

Impacto a longo prazo da terapêutica pré-natal com dexametasona no contexto da Hiperplasia Congénita da Suprarrenal

Maria Ana Correia Roboredo Chaves Dionísio

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

janeiro de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Maria Ana Correia Roboredo Chaves Dionísio, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43360 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 13 /1 /2025

Maria Ana C. R. C. Dionísio

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Manuel Lemos, orientador desta dissertação, pelo acompanhamento próximo, aprendizagem e orientação inestimável em cada etapa deste processo.

A todos os Professores e tutores que contribuíram, direta ou indiretamente, com a partilha do seu tempo, conhecimento e experiência, ao longo destes seis anos.

À minha família e amigos pelo apoio incondicional, compreensão constante, motivação e companheirismo em todos os momentos.

A realização desta dissertação não seria possível sem a vossa colaboração, apoio e incentivo.

Resumo

Introdução: O excesso de androgénios em fetos do sexo feminino com Hiperplasia Congênita da Suprarrenal (HCSR) pode culminar em virilização genital. Para a prevenção da ambiguidade genital, a dexametasona, na posologia de 20 µg/kg/dia, pode ser administrada durante o período gestacional. No entanto, para ser eficaz, deve ser introduzida precocemente na gestação, muitas vezes antes da confirmação diagnóstica, expondo fetos saudáveis a doses excessivas de corticoides. Apesar de eficaz, a segurança desta terapêutica, principalmente a longo prazo, não se encontra estabelecida e não é conhecida nenhuma avaliação sistemática da dose utilizada. Como tal, na utilização da dexametasona para prevenção da virilização fetal feminina no contexto da HCSR subsistem muitas incertezas e múltiplas questões éticas. Esta dissertação tem como objetivo esclarecer quais os efeitos multissistémicos, a longo prazo, da exposição pré-natal à dexametasona em indivíduos com e sem HCSR. Adicionalmente, pretende-se também refletir sobre as questões éticas inerentes a esta terapêutica.

Materiais e Métodos: Para a realização desta monografia, realizou-se a pesquisa de artigos científicos na base de dados “PubMed/MEDLINE” com recurso às palavras-chave “dexamethasone” AND “prenatal treatment” AND “congenital adrenal hyperplasia”. Foram incluídos estudos observacionais, estudos retrospectivos e estudos piloto, realizados em humanos, relevantes para a tema. A pesquisa foi complementada com recurso à consulta das listas de referências bibliográficos de artigos da área da dissertação.

Resultados: Foram identificados 24 artigos que, na sua globalidade, analisaram o impacto da exposição pré-natal à dexametasona em diferentes áreas do desenvolvimento orgânico e psicológico (psicoemocional, comportamental, cognitivo, neuroimagiológico, cardiovascular, metabólico e epigenético) em indivíduos com e sem HCSR. O estudo da função cognitiva é, até ao momento, a área com um maior número de artigos publicados. Na maioria dos estudos, foi encontrado algum tipo de alteração associada à terapêutica pré-natal. Tanto indivíduos com HCSR como indivíduos sem HCSR expostos à terapêutica por um curto período parecem ser afetados. Em algumas das áreas estudadas, em particularmente na análise da função cognitiva, foi encontrada uma interação entre a terapêutica e o sexo.

Discussão: Os dados disponíveis, apesar de reportarem possíveis efeitos nocivos associados à terapêutica, são ainda pouco conclusivos devido às reduzidas amostras dos

estudos realizados. Em cada uma das áreas estudadas, os resultados são por vezes incongruentes, mas na sua generalidade alertam para alterações dos parâmetros analisados associadas ao tratamento/ exposição pré-natal à dexametasona. Os resultados devem ser validados por estudos com maior poder estatístico para obtenção de informação mais fidedigna.

Conclusão: Os efeitos reportados devem ser disseminados pela comunidade científica de forma a garantir que o benefício terapêutico continua a ser superior aos riscos. Importa manter o seguimento de todos os indivíduos expostos e continuar a apurar qual o impacto nas funções estudadas e em outros órgãos/sistemas. O ensaio clínico “PREDICT (*Prenatal Dexamethasone in Congenital Adrenal Hyperplasia Treatment*)” surge como um importante contributo na futura elaboração de diretrizes clínicas otimizadas e mais seguras do ponto de vista médico e ético.

Palavras-chave

Endocrinologia; hiperplasia congénita da suprarrenal; tratamento pré-natal; dexametasona; gravidez

Abstract

Introduction: Excess androgens in female fetuses with Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) can result in genital virilization. To prevent genital ambiguity, dexamethasone, at a dosage of 20 µg/kg/day, can be administered during pregnancy. However, for this therapy to be effective, it must be initiated early in gestation, often before a definitive diagnosis is confirmed, thereby exposing healthy fetuses to excessive doses of corticosteroids. While effective, the safety of this treatment, particularly its long-term effects, remains unestablished, and no systematic evaluation of the administered dose is available. Consequently, the use of dexamethasone to prevent female fetal virilization in the context of CAH involves numerous uncertainties and raises several ethical concerns. This dissertation aims to clarify the long-term multisystemic effects of prenatal dexamethasone exposure in individuals with and without CAH. Additionally, it seeks to reflect on the ethical issues inherent to this therapy.

Materials and Methods: To conduct this dissertation, scientific articles were searched in the “PubMed/MEDLINE” database using the keywords “dexamethasone” AND “prenatal treatment” AND “congenital adrenal hyperplasia.” Observational studies, retrospective studies, and pilot studies conducted in humans and relevant to the topic were included. The search was further supplemented by consulting the reference lists of articles within the dissertation’s scope.

Results: A total of 24 articles were identified that collectively examined the impact of prenatal dexamethasone exposure on various aspects of organic and psychological development (psychoemotional, behavioural, cognitive, neuroimaging, cardiovascular, metabolic, and epigenetic) in individuals with and without CAH. Cognitive function is currently the area with the greatest number of published studies. Most studies identified some form of alteration associated with prenatal therapy. Both individuals with CAH and those without CAH exposed to the therapy for a short period appear to be affected. In some of the studied areas, particularly in the analysis of cognitive function, an interaction between therapy and sex was observed.

Discussion: Although the available data report possible adverse effects associated with therapy, they remain inconclusive due to the small sample sizes of the studies conducted. In each studied area, results are sometimes inconsistent, but overall, they highlight alterations in analysed parameters associated with prenatal dexamethasone

treatment/exposure. The findings should be validated by studies with greater statistical power to obtain more reliable information.

Conclusion: The reported effects should be disseminated within the scientific community to ensure that therapeutic benefits continue to outweigh the risks. It is essential to follow up on all exposed individuals and to continue investigating the impact on studied functions and other organs/systems. The “PREDICT (*Prenatal Dexamethasone in Congenital Adrenal Hyperplasia Treatment*)” clinical trial represents a significant contribution to the future development of optimized clinical guidelines that prioritize medical and ethical safety.

Keywords

Endocrinology; congenital adrenal hyperplasia; prenatal treatment; dexamethasone; pregnancy

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras.....	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1. Introdução.....	1
1.1. Hiperplasia congénita da suprarrenal	1
1.1.1. Etiologia.....	1
1.1.2. Fisiopatologia.....	1
1.1.3. Manifestações clínicas e correlação fenótipo-genótipo	3
1.1.4. Diagnóstico	4
1.1.5. Tratamento	5
1.2. Gestão pré-natal.....	5
1.2.1. Embriologia e virilização fetal	5
1.2.2. Aconselhamento genético	6
1.2.3. Diagnóstico pré-natal	6
1.2.4. Tratamento pré-natal	7
1.2.5. Considerações éticas	8
1.3. Objetivos	10
2. Materiais e Métodos	11
3. Resultados.....	13
3.1. Forest <i>et al.</i> (1989) (32)	13
3.2. Trautman <i>et al.</i> (1995) (33)	13
3.3. Lajic <i>et al.</i> (1998) (25)	15
3.4. Meyer-Bahlburg <i>et al.</i> (2004) (34).....	16
3.5. Hirvikoski <i>et al.</i> (2007) (35).....	17
3.6. Hirvikoski <i>et al.</i> (2008) (36)	19
3.7. Hirvikoski <i>et al.</i> (2011) (37).....	19
3.8. Meyer-Bahlburg <i>et al.</i> (2012) (38).....	21
3.9. Maryniak <i>et al.</i> (2014) (39).....	23
3.10. Wallensteen <i>et al.</i> (2016) (40).....	25
3.11. Karlsson <i>et al.</i> (2017) (41).....	26
3.12. Wallensteen <i>et al.</i> (2018) (42).....	27
3.13. Karlsson <i>et al.</i> (2018) (43).....	28
3.14. Karlsson <i>et al.</i> (2018) (44).....	29

3.15.	Messina <i>et al.</i> (2020) (45).....	31
3.16.	Riveline <i>et al.</i> (2020) (46).....	32
3.17.	Messina <i>et al.</i> (2020) (47).....	33
3.18.	Van't Westeinde <i>et al.</i> (2020) (48)	34
3.19.	Karlsson <i>et al.</i> (2020) (49).....	34
3.20.	Wallensteen <i>et al.</i> (2020) (50).....	35
3.21.	Van't Westeinde <i>et al.</i> (2020) (51)	36
3.22.	Van't Westeinde <i>et al.</i> (2020) (52).....	37
3.23.	Karlsson <i>et al.</i> (2022) (53)	38
3.24.	Messina <i>et al.</i> (2022) (54).....	39
4.	Discussão.....	51
4.1.	Impacto comportamental, emocional e psicopatológico	51
4.2.	Impacto na função cognitiva	52
4.3.	Impacto neuro imagiológico	55
4.4.	Impacto cardiovascular e metabólico	57
4.5.	Impacto epigenético	58
5.	Conclusões e perspetivas futuras	61
6.	Referências Bibliográficas	63
	Anexo 1: Autorização para reprodução da figura 1	67

Lista de Figuras

Figura 1 – Etapas da esteroidogénese suprarrenal

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Características dos estudos incluídos

