumento de complicações neuropsicomotoras futuras em crianças que tiveram hipoglicemia, especialmente quando abaixo de 30 mg/dl no período neonatal.<sup>(26)</sup>

## CONCLUSÃO

Como boa parte dos estudos publicados são retrospectivos e incluem poucos pacientes, não foi possível demonstrar potenciais benefícios do uso de corticoide nos PTT, corroborando com a tendência de não indicação da corti-



coterapia neste subgrupo de pacientes. A partir de estudos utilizando marcadores de maturidade pulmonar, foi possível mostrar uma tendência de aceleração da maturidade pulmonar nos PTT, devendo-se reavaliar os benefícios do CTA neste grupo de RNs em estudos mais robustos, mesmo havendo potenciais efeitos colaterais.

Naquelas gestantes em que for possível aguardar o termo para que se atinja a maturidade fetal, esta seria a conduta mais adequada. Entretanto, em grande número de casos, o parto, seja espontâneo ou cesariana por indicação obstétrica, não pode ser retardado. Assim, o potencial benefício da CTA deve ser considerado.

Muitas questões importantes poderiam ser esclarecidas pela realização de estudos com a CTA em grupos específicos de PTT, tais como fetos comprovadamente imaturos e filhos de diabéticas, considerando que nestes os efeitos benéficos possam ser mais evidentes.

## REFERÊNCIAS

- Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* [periódicos na Internet]. 2008 [Acesso em 12 de nov de 2014]; 371(9608):261-9. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18207020> >
- Shapiro-Mendoza CK. Infants born late preterm. *NeoReviews*. [periódicos na Internet]. 2010 [Acesso em 12 de nov de 2014]; 10(6):287-94. Disponível em: < <http://neoreviews.aappublications.org/content/10/6/e287.short> >
- Boing, Antonio Fernando; Reibnitz Júnior, Calvino; d'Orsi, Eleonora. Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC) In: Univ. Aberta do SUS- Acervo de Recursos Educacionais em Saúde [homepage na internet]. 2012 [Acesso em 16 de nov de 2014]; Disponível em: < <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/275> >
- Bastek JA, Sammel MD, Paré E, Srinivas SK, Posencheg MA, Elowitz, MA, aAdverse neonatal outcomes: examining the risks between preterm, late preterm, and term infants. *Am J Obstet Gynecol*. [periódicos na Internet]. 2008 [acesso em 07 abr 2017]; 199(4): 367-8. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937808009101> >
- Alan T.N. Tita, M.D., Ph.D., Mark B. Landon, M.D., Catherine Y. Spong, M.D., Yinglei Lai, Ph.D., Kenneth J. Leveno, M.D., Michael W. Varner, et al. Timing of elective repeat cesarean delivery at term and neonatal outcomes. *N Engl J Med*. [periódicos na Internet]. 2009; [acesso em 07 abr 2017]; 360(2):111-120. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0803267#t=article> >
- Joshi S, Kotecha S. Lung growth and development. *Early Hum Develop*. [periódicos na Internet]. 2007; [acesso em 07 abr 2017] 83(12): 789-794. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17905543> >
- Wang ML, Dorer DJ, Fleming MP, Catlin EA. Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics*. [periódicos na Internet]. 2004; [acesso em 10 abr 2017] 114(2): 372-6. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15286219> >
- Rezende J. *Obstetrícia Fundamental*. 7a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1995. p.37-49. 3
- Riley CA, Boozer K, King TL. Antenatal corticosteroids at the beginning of the 21st century. *J Midwifery Women's Health*. [periódicos na Internet]. 2011 [acesso em 10 abr 2017]; 56(6):591-597. Disponível em: < <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1542-2011.2011.00119.x/full> >
- Fantz CR, Powell C, Karon B, Parvin CA, Hankins K, Dayal M, et al. Diagnostic Efficiency of TDx-FLM II. *Clin Chem*. [periódicos na Internet]. 2002 [acesso em 11 abr 2017]; 48(5): 761-765. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11978603> >
- Schmid M, Kasprian G, Kuessel L, Messerschmidt A, Brugger PC, Prayer D. Effect of antenatal corticosteroid treatment on the fetal lung: a magnetic resonance imaging study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. [periódicos na Internet]. 2011 [acesso em 11 abr 2017]; 38(1): 94-98. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21308834> >
- Kitterman JA. Pre and Postnatal Lung Development, Maturation, and Plasticity Effects of oligohydramnios on lung growth and maturation in the fetal rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. [periódicos na Internet]. 2002 [acesso em 11 abr 2017]; 282(3):431-39. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839536> >
- Shanks A, Gross G, Shim T, Allsworth J, Sadovsky Y, Bildirici I. Administration of steroids after 34 weeks gestation enhances fetal lung maturity profiles. *Am J Obstet Gynecol*. [periódicos na Internet]. 2010 [acesso em 11 abr 2017]; 203(1): 47-52. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20478551> >
- Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [periódicos na Internet]. 2006 [acesso em 11 abr 2017]; Mar 21(3). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28321847> >
- Guideline for the use of antenatal corticosteroids for fetal maturation. *J Perinat Med*. [periódicos na Internet]. 2008 [acesso em 02 de maio de 2016]. 2017;36:191-196. Disponível em < [http://www.wapm.info/images/guidelines\\_2.pdf](http://www.wapm.info/images/guidelines_2.pdf) >
- Manual de perinatologia: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. [periódicos na Internet]. 2013. [Acesso em 02 mai 2016] Disponível em: < [http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/11/Manual\\_Prematuridade\\_1485x21cm\\_baixa-web.pdf](http://www.febrasgo.org.br/site/wp-content/uploads/2013/11/Manual_Prematuridade_1485x21cm_baixa-web.pdf) >
- Balci O, Ozdemir S, Mahmoud AS, Acar A, Colakoglu MC. The effect of antenatal steroids on fetal lung maturation between the 34th and 36th week of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. [periódicos na Internet]. 2010; [acesso em 12 abr 2017]; 70(2):95-9. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20234136> >
- Porto AM, Coutinho FIC, Correia JB, Amorim MMR. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomised clinical trial. *BMJ*. [periódicos na Internet]. 2011 [acesso em 12 abr 2017]; 342:d. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487057> >
- Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackwell SC, Tita ATN, Reddy UM, Saade GR, Rouse DJ, et al. Antenatal betamethasone for women at risk for late preterm delivery. *N Engl J Med*. [periódicos na Internet]. 2016 [acesso em 12 abr 2017]; 374:1311-20. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26842679> >
- Chien L, Ohlsson A, Seshia MMK, Boulton J, Sankaran K, Lee SK. Variations in antenatal corticosteroid therapy: A persistent problem despite 30 years of evidence. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*. [periódicos na Internet]. 2002 [acesso em 12 abr 2017]; 99 (3). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11864666> >
- Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Marcotte MP. Antenatal steroids for treatment of fetal lung immaturity after 34 weeks of gestation: an evaluation of neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. [periódicos na Internet]. 2012 [Acesso em 10 de novembro de 2015]; 119(5): 909-916. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3608417/pdf/nihms448407.pdf> >
- Malloy MH. Antenatal steroid use and neonatal outcome: United States 2007. *Journal of Perinatology*. [periódicos na Internet]. 2012 [acesso em 12 abr 2017]; 32(9):722-727. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22441114> >
- Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* [periódicos na Internet]. 1972 [acesso em 12 abr 2017]; 50(4):515-25. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4561295> >
- Benediktsson R, Lindsay RS, Noble J, Seckl JR, Edwards CR. Glucocorticoid exposure in utero: New model for adult hypertension. *Lancet*. [periódicos na Internet]. 1993 [acesso em 12 abr 2017]; 341(8841):339-41. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8094115> >
- Porto AM1, Coutinho IC, Correia JB, Amorim MM. Effectiveness of antenatal corticosteroids in reducing respiratory disorders in late preterm infants: randomized clinical trial. *BMJ*. 2011 [acesso em 12 abr 2017]; Apr 12;342:d1696. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21487057> >
- Kerstjens JM, Bocca-Tjeertes IF, de Winter AF, Reijneveld SA, Bos AF. Neonatal morbidities and developmental delay in moderately preterm-born children. *Pediatrics* 2012 [periódicos na Internet]; Aug;130(2):e265-72. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22778308> >