Lista de Acrónimos

µg/kg/dia	Microgramas por quilograma por dia
17-OHP	17-hidroxiprogesterona
21-OH	21-hidroxilase
ACTH	Adrenocorticotropic hormone (Hormona adrenocorticotrófica)
AQ10	Autism Quota
B-DEFS-SF	Barkley Deficit in Executive Functioning Scale – Short Form
BSQ	Behavioral Style Questionnaire
CBCL	Child Behavior Checklist
CBCL/2-3	Child Behavior Checklist for ages 2-3 years
CBCL/4-18	Child Behavior Checklist for ages 4-18 years
CDI	Child Development Inventory
COUP-TFII	Chicken Ovalbumin Upstream Promoter-Transcription Factor-2
CRH	Corticotropin-releasing hormone (Hormona libertadora de corticotrofina)
DHEA	Dehydroepiandrosterone (Desidroepiandrosterona)
DHT	dihydrotestosterone (di-hidrotestosterona)
DMPs	Differentially methylated probes (regiões diferentemente metiladas)
DNA	Deoxyribonucleic acid (ácido desoxirribonucleico)
EAS	Emotionality–Activitay–Sociability– Shyness Temperament Survey for Children
EUA	Estados Unidos da América
FSIQ	Full-scale intelligence quotient (escala total de quociente de inteligência)
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HbA1c	Hemoglobina glicada A1c
HCSR	Hiperplasia Congénita da Suprarrenal
HOMA-IR	Homeostatic model assessment for insulin resistance (modelo homeostático de avaliação de resistência à insulina)
HOMA-β	Homeostatic model assessment for beta-cell function (modelo homeostático de avaliação da função das células beta)
ITQ	Infant Temperament Questionnaire
IV	Intravenosa
K-ABC	Kaufman Assessment Battery for Children
KIDS	Kent Infant Development Scale
KI-GRB	Karolinska Inventory of Gender Role Behaviour
LDL	Low-density lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)
LSAS-SR	Liebowitz Social Anxiety Scale-Self-Report
MADRS	Montgomery Åsberg Depression Ratings Scale
MCDI	Minnesota Child Development Inventory
mg/dia	Miligramas por dia
ms	Milissegundos
NEPSY	Developmental Neuropsychological Assessment
ng/dL	Nanogramas por decilitro
POR	P450 oxidoreductase

PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
QI	Quociente de Inteligência
RDPDQ	Revised Denver Prescreening Developmental Questionnaire
RM	Ressonância Magnética
SASC-R	Social Anxiety Scale for Children–Revised
SNPs	Single nucleotide polymorphisms (polimorfismos de nucleótidos únicos)
SPAI-C-P	Social Phobia and Anxiety Inventory for Children–Parental Ratings
StAR	Steroidogenic acute regulatory protein (Proteína reguladora aguda da esteroidogénese)
SV	Simple-virilizing (Forma de virilização simples)
SW	Salt-wasting (Forma perdedora de sal)
TR	Tempo de Reação
TTQ	Toddler Temperament Questionnaire
Vs.	Versus
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale -IV
WAIS-R-PL	Wechsler Intelligence Scale
WISC	Wechsler Intelligence Scales for Children
WISC-III	Wechsler Intelligence Scales for Children-III
WMS-III	Wechsler Memory Scales-III
WRAML	Wide Range Assessment of Memory and Learning

1. Introdução

1.1. Hiperplasia congênita da suprarrenal

1.1.1. Etiologia

Hiperplasia congênita da suprarrenal (HCSR) refere-se ao grupo de doenças autossômicas recessivas caracterizada por um déficit de diferentes enzimas necessárias à esteroidogênese suprarrenal (1,2). A redução de atividade da enzima 21- hidroxilase (21-OH) está implicada em 90 a 95% dos casos de HCSR (1,2). Formas raras desta patologia estão associadas ao déficit de 11 β -hidroxilase (responsável pela maioria dos casos raros), 17 α -hidroxilase, 3 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2, citocromo P450 oxireductase (POR) ou à proteína reguladora aguda da esteroidogênese (*steroidogenic acute regulatory protein*, StAR) (2,3). Deste modo, opta-se por aprofundar ao longo deste capítulo o déficit da enzima 21-OH, utilizando-se os termos HCSR e déficit de 21-OH de forma sinónima.

A enzima 21-OH é codificada pelo gene CYP21A2, localizado na banda p21.3 do cromossoma 6 (1). A grande maioria das mutações responsáveis pela HCSR ocorrem de forma esporádica e em mais de 90% dos casos são o resultado de recombinações intergênicas com o gene CYP21A1P, adjacente e inativo, que apresenta 98% de semelhança sequencial face ao gene ativo (2–4). Uma vez que a HCSR é uma patologia hereditária autossômica recessiva, em indivíduos afetados, ambos os alelos encontram-se mutados, e até 75% dos casos apresentam heterozigotia composta (1,2,4). O fenótipo correlacionar-se-á com o gene com menor defeito enzimático (2,4).

1.1.2. Fisiopatologia

A esteroidogênese suprarrenal é o processo através do qual o colesterol é transformado em diversas hormonas esteroides no córtex suprarrenal. Várias enzimas, cofatores e proteínas acessórias participam neste processo com expressão variável nas três zonas do córtex suprarrenal: glomerulosa, fasciculada e reticulada (1,5). A zona glomerulosa é principalmente responsável pela produção de aldosterona sendo a angiotensina II e os níveis de potássio extracelular os principais estimuladores da síntese de mineralocorticoides (5,6). O principal produto final da zona fasciculada é o cortisol e na zona reticulada ocorre essencialmente a produção de androgénios (5,6). Ambas estão sob regulação da hormona adrenocorticotrófica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), produzida na hipófise anterior (5,6). A figura 1 ilustra, em maior detalhe, as diferentes etapas da esteroidogênese (6).

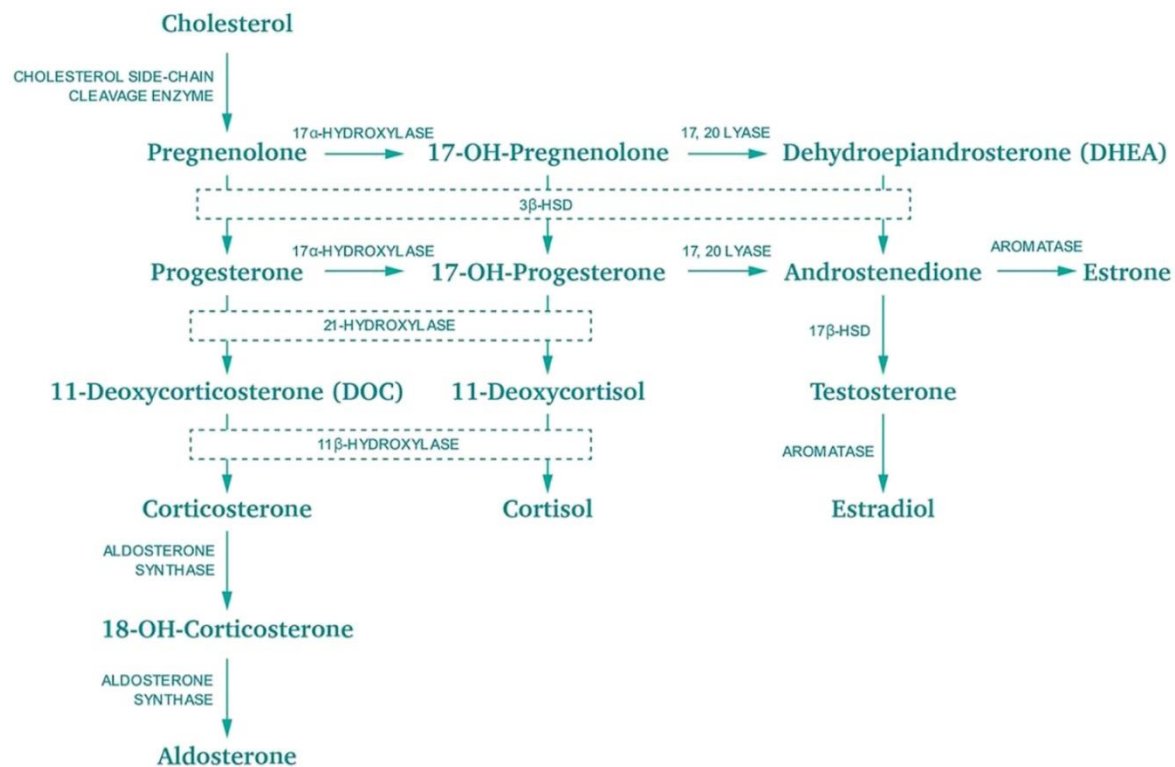


Figura 1: Etapas da esteroidogênese suprarrenal. Bouliari *et al.* (6). Reprodução autorizada (anexo 1)

Tal como ilustrado na figura 1, a enzima 21-OH é responsável pela conversão da progesterona em deoxicorticoesterona e pela 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) em 11-deoxicortisol (2,5,6). Dependendo dos níveis de redução da atividade enzimática, a síntese de cortisol e aldosterona será afetada variavelmente com uma boa correlação fenotípica na maioria dos casos (descrito em maior detalhe à frente) (3,5).

A diminuição dos níveis de cortisol, decorrente do déficit de 21-OH, compromete o *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise-glândula suprarrenal com consequente aumento da produção da hormona libertadora de corticotrofina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH) e ACTH (3–5). Na glândula suprarrenal, tal culmina na acumulação de precursores de cortisol e aldosterona e na sua hiperplasia (1,2,5).

Estes precursores são redirecionados para vias de síntese de androgénios independentes da 21-OH, resultando em concentrações aumentadas de androstenediona, testosterona e dihidrotestosterona (3–5). Em indivíduos com HCSR, a maioria dos androgénios é produzida através da via Δ^4 onde a 17-hidroxiprogesterona é convertida em androstenediona e, seguidamente, em testosterona (1,3). Por oposição, em indivíduos saudáveis a maioria dos androgénios surge da conversão da pregnenolona em 17-hidroxipregnenolona e, posteriormente, em desidroepiandrosterona (*dehydroepiandrosterone*, DHEA), através da via Δ^5 (1,3). Uma outra via alternativa à produção de androgénios é “*backdoor pathway*” onde a dihidrotestosterona (*dihydrotestosterone*, DHT) é produzida sem a necessidade de testosterona como intermediário (1,3). Durante o período fetal de diferenciação sexual, teoriza-se que a maior

atividade desta via enzimática seja um dos principais contributos à virilização de fetos do sexo feminino (1,3,5).

Assim, dependendo do nível de atividade enzimática remanescente, a HCSR pode englobar três principais eventos fisiopatológicos: défice de cortisol, défice de aldosterona e hiperandrogenismo (1-4).

1.1.3. Manifestações clínicas e correlação fenótipo-genótipo

Tendo em consideração a gravidade do défice enzimático presente, a HCSR classifica-se em HCSR clássica e HCSR não clássica. A apresentação clássica subdivide-se na forma perdedora de sal (*salt-wasting*, SW) e na forma de virilização simples (*simple-virilizing*, SV) (1-4).

De acordo com os rastreios neonatais implementados, estima-se uma incidência de 1 em cada 10000 a 20000 nados vivos da forma clássica da HCSR (1,3). A forma não clássica afeta 1 em cada 200 a 2000 indivíduos, sendo, por isso, considerada uma das patologias hereditárias recessivas mais frequentes, principalmente em indivíduos caucasianos (1,3).

Conforme anteriormente mencionado, a grande maioria das mutações correlaciona-se com o fenótipo e este é definido pelo alelo com menor defeito enzimático (1,2). Como tal, a identificação do genótipo frequentemente prediz a gravidade da doença (1-3). Esta correlação é mais notória nas formas mais severas e ligeiras da HCSR, mas menos precisa em casos de severidade moderada (1,2,7). Mutações pertencentes ao grupo “null” resultam numa perda de atividade enzimática total e correspondem ao fenótipo SW, mais severo (2,3). No grupo “A” incluem-se mutações associadas a uma atividade enzimática *in vitro* <1%, correspondentes ao fenótipo SW, mas também à forma SV (1-3). Mutações que conferem uma atividade enzimática de 1 até 10% pertencem ao grupo “B” e fenotipicamente englobam a forma clássica SV (2,3). Por último, o grupo “C” engloba as mutações responsáveis pela forma não clássica de HCSR com uma atividade enzimática de 20-30% até 60-80% (2,3).

Por conseguinte, a apresentação clínica estará dependente do genótipo, atividade enzimática residual, bem como sexo e idade de apresentação (2,3).

As manifestações clínicas observáveis na forma clássica de HCSR repercutem o défice de cortisol e o excesso de androgénios presentes (1,3,4). O défice de cortisol associa-se a sintomas e sinais como hipoglicemia, fadiga, perda de peso, gastralgias e náuseas (3). O excesso de androgénios é responsável pela virilização dos fetos femininos, observada apenas na forma clássica de HCSR, e ao longo do ciclo vital, por manifestações como pubarca precoce, velocidade de crescimento linear acelerada, hirsutismo, oligomenorreia e subfertilidade (3,4).

A forma SW diferencia-se da SV pelo défice mineralocorticoide associado. Uma vez que a produção de aldosterona é até 1000 vezes inferior à produção de cortisol, apenas reduções de atividade enzimática acentuadas comprometem a sua síntese de uma forma clinicamente

significativa (3). O hipoadosteronismo pode culminar em crises suprarrenais perdedoras de sal caracterizadas por hipotensão, hiponatremia, hipercalemia e desidratação (3,4,6). Assim, principalmente nos recém-nascidos do sexo masculino, onde o diagnóstico é frequentemente diferido pela ausência de ambiguidade genital, o rastreio neonatal assume um papel fulcral (3).

A HCSR não clássica é essencialmente caracterizada pelo excesso de androgénios, uma vez que, geralmente, a síntese de cortisol não é suficientemente suprimida ao ponto de se manifestar clinicamente (3,7). Os sintomas típicos de hiperandrogenismo surgem mais tardiamente, frequentemente próximo da adolescência, e de forma mais amenizada do que na apresentação clássica da doença (3,4,7). Estes, são mais evidentes em indivíduos do sexo feminino e, com frequência, não notórios nos do sexo masculino, dificultando o seu diagnóstico (3,7).

1.1.4. Diagnóstico

A suspeita diagnóstica da forma clássica de HCSR tem por base os sinais e sintomas presentes logo ao nascimento, por isso, nos recém-nascidos do sexo masculino há uma maior probabilidade de atraso no diagnóstico pela ausência de ambiguidade genital (1,3). A confirmação é feita através da medição dos níveis de 17-OHP numa amostra sanguínea e, se necessário, poderá ser feito o teste de estimulação com tetracosactídeo. (1,3,8).

Já o diagnóstico da forma não clássica da HCSR só é estabelecido, geralmente, próximo da puberdade (1,3). A medição dos níveis de 17-OHP deverá ser realizada de manhã (devido ao ritmo de secreção da ACTH) e em indivíduos do sexo feminino no início da fase folicular do ciclo menstrual (nas restantes fases do ciclo as concentrações de 17-OHP poderão ser superiores) (3,7,8). Nesta forma de apresentação, dado que a atividade enzimática pode ainda ser considerável e existe semelhança clínica com outras patologias (nomeadamente, no sexo feminino, com o síndrome dos ovários poliquísticos), o teste de estimulação poderá ser particularmente útil no diagnóstico diferencial (7,8).

Valores de 17-OHP superiores a 1000 ng/dL estabelecem o diagnóstico de HCSR (7,8). Resultados entre 200–1000 ng/dL devem ser validados pelo teste de estimulação com tetracosactídeo sendo o diagnóstico confirmado por valores de 17-OHP pós estimulação superiores a 1000 ng/dL (7,8). Habitualmente, existe uma correlação dos valores basais de 17-OHP com o genótipo e também, na maioria dos casos, com a severidade da doença (1,3,5).

O perfil hormonal suprarrenal deve também ser estudado não só pelo seu significado diagnóstico, mas também para orientação terapêutica (7).

Normas de orientação clínica, publicadas pela Endocrine Society em 2018, recomendam que o teste genético seja apenas realizado perante resultados inconclusivos no teste de estimulação, quando este não possa ser corretamente interpretado (toma de glucocorticoides) ou no contexto de aconselhamento genético (8).

1.1.5. Tratamento

O tratamento da HCSR apresenta como objetivos principais a reposição das hormonas em défice, de forma a prevenir crises adrenais, e a redução da produção androgénica (1,2).

Na HCSR clássica, o glucocorticoide de primeira linha é a hidrocortisona (1). Este é utilizado especialmente em crianças por ser o que apresenta menor perfil de efeitos adversos, em particular no crescimento (1,4). Em adultos, de forma a minimizar o número de tomas diárias e assim aumentar a adesão terapêutica, poderá ser preferencial utilizar a prednisona ou prednisolona (glucocorticoides com tempo de semivida superior) (4). As doses utilizadas são supra-fisiológicas, superiores às usadas nas restantes situações de insuficiência suprarrenal, com o objetivo de frenar a estimulação do córtex suprarrenal pela ACTH e, assim, reduzir também a produção de androgénios (2,3). Quando necessária, a reposição mineralocorticoide é feita com fludrocortisona associada a suplementação sódica dietética ajustada (3,4).

Para o tratamento da HCSR não clássica, não existem recomendações gerais preconizadas pelo que a terapêutica deve ser individual e orientada pela história clínica, exame físico e achados laboratoriais (1,7). O tratamento de rotina com glucocorticoides não é recomendado, optando-se na maioria das vezes por uma terapêutica dirigida aos sinais e sintomas (1,3,7).

Uma monitorização clínica e laboratorial deve ser mantida de forma regular de modo a prevenir tanto sequelas da própria patologia, como os efeitos adversos inerentes à própria terapêutica (1,4,7).

Todos os doentes devem ser alertados sobre as possíveis complicações da HCSR, nomeadamente as crises suprarrenais (1,8). Esta emergência médica decorre da insuficiente produção de cortisol face ao aumento das necessidades do organismo, como durante infeções, cirurgias ou trauma (1,3,4). Clinicamente caracteriza-se por hipotensão, hipoglicemia, letargia e sintomas como fadiga, anorexia, náuseas, vômitos, gastralgias, entre outros (1,3,6). De modo a prevenir a sua ocorrência, doentes e cuidadores devem ser educados sobre sinais de alarme, instruídos a aumentar a dose e frequência da administração glucocorticoide (tipicamente duas a três vezes o basal) e informados sobre o ajuste hídrico e do consumo de hidratos de carbono adequado em períodos de maior *stress* físico (1,3,4,8).

1.2. Gestão pré-natal

1.2.1. Embriologia e virilização fetal

A formação das glândulas suprarrenais ocorre entre a 4^a e a 9^a semana de gestação (9,10). Entre a 6^a-7^a semana gestacional a secreção hormonal inicia-se (10).

Num feto com HCSR clássica, devido à perda do *feedback* negativo do eixo suprarrenal, a produção de androgénios é excessiva (1,10,11). Tal, irá condicionar o desenvolvimento e diferenciação do sistema genitourinário nos fetos com cariótipo 46,XX uma vez que os androgénios participam na diferenciação dos canais do Wolff, seio urogenital e na virilização dos genitais externos a partir da 7^a semana de gestação (10,11). Nos fetos do sexo feminino, a ação dos androgénios adrenais resulta em fusão das fendas labioescrotais, clitoromegalia e a não divisão do seio urogenital, culminando em ambiguidade genital variável (1,10). Os canais de Wolff acabam por involuir, por ação do fator de transcrição *Chicken Ovalbumin Upstream Promoter-Transcription Factor-2* (COUP-TFII), e o desenvolvimento dos canais Müllermanos, excetuando o seio urogenital, é normal mantendo-se assim o potencial reprodutivo (1,10,11).

1.2.2. Aconselhamento genético

O aconselhamento genético pré concecional tem como principal objetivo determinar o risco de uma determinada gestação ser afetada por HCSR (2,12). O risco é determinado em função do genótipo dos progenitores. Assim, o teste genético é, principalmente, realizado após o nascimento do primeiro caso familiar ou em parceiros de indivíduos com HCSR diagnosticada que pretendem iniciar o seu projeto reprodutivo (8,12). Apesar da HCSR clássica ser uma doença rara a frequência de portadores na população geral é muito frequente, estando estimada em cerca de 1:60 (2).

Em reunião multidisciplinar, devem ser discutidas as implicações inerentes à gestão da HCSR no feto, ao estado de portador e eventuais modificações terapêuticas maternas, caso esta se encontra sob tratamento prévio para a HCSR (2,12). Devem também ser abordadas as diferentes opções reprodutivas do casal, nomeadamente as que possibilitem a realização de diagnóstico pré implantação (1,12).

1.2.3. Diagnóstico pré-natal

Perante a probabilidade de um feto poder vir a ser afetado por HCSR clássica, tal deverá ser posteriormente confirmado com métodos diagnósticos apropriados.

A realização da amniocentese a partir da 15^a semana ou, mais frequentemente, a biópsia das vilosidades coriônicas entre a 10^a e a 13^a semana de gestação permitem a clarificação do genótipo fetal e adequação da abordagem gestacional (descrita mais à frente) (1,2,12). Tratam-se, no entanto, de métodos diagnósticos invasivos com riscos inerentes e, como tal, apenas devem ser realizados se alterarem o curso terapêutico pretendido (1,12).

A utilização de métodos de diagnóstico não invasivos, como o isolamento de DNA (*deoxyribonucleic acid*, ácido desoxirribonucleico) fetal a partir de plasma materno, permite a determinação do sexo fetal através da deteção de cromossomas Y (1,9,12). Uma vez que apenas fetos do sexo feminino com HCSR clássica serão alvo de virilização, este método permite, logo desde a 5^a-6^a semana de gestação, evitar a iatrogenia em fetos do sexo masculino (1,9,12).

Atualmente, através deste procedimento diagnóstico é também possível detetar mutações no gene CYP21A2, o que permitiria restringir a terapêutica apenas a fetos afetados numa fase bastante precoce do desenvolvimento fetal (9). No entanto, este ainda não substituiu a utilização clínica dos métodos de diagnóstico invasivos na confirmação diagnóstica da HCSR (9,13).

1.2.4. Tratamento pré-natal

Na década de 80 foi proposto por David *et al.* (14) a utilização de dexametasona para prevenção da virilização fetal feminina, marca característica da HCSR clássica (1,9,12). A posologia proposta, de 20 µg/kg/dia (baseada no peso materno pré gestação) fracionada em até três tomas diárias na dose máxima de 1,5 mg/dia, continua a ser utilizada na prática clínica atual (1,12).

A dexametasona foi, e continua a ser, o glucocorticoide utilizado devido ao seu longo tempo de semivida e ao facto de não ser inativada pela placenta (pela enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase) permitindo assim suprimir a produção de androgénios fetais (3,9).

A eficácia desta terapêutica foi já demonstrada por diversos estudos (15,16), contudo o seu êxito está dependente da data de início da administração. Idealmente, deve ser iniciada por volta da 6^a- 7^a semana de gestação, antes do início de formação do sistema genitourinário (1,9,12,14). A terapêutica é posteriormente interrompida, ainda durante o primeiro trimestre, se o feto for do sexo masculino ou no caso de o diagnóstico de HCSR ser excluído (terapêutica de curto prazo) mas mantida até termo nos fetos com cariotipo 46,XX diagnosticados com HCSR (terapêutica de longo prazo) (9,10,14).

Num estudo europeu, que contou com a participação de 36 centros médicos de 14 países diferentes, constatou-se que apesar da adesão à posologia de 20 µg/kg/dia, existia variabilidade no número de doses diárias e na data de início de administração (contudo nenhum centro demonstrou preferência em iniciar terapêutica após as 7 semanas de gestação) (13). Portanto, é necessário recolher a melhor evidência médica disponível para que o tratamento possa ser uniformizado.

Se por um lado, a administração de dexametasona diminui os níveis de androgénios, prevenindo a virilização genital, por outro, expõe o feto a concentrações muito superiores às fisiológicas de cortisol (1,3,5). A exposição excessiva a glucocorticoides no período pré-natal potencialmente condiciona o desenvolvimento multiorgânico do indivíduo, podendo contribuir para o futuro desenvolvimento de patologia (17,18). O anterior é explicado pelo facto de a maioria dos tecidos fetais expressarem recetores de glucocorticoides, podendo o seu processo formativo e/ou função ser condicionado (17,18). Um aumento acentuado da exposição a glucocorticoides altera também a sensibilidade do eixo suprarrenal comprometendo diversos processos fisiológicos, nomeadamente neurocognitivos e metabólicos (17,19). Adicionalmente, doses excessivas e/ou prolongadas de cortisol podem induzir modificações epigenéticas, como alterações na metilação do DNA e modificações histónicas, resultando em efeitos duradouros multissistémicos (17).

Stachanow *et al.* (20), com base num modelo de simulação farmacocinético, propuseram recentemente que uma redução da dose utilizada para 7,5 µg/kg/dia seria suficiente para alcançar o objetivo terapêutico pretendido.

Alternativamente à terapêutica pré-natal, a cirurgia urogenital apresenta-se como uma possibilidade para os recém-nascidos com cariótipo 46,XX que sofrem de virilização genital (1,3). Habitualmente, é realizada no primeiro ano de vida com o intuito de restituir uma aparência genital tipicamente feminina através de clitoroplastia, labioplastia e vaginoplastia (1,3,12). No entanto, a sua realização não é inócua, com algumas questões médico-éticas intrínsecas. Por um lado, deve ser considerado o comprometimento da função e aparência urinária e sexual, bem como o impacto psicossocial inerente e ainda a vantagem cirúrgica de realizar a operação em tecidos mais elásticos como os da infância (1,3,4). Por outro, questões como a impossibilidade da criança facultar um consentimento informado e de ser submetida a uma cirurgia tão complexa, não considerada vital, devem ser acauteladas (1,3,4,10). Assim, para além de ser recomendada a sua realização apenas por um cirurgião experiente e especializado na área, a decisão deve ser tomada incluindo a família e uma equipa multidisciplinar (1).

1.2.5. Considerações éticas

A terapêutica pré-natal com dexametasona é considerada controversa por diversas razões. Primeiramente, devido à precocidade da sua instituição, por cada feto que é tratado adequadamente sete são desnecessariamente expostos durante o primeiro trimestre de gestação (1,2,21,22). Tal ocorre porque a HCSR é transmitida de forma autossómica recessiva e por isso, se ambos os progenitores forem portadores, um feto só será afetado se herdar dois alelos mutados, o que ocorre com uma probabilidade de 1:4. No entanto, a terapêutica é apenas benéfica em fetos do sexo feminino afetados por HCSR (metade dos fetos afetados, probabilidade de 1:8) e na maioria dos centros diagnósticos e terapêuticos só existe esta confirmação diagnóstica após realização da amniocentese ou biópsia das vilosidades coriônicas (1,21,22). Com o desenvolvimento da técnica de isolamento de DNA fetal a partir de sangue materno, este dilema ético tem vindo a ser progressivamente ultrapassado, limitando a exposição a fetos do sexo feminino, até que o diagnóstico seja confirmado (1,21,23). Contudo, esta ainda não é uma técnica totalmente disseminada na prática clínica habitual e, na maioria dos estudos disponibilizados, não foi aplicada (1,12,21,24).

Uma outra questão relaciona-se com a segurança inerente à terapêutica (1,21,22). Apesar de se ter demonstrado eficaz na prevenção da virilização de fetos com cariótipo 46,XX, a comunidade científica ainda não estabeleceu com evidência robusta a segurança da exposição pré-natal à dexametasona, tanto em indivíduos com HCSR, como em indivíduos saudáveis (sem HCSR) (1,8,21,22). Estudos realizados em animais, mostram um impacto prejudicial da dexametasona no desenvolvimento cerebral, nos sistemas cardiovascular, metabólico, renal e ainda alterações da programação epigenética (1,10,22). Em humanos, a preocupação com a segurança a curto e principalmente a longo prazo desta terapêutica pré-natal tem despoletado investigação recente.

No período perinatal, apesar de alguns relatos da possível associação entre a dexametasona, baixo peso ao nascimento (25) e malformações palatinas e labiais (26), na generalidade dos nascimentos não se denotaram efeitos adversos da terapêutica (15,16). Algumas revisões da literatura descreveram evidência sobre o possível impacto negativo da exposição pré-natal à dexametasona, fundamentalmente na função neurocognitiva, porém, dados recentes sugerem um impacto nocivo também no sistema metabólico e a nível epigenético (24,27–29). De notar que esta terapêutica começou a ser instituída em 1984 e, portanto, ainda existem dados limitados quanto ao efeito da exposição a longo prazo. Simultaneamente, tratando-se de uma patologia rara, a amostra dos estudos realizados é com frequência reduzida, dificultando a formação de conclusões definitivas.

Adicionalmente, não se encontra disponível nenhuma avaliação sistemática da dose utilizada, tendo sido estimado que a mesma expõe o feto a uma concentração até 60 vezes superior às concentrações fisiológicas de glucocorticoides fetais (3,21,22,24). Consequentemente, tem sido questionado e investigado se tanto a dose como a duração terapêutica se encontram adequadas ao objetivo pretendido (20–22). Conforme previamente mencionado, em 2021, foi sugerido que a dose utilizada é três vezes superior ao necessário para impedir a virilização de fetos do sexo feminino (20).

Por último, o impacto materno não deve ser desvalorizado e carece de um estudo mais detalhado (10,21,22). Os efeitos adversos reportados, como estrias, edema, acne e ganho de peso excessivo são classificados como ligeiros a moderados e na sua grande maioria são bem tolerados e reversíveis (15,16,21). Porém, Lajic *et al.* alertam que sensivelmente um terço das mulheres estudadas expostas a esta terapêutica não a voltaria a escolher numa próxima gravidez (25).

Por todos os aspetos explanados, que envolvem múltiplas e complexas questões éticas, o tratamento pré-natal com dexametasona para prevenção da virilização de fetos femininos com HCSR é considerado por diversas sociedades médicas como experimental, estando recomendada a sua utilização apenas em centros de referência que realizem o seguimento longitudinal dos intervenientes (1,8,21,22). Neste sentido, com o intuito de avaliar prospectivamente esta terapêutica, em 1999, surgiu em Estocolmo o estudo PREDEX: *Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia with dexamethasone– a longitudinal study of outcome measures for mother and child* (30). Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, aberto, controlado e não randomizado que contou com a participação de centros em Estocolmo, Bergen, Kuopio, Varsóvia, Londres, Lion e Barcelona (30). Um dos objetivos deste estudo foi investigar a possível relação entre a exposição à dexametasona intrauterina e as diferentes vertentes sistémicas do desenvolvimento humano nos fetos que foram expostos (30).

Em 2010, face aos possíveis efeitos adversos que foram sendo identificados, o grupo de trabalho decidiu interromper o recrutamento de participantes, mantendo apenas o seguimento dos indivíduos expostos/ tratados entre 1999 e 2010 (31).

1.3. Objetivos

Esta monografia teve como objetivo geral analisar qual o risco-benefício a longo prazo da terapêutica pré-natal com dexametasona instituída para prevenção da virilização de fetos femininos em risco de apresentarem HCSR. Como objetivos específicos, pretendeu-se, esclarecer qual a segurança a longo prazo desta terapêutica, tanto em indivíduos com HCSR, como em indivíduos saudáveis (sem HCSR) expostos e ainda refletir sobre as possíveis implicações éticas inerentes a esta terapêutica.

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração desta monografia recorreu-se à pesquisa de artigos científicos na base de dados “PubMed/MEDLINE”.

Com os termos de pesquisa “dexamethasone” AND “prenatal treatment” AND “congenital adrenal hyperplasia” obtiveram-se 187 artigos. Destes, foram incluídos apenas estudos realizados em humanos (excluíram-se estudos com cultura de células humanas), selecionaram-se estudos retrospectivos, estudos observacionais e ainda estudos piloto relevantes para o tema. Não houve qualquer restrição quanto à data de publicação.

A pesquisa foi complementada com a consulta das referências bibliográficas dos artigos obtidos, tendo sido obtido um total de 24 artigos para análise, cujas características se encontram resumidas na Tabela 1.

3. Resultados

3.1. Forest *et al.* (1989) (32)

Neste estudo multicêntrico, foram recolhidos dados de 43 gestações de 37 famílias, todas elas seguidas em diversos hospitais franceses. O estudo teve como objetivo a recolha e análise de informação referente aos *outcomes* da gravidez, diagnóstico pré-natal, resultado do tratamento, níveis hormonais maternos, níveis de esteroides no fluido amniótico, tolerabilidade do tratamento para as mães, *outcomes* neonatais, confirmação do diagnóstico pré-natal, e *follow-up* das crianças tratadas *in útero*.

Em todas as gestações foi instituída a toma oral de dexametasona na posologia de 20 µg/kg/dia, fracionada em 2/3 tomas; em 28 gravidezes a dose diária foi de 0,5 mg a cada 12 horas e nas restantes 15 de 0,5 mg a cada 8 horas. O protocolo teve início às 7 ± 2 semanas de amenorreia.

Das 43 gestações estudadas, quatro culminaram em aborto espontâneo duas a cinco semanas após início da terapêutica (antes da realização de diagnóstico pré-natal, duas às 7-8 semanas e duas às 11-12 semanas). Das restantes 39, após realização de diagnóstico pré-natal, a terapêutica foi interrompida em 25 gravidezes por deteção de um feto não afetado por HCSR. Oito casos foram diagnosticados com HCSR, cinco do sexo feminino realizaram terapêutica até termo. Dos restantes seis casos, o diagnóstico não foi realizado por opção materna no período pré-natal, tendo sido a terapêutica continuada até termo nos dois fetos do sexo feminino. Aos 8,5 meses ocorreu morte fetal de uma das gestações (feto do sexo feminino não afetado) atribuída a um descolamento placentário e às 35 semanas foi interrompida a gestação de um feto por atraso de crescimento, pelo que nasceram 37 crianças.

No seguimento prospetivo das 37 crianças, a avaliação do crescimento (altura, peso, perímetro cefálico e quando possível idade óssea), foi considerada normal em todas as crianças com idades entre os seis meses e os 8,5 anos, exceto em dois rapazes (ambos apresentaram baixo peso à nascença, na altura do estudo tinham menos de dois meses de idade e o seu desenvolvimento não pôde ser extrapolado). O desenvolvimento psicológico (avaliado pelo *Brunet-Lezine test*), foi considerado normal e a performance escolar foi considerada satisfatória.

3.2. Trautman *et al.* (1995) (33)

A amostra deste estudo piloto foi constituída por 26 crianças (dos seis meses aos 5,5 anos; média de idade: $2,5 \pm 1,3$ anos), nove do sexo feminino. Das 26 em risco, cinco crianças (duas do sexo feminino) foram diagnosticadas com HCSR. O início da exposição à dexametasona ocorreu entre a 1^a e a 21^a semana de gestação (média às sete semanas de gestação). Nos fetos do sexo masculino e sexo feminino não afetados, a terapêutica foi interrompida entre a 9^a e a 24^a semana de

gestação. Nas duas gestações de fetos do sexo feminino com HCSR foi continuada até à 33^a e 41^a semana, respetivamente. A duração da terapêutica variou entre as duas e as 29 semanas com uma duração média de 8,9 semanas e mediana de cinco semanas. A dose total variou dos 21 aos 322 mg (média 80,2 mg; mediana 56 mg).

Através do preenchimento materno de questionários, analisou-se a relação entre a exposição à dexametasona no período pré-natal e o desenvolvimento comportamental, cognitivo, problemas comportamentais e o temperamento. Os resultados foram comparados com os de 14 crianças em risco de desenvolver HCSR (cujo diagnóstico pós-natal foi confirmado em apenas um rapaz), mas que não foram sujeitos à terapêutica.

Na avaliação do desenvolvimento comportamental e cognitivo utilizaram-se os questionários: *Revised Denver Prescreening Developmental Questionnaire* (RDPDQ) e o *Minnesota Child Development Inventory* (MCIDI).

Na análise do RDPDQ não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos. No questionário MCIDI, observou-se que as crianças expostas à dexametasona apresentavam com menos frequência um atraso de desenvolvimento na dimensão *Comprehension-Conceptual* ($p=0,038$), que persistiu quando os casos afetados por HCSR foram excluídos. Não se encontraram outras diferenças entre os grupos nos parâmetros avaliados pelo MCIDI.

Para o estudo de problemas comportamentais, através do *Child Behavior Checklist for ages 2-3 years* (CBCL/2-3) e *Child Behavior Checklist for ages 4-18* (CBCL/4-18), compararam-se os resultados referentes à internalização, externalização e escala de problemas totais.

Crianças com 2-3 anos ($n=18$) expostas à dexametasona ($n=14$), apresentaram uma maior pontuação nas escalas de internalização ($p=0,002$) e de problemas totais ($p<0,05$), do que as crianças não expostas ($n=4$) da mesma idade. Não se registaram diferenças entre crianças afetadas e as não afetadas por HCSR. Os autores ressaltam, no entanto, o tamanho de amostra bastante reduzido.

Na avaliação do temperamento utilizaram-se os questionários: *Infant Temperament Questionnaire* (ITQ), *Toddler Temperament Questionnaire* (TTQ), *Behavioral Style Questionnaire* (BSQ) e *Emotionality-Activity-Sociability-Shyness Temperament Survey for Children* (EAS).

Excetuando uma tendência de uma pontuação mais elevada no parâmetro “*Avoidance*”, não se verificaram outras diferenças no temperamento do grupo de crianças expostas nos questionários ITQ/TTQ/BSQ.

Porém, dados obtidos do EAS evidenciaram que as crianças expostas à dexametasona no período pré-natal eram mais tímidas ($p=0,004$), mais emotivas ($p=0,03$) e menos sociáveis ($p=0,04$). As

crianças com HCSR apresentavam níveis de timidez mais elevados do que as não afetadas. Quando excluídos os casos de crianças afetadas por HCSR, no grupo exposto continuou a verificar-se, com significância estatística, o mesmo padrão.

Através dos dados explanados no artigo pode-se inferir, que a exposição à dexametasona tem um impacto significativo no desenvolvimento emocional de crianças, uma vez que estas foram consideradas pelas mães como mais tímidas, emotivas e menos sociáveis e obtiveram ainda pontuações mais altas nas escalas de internalização e problemas totais utilizadas. Porém, não foi encontrado nenhum efeito negativo da exposição à dexametasona no desenvolvimento cognitivo. As crianças expostas à dexametasona foram descritas pelas mães como tendo um melhor desenvolvimento do domínio *Comprehension-Conceptual*, no questionário MCDI. Devido ao reduzido tamanho da amostra não pode ser excluída a presença de um erro do tipo I.

3.3. Lajic *et al.* (1998) (25)

Neste estudo retrospectivo (integrado no estudo PREDEX), procedeu-se à recolha e análise de informação de todos os casos tratados no período pré-natal com dexametasona na Suécia, Noruega e Dinamarca entre 1985 e 1995, no contexto de HCSR.

O estudo apresentou dados de 44 gestações referentes ao resultado do diagnóstico pré-natal, à monitorização de parâmetros maternos durante a gestação, complicações e efeitos adversos maternos, prevenção da virilização, crescimento fetal e *follow-up* pós-natal, complicações fetais e eventos adversos durante a infância.

Destas 44 gestações, 37 foram expostas à terapêutica por um curto prazo, aproximadamente da 6^a à 12^a semana de gestação por, após diagnóstico pré-natal, se excluir a presença de HCSR (n=28) ou por os fetos serem do sexo masculino (n=9). Destas gestações expostas a curto prazo à terapêutica quatro culminaram em aborto (três após biopsia das vilosidades coriônicas e um aborto eletivo de um feto do sexo masculino com HCSR). As restantes sete gestações foram tratadas da 6^a semana até termo (seis fetos do sexo feminino com HCSR e um feto do sexo feminino não afetado). O protocolo terapêutico consistiu em 20 µg/kg/dia de dexametasona administrada oralmente, dividida em três tomas diárias.

Em seguida, apresentam-se apenas os resultados com relevância para o tema desta tese.

No seguimento longitudinal pós-natal, a altura, peso e perímetro cefálico das crianças sem HCSR expostas à dexametasona no período pré-natal foram equiparáveis aos das crianças do grupo controlo na avaliação aos três meses, um ano e quatro anos (rapaz mais velho exposto tinha oito anos; rapariga mais velha exposta tinha 6,5 anos). O mesmo se verificou na comparação do peso e altura das crianças com HCSR expostas à dexametasona, exceto em duas raparigas (com idades de 5,5 e sete anos) que apresentaram um crescimento dois desvios padrão abaixo da média.

Na análise de efeitos adversos na infância, foram registadas algumas intercorrências (como atraso no desenvolvimento psicomotor), tanto nas crianças sem HCSR expostas à dexametasona, como no grupo de crianças com HCSR tratadas. No entanto, não ficou esclarecido neste artigo se tais apresentaram uma correlação positiva com a terapêutica pré-natal instituída ou se foram manifestação de uma patologia crónica subjacente ou patologia aguda da infância.

3.4. Meyer-Bahlburg *et al.* (2004) (34)

Para a avaliação da função cognitiva e motora foram selecionadas 487 crianças (até aos 12 anos de idade, idade média $5,55 \pm 3,46$ anos) residentes nos Estados Unidos da América (EUA) (75,5% das 645 crianças elegíveis). Destas, 174 (105 do sexo feminino) foram expostas à dexametasona no período gestacional, porém apenas 48 (31 do sexo feminino) foram diagnosticadas com HCSR. As restantes 313 não foram expostas à terapêutica tendo 195 (100 do sexo feminino) sido diagnosticadas com HCSR.

Entre as crianças com idade inferior a seis anos, as expostas à terapêutica pré-natal eram em média 1,5 anos mais novas do que o grupo não exposto. As crianças mais velhas expostas à dexametasona eram aproximadamente 11 meses mais novas do que as não expostas.

Em média, as raparigas com HCSR foram expostas ao glucocorticoide por 29 semanas e os rapazes com HCSR por sete semanas.

A avaliação dos parâmetros pretendidos foi feita através do preenchimento de questionários *standard* pelas mães, aplicados de acordo com a idade da criança: *Kent Infant Development Scale* (KIDS) (dos 0 aos 15 meses); RPDQ (dos 0 meses aos 6 anos); *Child Development Inventory* (CDI) (15 meses aos 6 anos); dos seis aos 12 anos foram utilizados itens do questionário *Part I of the Child Behavior Check List* juntamente com o *School Competence scale*.

Na análise do questionário KIDS, todas as subescalas que avaliam diversos domínios do desenvolvimento (cognição, motricidade, linguagem, autoajuda, social e escala total) apresentaram valores dentro da normalidade e equiparáveis entre o grupo exposto à dexametasona ($n=36$) e o não exposto ($n=15$).

No questionário RPDQ, a comparação entre as crianças expostas ($n=120$) e as não expostas ($n=134$) não evidenciou nenhuma diferença estatisticamente significativa.

A análise do questionário CDI, que avalia parâmetros do desenvolvimento geral da criança como desenvolvimento social, autoajuda, desenvolvimento motor grosso e fino, linguagem expressiva, letras, números e desenvolvimento geral, constatou que não existiam diferenças estatisticamente significativas entre as 89 crianças expostas e as 126 não expostas.

A análise dos resultados das crianças com idades entre os seis e os 12 anos, 44 expostas e 162 não expostas à dexametasona, não evidenciou qualquer efeito da exposição no período pré-natal.

No presente estudo procurou-se ainda esclarecer a correlação entre a duração da terapêutica e os resultados obtidos nos questionários. Esta análise encontra-se limitada pelo número de casos expostos aos quais os autores tiveram informação precisa da duração terapêutica.

Dos dados reportados, no questionário KIDS foi conhecida a duração da terapêutica pré-natal de 20 crianças. Observou-se uma tendência de piores resultados, em todos os itens do questionário, no grupo de crianças expostas à dexametasona a longo prazo, porém não foi atingida significância estatística em nenhum dos parâmetros.

Das crianças cuja informação foi preenchida no questionário RPDQ, foi conhecida a duração terapêutica de 89. A correlação aqui estabelecida foi de quase zero.

No questionário CDI foi conhecido o tempo de exposição à terapêutica de 75 crianças, tendo sido observado em todos os itens, exceto no item “*Letters*”, que um maior tempo de exposição está associado a menos atrasos no desenvolvimento. Nos itens “*Social development*”, “*Fine motor*” e “*Language comprehension*” esta associação atingiu significância estatística ($p \leq 0,05$), que deixou de se verificar após correção de Bonferroni.

Como tal, analisando os dados reportados neste estudo, a exposição à dexametasona no período gestacional não parece interferir no desenvolvimento cognitivo e motor das crianças.

3.5. Hirvikoski *et al.* (2007) (35)

Este estudo, no âmbito do ensaio clínico PREDEX, procurou esclarecer a relação entre a exposição pré-natal à dexametasona e as funções cognitivas e performance escolar de crianças em risco de apresentarem HCSR. Das 40 crianças em risco de desenvolverem HCSR que nasceram na Suécia entre 1985 e 1995, 26 (14 do sexo feminino) aceitaram participar neste estudo (taxa de recusa de 35%). Foram expostas a partir da 6^a/7^a semana pós-menstrual a uma dose materna de 20 µg/kg/dia de dexametasona, divididas em três doses diárias, num máximo de 1,5 mg/dia. Os participantes deste estudo tinham idades compreendidas entre os sete e os 17 anos (média de idades: $10,95 \pm 2,33$ anos).

Após realização de biópsia das vilosidades coriônicas, a terapêutica foi interrompida, até ao final do 1^o trimestre, em sete fetos do sexo masculino sem HCSR, dez fetos do sexo feminino e cinco fetos do sexo masculino com HCSR. Foi continuada durante toda a gestação em quatro fetos do sexo feminino com HCSR.

A avaliação dos parâmetros: inteligência psicométrica, lateralidade manual, aprendizagem e memória, memória de trabalho, inibição de impulsos, velocidade de processamento, habilidade escolar e ansiedade social foi feita através de questionários aplicados aos pais e crianças, de forma independente, pelo mesmo psicólogo clínico e por testes neuropsicológicos *standard*. Em uma

rapariga com HCSR os testes neuropsicológicos não puderam ser aplicados, tendo sido apenas obtidos as respostas aos questionários aplicados aos pais.

A inteligência psicométrica foi avaliada através do *Wechsler Intelligence Scales for Children* (WISC). Não se evidenciaram diferenças significativas entre o grupo exposto e o grupo controlo ou entre os grupos “afetado por HCSR”, “não afetado por HCSR” e grupo controlo.

Na avaliação da memória de trabalho verbal, pelo subteste *Digit Span*, o grupo de crianças expostas à terapêutica apresentou piores resultados face ao grupo controlo ($p=0,001$). Esta diferença manteve-se significativa mesmo quando a variável “escala total de quociente de inteligência” (*full-scale intelligence quotient*, FSIQ) foi considerada ($p=0,002$). Uma análise mais detalhada verificou que tanto as crianças afetadas por HCSR ($p=0,025$) como as não afetadas ($p=0,001$), expostas à dexametasona, tiveram uma pior prestação quando comparados ao grupo controlo. Após correção de Bonferroni, a significância estatística manteve-se apenas no grupo de crianças sem HCSR expostas à dexametasona por um curto período ($p=0,003$). Na análise destes resultados integrando o fator sexo, os autores concluíram que os participantes expostos do sexo feminino ($n=13$) tiveram um pior resultado face ao grupo controlo do mesmo sexo, mesmo quando excluídos os casos afetados por HCSR ($n=3$) ($p=0,005$). Verificou-se o mesmo nos indivíduos do sexo masculino expostos à dexametasona ($n=12$) ($p=0,019$), no entanto, esta diferença deixou de ter significância estatística quando os casos com HCSR ($n=5$) foram retirados da análise ($p=0,073$). Não houve diferenças entre o grupo exposto e o de controlo na avaliação da memória de trabalho visio-espacial ($p=0,083$).

Os questionários *Social Anxiety Scale for Children–Revised* (SASC-R) e o *Scholastic Competence questionnaire (from Self-Perception Profile for Children)* foram preenchidos por 13 crianças sem HCSR expostas à dexametasona e oito crianças com HCSR.

Na avaliação da habilidade escolar, crianças expostas à dexametasona, reportaram “ter dificuldade em descobrir as respostas na escola” ($p=0,001$). Foram ainda constatados piores resultados, tanto neste item como na escala total (*Scholastic Competence subscale*), em crianças sem HCSR expostas à terapêutica por um curto período ($p=0,001$, após correção de Bonferroni: $p=0,003$). As respostas das crianças com HCSR foram equiparáveis às do grupo controlo. Na avaliação da competência escolar pelos pais, após ser considerado a FSQI, nenhum parâmetro atingiu significância estatística.

Na análise da ansiedade social, com diferença estatisticamente significativa, apenas se evidenciou, após correção de diferenças variáveis, que crianças sem HCSR expostas num curto prazo à dexametasona autopercecionam-se como mais ansiosas socialmente do que o grupo controlo (subteste *SASC-general subscale*, $p=0,026$). Foi excluído o possível impacto destes resultados (valores mais elevados de ansiedade social) nos dados reportados na avaliação da memória de trabalho verbal.

Não houve diferenças entre o grupo exposto e o grupo controlo na avaliação da memória imediata e a longo prazo, na inibição de impulsos, na lateralidade manual ou na velocidade de processamento quando introduzida como covariante a FSIQ.

Em suma, pela análise integral do artigo, são evidenciados efeitos negativos da exposição à dexametasona na memória de trabalho verbal, na autoavaliação do desempenho escolar e na ansiedade social, particularmente em crianças sem HCSR que foram expostas à terapêutica pré-natal por um curto período.

3.6. Hirvikoski *et al.* (2008) (36)

Este estudo retrospectivo, integrado no estudo PREDEX, utilizando a mesma amostra do anterior (35), procurou estudar o possível impacto a longo prazo da exposição pré-natal à dexametasona em diversos parâmetros do comportamento. Para tal, aplicaram-se, de forma independente, questionários às crianças e aos seus progenitores na presença de um psicólogo clínico.

Em todos os parâmetros avaliados pelo questionário *Child Behavior Checklist* (CBCL) (escala total de competência, problemas de internalização, problemas de externalização, problemas totais) não se encontrou nenhuma diferença estatística entre as crianças expostas e o grupo de controlo. Na utilização do questionário *Social Phobia and Anxiety Inventory for Children–Parental Ratings* (SPAI-C-P), que avalia fatores relacionados com a ansiedade e fobia social, o mesmo padrão foi registado. Neste estudo, não se encontraram, portanto, diferenças entre grupos no que concerne a “problemas comportamentais/psicopatologia” e “perfil de competência/função adaptativa”.

A avaliação do temperamento foi feita através da escala EAS. Nesta, os pais de crianças expostas à dexametasona descreveram-nas como mais sociáveis, face ao grupo controlo ($p=0,042$). No entanto, quando feita a comparação entre três grupos, crianças com HCSR, crianças sem HCSR (ambas expostas) e o grupo de controlo, a diferença deixou de ser significativa.

Na avaliação da ansiedade social, os questionários preenchidos pelos pais, EAS–*Shyness* e SPAI-C-P apresentaram uma forte correlação entre ambos. Já a autoavaliação das crianças, feita no estudo prévio pelo SASC-R (35), correlacionou-se apenas moderadamente com o SPAI-C-P ($r=0,305$) mas não com o EAS–*Shyness* ($r=0,003$).

3.7. Hirvikoski *et al.* (2011) (37)

Este estudo piloto retrospectivo foi parte integrante de um estudo de *follow-up* a longo prazo (estudo PREDEX) desenvolvido pelos mesmos autores em 2007 e 2008 (35,36). Com exceção de uma rapariga com HCSR, que não participou por impossibilidade de preencher o questionário utilizado devido a baixo desempenho intelectual, a amostra foi a mesma dos últimos dois estudos apresentados anteriormente ($n=25$).

Para investigar o impacto da exposição da terapêutica pré-natal com dexametasona no comportamento associado ao género, foi desenvolvido um novo questionário, *Karolinska Inventory of Gender Role Behaviour* (KI-GRB), com cinco questões de resposta aberta que pretendem avaliar quais as atividades que as crianças preferem realizar sozinhas, com outras crianças e ainda qual a sua ocupação ideal na idade adulta. Este incluía três subescalas de avaliação: comportamento masculino, comportamento feminino e comportamento neutro.

Na subescala do comportamento masculino, pelo *two-way* ANCOVA, incluindo os indivíduos expostos à dexametasona sem HCSR (n=17, 10 do sexo feminino) e os do grupo controlo, constatou-se uma interação significativa com a covariante sexo ($p < 0,001$), que se manteve quando foram incluídos na análise todos os indivíduos expostos (com e sem HCSR, n=25) ($p < 0,001$). Observou-se também uma tendência de comportamentos menos masculinos nas crianças saudáveis expostas ($p = 0,13$), no entanto, a interação entre a variante sexo e o *status* terapêutico não foi significativa ($p = 0,23$).

Na subescala de comportamento feminino, foi também notado, pela mesma análise (*two-way* ANCOVA), um efeito significativo do sexo ($p < 0,001$), mas não se verificou um condicionamento do comportamento nem pelo tratamento ($p = 0,62$) nem pela interação entre o sexo e a terapêutica ($p = 0,41$). O mesmo foi observado quando foram incluídos na análise todos os indivíduos expostos à dexametasona: efeito significativo do sexo ($p < 0,001$), mas não do tratamento ($p = 0,89$) nem da interação entre o sexo e a terapêutica ($p = 0,21$).

Na subescala de avaliação de comportamentos neutros, na análise *two-way* ANCOVA, constatou-se que crianças do sexo masculino sem HCSR expostos a este glucocorticoide apresentavam mais comportamentos neutros do que os do grupo controlo ($p = 0,04$). Porém, tal não se verificou entre as crianças do sexo feminino sem HCSR (resultados semelhantes ao grupo controlo) ($p = 0,85$). Analisando todos os participantes expostos à dexametasona, incluindo os com HCSR, verificou-se o mesmo padrão de interação entre o sexo e a terapêutica ($p = 0,015$). Não houve um efeito significativo nem do sexo nem da terapêutica nesta subescala ($p > 0,90$ em ambos).

Os autores referem que, devido ao reduzido número da amostra, os resultados apenas das crianças com HCSR (n=9, 3 do sexo feminino) não puderam ser alvo de uma análise individualizada. Ressalvam ainda que apesar dos resultados do KI-GRB serem influenciados pelo local de residência tanto para comportamentos masculinos como para femininos, toda a análise foi controlada para este fator.

Assim, é evidenciado pelo estudo apresentado, uma alteração do comportamento em rapazes saudáveis expostos à dexametasona durante o 1º trimestre, que não foi encontrado em raparigas saudáveis expostas ao mesmo esquema terapêutico. Os resultados carecem de confirmação por estudos com um maior número de participantes que recorram a instrumentos de avaliação *standard*, de forma a possibilitar a comparação e validação dos dados obtidos.

3.8. Meyer-Bahlburg *et al.* (2012) (38)

Este estudo americano observacional de *follow-up* procurou esclarecer quais os efeitos da exposição pré-natal à dexametasona, na cognição, com ênfase particular no processamento de informação, aprendizagem e memória. No “estudo 1” reportaram-se os dados de crianças com idade entre os cinco e os 12 anos e no “estudo 2” os resultados de adolescentes e adultos.

A amostra do “estudo 1” foi constituída por 67 crianças expostas à dexametasona no período intrauterino (expostos a longo prazo: oito do sexo feminino com HCSR; expostos a curto prazo: oito do sexo masculino com HCSR, 35 do sexo feminino sem HCSR e 16 do sexo masculino sem HCSR) e 73 crianças não expostas (15 do sexo feminino com HCSR, 11 do sexo masculino com HCSR, 31 do sexo feminino sem HCSR e 16 do sexo masculino sem HCSR), perfazendo um total de 140 crianças. No “estudo 2” participaram 20 indivíduos com idades entre os 11 e os 24 anos (média 16,5 anos). Sete dos participantes do “estudo 2” foram expostos à dexametasona durante a gestação: 1 indivíduo do sexo feminino com HCSR foi exposta durante toda a gestação, os restantes (indivíduos do sexo masculino e/ou sem HCSR) foram expostos apenas durante o 1º trimestre.

Os autores ressaltaram que, de forma a aumentar o poder estatístico da análise para deteção do efeito da exposição à dexametasona no comportamento associado ao género, no grupo de crianças sem HCSR foram selecionadas mais do sexo feminino do que do sexo masculino. A duração terapêutica foi conhecida em 65 das 67 crianças expostas. Apesar de tipicamente, fetos do sexo feminino com HCSR serem tratadas com dexametasona até termo, as duas menores durações da terapêutica neste subgrupo foram de nove e 19 semanas. No entanto, a média e mediana da exposição em fetos do sexo feminino com HCSR foi superior a qualquer outro subgrupo exposto e como tal aplica-se a este grupo o termo “expostas a longo prazo”. Já a duração terapêutica máxima nos fetos sem HCSR variou de 23 a 39 semanas. De notar que a amostra, apresentava um nível socioeconómico superior à média nacional.

No “estudo 1” foi utilizado o teste neuropsicológico *Kaufman Assessment Battery for Children* (K-ABC), que avalia a resolução de problemas e o processamento de informação em três escalas globais (*Sequential Processing*, *Simultaneous Processing* e *Mental Processing Composite*), cada uma com diversos subtestes e uma escala de conhecimento factual adquirido (*Achievement*). Com recurso ao *Wide Range Assessment of Memory and Learning* (WRAML) avaliaram-se quatro indicadores de aprendizagem: *Verbal Memory*, *Visual Memory*, *Learning* e *General Memory*.

No teste K-ABC, da avaliação por testes *t*, nenhum parâmetro atingiu significância estatística e apenas três atingiram significância marginal. O grupo de raparigas com HCSR, expostas a longo prazo, apresentaram piores resultados na categoria *Mental Processing Composite* ($p=0,094$); o grupo de rapazes sem HCSR expostos ao glucocorticoide por curto prazo e o grupo de crianças sem HCSR (rapazes e raparigas) tiveram um melhor desempenho na categoria *Sequential Processing* com valores de significância estatística de $p=0,095$ e $p=0,066$, respetivamente.

Através da análise por regressão hierárquica, constatou-se que, entre as raparigas com HCSR, as tratadas com dexametasona apresentaram piores resultados nas subescalas *Sequential Processing* ($p=0,042$) e *Mental Processing Composite* ($p=0,039$) do teste K-ABC. No entanto, no grupo de raparigas sem HCSR, as que foram expostas por curto prazo apresentaram, com significância estatística marginal, melhores resultados do que as não expostas. Analisando o grupo de rapazes, no teste K-ABC não se denotou nenhum efeito da HCSR nem interação entre a HCSR e a exposição à dexametasona. No entanto, observou-se, com significância estatística marginal, que os rapazes expostos à dexametasona por curto prazo apresentaram valores médios superiores aos não expostos nas três subescalas do teste K-ABC.

Foi também realizada uma análise individual de cada um dos 13 subtestes das categorias do teste K-ABC obtendo-se os seguintes resultados (apenas citados no artigo): raparigas com HCSR expostas a longo prazo à dexametasona apresentaram uma pior prestação (significância marginal) no subteste *Hand Movements* (categoria *Sequential Processing*) e no *Spatial Memory* (categoria *Simultaneous Processing*), enquanto que as raparigas sem HCSR expostas à dexametasona a curto prazo tiveram resultados mais baixos no subteste *Faces & Places (Achievement)*. Entre os participantes do sexo masculino, nos rapazes com HCSR não se observou um efeito da exposição à dexametasona, porém entre os rapazes sem HCSR, os expostos tiveram, com significância estatística, uma melhor performance nos subtestes *Number Recall* e *Word Order* (ambos pertencentes à categoria *Sequential Processing*) e um desempenho marginalmente melhor nos subtestes *Reading/Decoding* e *Reading/Understanding*.

Foram ainda notadas três correlações com significância estatística no subteste do K-ABC: a duração da exposição à dexametasona correlacionou-se positivamente com o subteste *Faces & Places* no total da amostra ($p=0,022$) e nas crianças sem HCSR ($p=0,037$) mas negativamente com o subteste *Reading/Understanding* nas crianças com HCSR ($p=0,011$).

No teste WRAML, por análise de correlações parciais, no grupo de crianças expostas, verificou-se que entre as crianças sem HCSR, a duração da exposição correlacionava-se positivamente com o item *Visual Memory* do teste WRAML ($p=0,020$). Duas outras correlações foram encontradas: entre a exposição à dexametasona e o item *Visual Memory* ($p=0,063$) e entre o total de crianças sem HCSR e o item *General Memory* ($p=0,059$) do mesmo teste.

Todos os dados foram ajustados em função do quociente de inteligência estimado da criança não tendo sido observadas alterações significativas dos resultados.

Em suma, na maioria dos dados reportados no “estudo 1” não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos, o que sugere que a exposição à dexametasona não tem um impacto significativo no desenvolvimento neurocognitivo das crianças. Contudo, observou-se uma interação entre a duração da terapêutica e a performance neurocognitiva: a terapêutica a longo prazo (em raparigas), mas não a curto prazo, teve um efeito adverso no desempenho cognitivo, particularmente evidenciado no processamento sequencial e simultâneo

do teste K-ABC. Deve, no entanto, ser acutelado que esta associação não foi verificada na correlação parcial entre a duração terapêutica com o desempenho cognitivo e que devido a limitações financeiras apenas uma parte de toda a amostra exposta foi incluída neste estudo.

No “estudo 2” utilizaram-se os seguintes testes neuropsicológicos: *The Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* (WASI), para estimar o quociente de inteligência com base em competências verbais e de desempenho, o WRAML para avaliação da memória e o subteste *Digit Span* do teste *Wechsler* para avaliação da concentração, atenção e memória de curto prazo.

Na avaliação do grupo de adolescentes e adultos (“estudo 2”), apesar da amostra reduzida comprometer a análise estatística, os dados são semelhantes aos do “estudo 1”. Os indivíduos expostos a longo prazo à dexametasona (mulheres com HCSR) tiveram uma pior prestação nos parâmetros avaliados pelo WRAML e *Digit Span*, comparativamente a mulheres com HCSR não tratadas no período pré-natal. Os participantes expostos por curto prazo à terapêutica apresentaram melhores resultados do que o grupo controlo respetivo.

3.9. Maryniak et al. (2014) (39)

Neste estudo polaco, compararam-se as funções cognitivas, sociais e emocionais de 17 indivíduos do sexo feminino tratadas com dexametasona no período pré-natal com as de 16 indivíduos do sexo feminino com HCSR que não foram sujeitas a esta terapêutica. Das 17 raparigas submetidas à terapêutica *in útero*, nove foram diagnosticadas com HCSR. A idade das participantes encontrava-se entre os 6,7 e os 23 anos, porém verificaram-se as seguintes discrepâncias: o grupo “afetada por HCSR não tratada” apresentava uma média de 16 anos, o grupo “afetada por HCSR tratada” uma média de 12,2 anos e o grupo “não afetada por HCSR exposta” uma média de 11,7 anos. Tal foi atribuído ao facto de o grupo de raparigas “afetada por HCSR não tratada” serem por norma o primeiro caso registado na família, sendo por isso a terapêutica pré-natal apenas instituída em gestações futuras.

Em oito das nove raparigas afetadas por HCSR e em duas não afetadas (recusa de teste pré-natal) a terapêutica foi iniciada a partir da 7^a/8^a semana de gestação até termo. Nas seis raparigas não afetadas por HCSR e em uma rapariga com HCSR, a terapêutica iniciou-se às 7 semanas e foi interrompida na 14^a – tratamento de curto prazo.

Neste estudo foram utilizados os testes *Wechsler Intelligence Scale* (WAIS-R-PL) e *WISC - Similarities, Arithmetic, Vocabulary, Digit Span, Picture Completion, Block Design, Digit Symbol*. A memória e a aprendizagem verbal foram avaliadas através do *Auditory-Verbal Learning Test* –AVLT e *Visual Learning-Memory Test* – DCS-VLMT. A avaliação da velocidade de processamento e controlo de impulsos foi feita com recurso ao teste *Stroop*. Os autores utilizaram também o questionário CBCL para avaliar funções sociais e emocionais e a presença de sintomas psicopatológicos.

Na comparação entre as raparigas expostas (com e sem HCSR, n=17) e as raparigas com HCSR não expostas à dexametasona (n=16), no parâmetro *Vocabulary* do teste WISC e no teste de *Stroop*, constatou-se que o grupo exposto apresentou melhores resultados (*Vocabulary*: 12,3 vs. 10,4, p=0,05; teste *Stroop*: 2,12 vs. 2,7, p=0,04). Nos restantes parâmetros apesar de uma tendência de melhor performance no grupo exposto, não foi atingida significância estatística.

Entre os grupos “afetada por HCSR não tratada” (n=16), “afetada por HCSR tratada” (n=9) e “não afetada por HCSR exposta” (n=8) não se encontraram diferenças com significado estatístico, apesar de se ter verificado uma tendência de melhores resultados médios no grupo “afetada por HCSR tratada” (exceto no teste AVLT). Os outros dois grupos apresentaram resultados médios semelhantes.

Verificou-se também que o grupo, “afetada por HCSR tratada”, apresentou valores máximos, mínimos e de mediana mais elevados em todas as tarefas principalmente naquelas que requerem o recrutamento da perceção visual, análise de informação espacial e memória visual face aos dois outros grupos. Dessas tarefas, apenas a *Picture Completion* atingiu significância estatística (p=0,04). Assim, este foi o grupo com melhores resultados de desempenho no teste de Wechsler (p=0,03).

Analisando apenas as raparigas com HCSR (n=25), constatou-se que as participantes tratadas no período pré-natal (n=9) apresentavam melhores resultados em todos os parâmetros, com significância estatística nos seguintes: *Picture Completion* (p=0,02), *Vocabulary* (p=0,03) e *Block Design* (p=0,04). O mesmo grupo apresentou assim, melhores resultados na avaliação do quociente de inteligência (QI) pelo teste de Wesler (QI verbal: 108,3 vs. 97,9 (p<0,01); QI performance 111,6 vs. 95,1 (p=0,03)).

No questionário CBCL, as raparigas do grupo “afetada por HCSR não tratada” evidenciaram uma maior aptidão por interesses tipicamente masculinos, tanto em desportos como em tarefas. Na infância possuem mais amigas masculinas, um padrão que se altera na puberdade, no entanto, relatam dificuldade em encontrar amigas do mesmo sexo.

Apesar de limitado pelo pequeno tamanho da amostra, pela análise do mesmo questionário os autores também denotaram que raparigas adultas jovens do grupo “afetada por HCSR não tratada” parecem manter relações íntimas com indivíduos do sexo oposto da mesma idade.

O questionário CBCL permitiu também a análise de sintomas psicopatológicos, entre os três grupos, evidenciando que sintomas como abstinência, queixas somáticas, ansiedade/depressão, problemas sociais, problemas graves, problemas de atenção, comportamento de desobediência e agressão, todos eram mais frequentes nas participantes com HCSR, com maior incidência no grupo “afetada por HCSR não tratada”. No entanto, nenhum dos parâmetros obteve significância estatística.

Ao analisar os dados reportados neste estudo, parece ser evidenciado um possível efeito benéfico da exposição à dexametasona na cognição, particularmente entre as raparigas com HCSR. Na avaliação psicopatológica, a terapêutica pré-natal aparenta também ser algo protetora. No entanto, os autores referem a importância de considerar outros fatores, que não foram aqui estudados, nestes achados. Deve ser também valorizado que raparigas saudáveis (sem HCSR) expostas à dexametasona apresentaram, apesar de dentro dos valores da normalidade, piores resultados nos testes que avaliam a função cognitiva do que aquelas com HCSR.

3.10. Wallensteen *et al.* (2016) (40)

Neste estudo observacional, das 73 crianças nascidas na Suécia, entre 1984 e 2010, em risco de apresentarem HCSR, selecionaram-se aquelas sem HCSR para explorar qual o impacto da exposição pré-natal à dexametasona na neurocognição. Os resultados dos 40 fetos tratados até 1997 (27 fetos sem HCSR expostos à dexametasona) foram também reportados nos estudos de Hirvikoski *et al.* (2007), Hirvikoski *et al.* (2008) e Hirvikoski *et al.* (2011) (35–37).

Assim, a amostra final deste estudo foi constituída por 34 participantes, 16 do sexo feminino, cujas mães iniciaram 20 µg/kg/dia de dexametasona da 6,1 ± 0,93 até à 13 ± 2,1 semana gestacional. Incluindo o grupo controlo, todos os participantes tinham idades entre os sete e os 17 anos (média: 10,5 ± 2,6 anos).

Nos itens *coding*, *block design* e *vocabulary* do teste *Wechsler Intelligence Scales for Children-III* (WISC-III), que avaliam, respetivamente, a velocidade de processamento não verbal, a inteligência não verbal e a inteligência verbal, observou-se uma interação entre a exposição à dexametasona e o sexo (*coding*: $p=0,044$; *block design*: $p=0,013$; *vocabulary*: $p=0,025$). Já no parâmetro *digit span* (avaliação da memória de trabalho verbal), a interação relatada (sexo dos participantes e exposição à dexametasona) não atingiu significância estatística ($p=0,074$). No entanto, neste item, constatou-se que o grupo exposto teve uma pior prestação face ao grupo controlo ($p=0,005$). Uma análise mais detalhada evidenciou que, nos 4 parâmetros avaliados pelo WISC-III, as crianças do sexo feminino expostas apresentaram piores resultados do que as do sexo feminino do grupo controlo. No item *coding* apenas se verificou uma tendência ($p=0,068$), porém, nos restantes parâmetros (*block design*, *vocabulary*, *digit span*) foi atingida significância estatística com *effect sizes* moderados a fortes ($0.6 < d \leq 1$). Não houve diferenças entre os indivíduos do sexo masculino.

A memória de trabalho visio-espacial foi avaliada pelo teste *span board*. No subteste *forward span board*, crianças do sexo feminino expostas a esta terapêutica apresentaram piores resultados do que indivíduos do grupo controlo do mesmo sexo ($p=0,007$), tal não foi observado entre os participantes do sexo masculino ($p=0,964$). A interação entre a exposição à dexametasona e o sexo quase atingiu significância estatística no teste *forward span board* ($p=0,056$), mas não no *backward span board* ($p=0,416$). Na análise do efeito da exposição à dexametasona nos testes

utilizados o mesmo padrão foi notado: teste *forward span board* ($p=0,065$); teste *backward span board* ($p=0,114$).

A avaliação da lateralidade manual pelo *The Manual Preference Test*, da memória/aprendizagem imediata, memória a longo prazo, e efeitos de interferência de memória pelo teste *Developmental Neuropsychological Assessment* (NEPSY) e da velocidade de processamento e do controlo de impulsos pelo teste de *Stroop* não evidenciou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre grupos ($p>0,10$).

Na avaliação da habilidade escolar pelo *Scholastic Competence Subscale from the Self-Perception Profile for Children* e pelo CBCL os resultados das crianças expostas e do grupo controlo foram equiparáveis ($p>0,10$ em todos os parâmetros).

Assim, é sugerido pela leitura do artigo que a exposição à dexametasona por curto prazo (aproximadamente durante o 1º trimestre de gestação) tem um efeito negativo na inteligência verbal, não verbal e nas tarefas que envolvem memória de trabalho verbal e visio-espacial dos indivíduos saudáveis, sem HCSR. No entanto, tal apenas foi constatado nos participantes do sexo feminino, os indivíduos do sexo masculino apresentaram em todos os parâmetros resultados semelhantes ao grupo controlo. Não foi notado um efeito negativo da exposição na lateralidade manual, memória imediata e a longo prazo, velocidade de processamento, controlo de impulsos e desempenho escolar.

3.11. Karlsson *et al.* (2017) (41)

Este estudo observacional sueco investigou a função cognitiva de indivíduos com HCSR e a possível relação entre esta e a terapêutica pré-natal com dexametasona. Foram selecionados 46 indivíduos com HCSR, com idades entre os 16 e os 33 anos, 26 do sexo feminino. Dos 46, apenas nove (quatro do sexo feminino) foram tratados no período pré-natal com dexametasona.

A informação relativa ao esquema terapêutico que realizaram aquando do estudo foi conhecida em 43 participantes: 27 estavam a ser tratados com hidrocortisona, dez com prednisolona, seis com a combinação de ambos os fármacos anteriores e um com acetato de cortisona. A dose da terapêutica de reposição com glucocorticoides não variou significativamente entre o grupo com HCSR e o grupo com HCSR submetido à terapêutica pré-natal ($p>0,05$). De destacar que quatro participantes com HCSR, um do grupo exposto, e cinco do grupo controlo estavam também a ser medicados com inibidores da recaptção de serotonina no contexto de um quadro depressivo ou medicados com fármacos estimulantes por perturbação de hiperatividade e défice de atenção.

Os seguintes parâmetros foram alvo de estudo: inteligência psicométrica (subescalas *Matrices* e *Vocabulary* do teste *Wechsler Adult Intelligence Scale -IV* (WAIS-IV)), função executiva (*Digit-span* e *Coding* do WAIS-IV, *Span Board* do teste *Wechsler Memory Scales-III* (WMS-III), teste

Stroop e questionário *Barkley Deficit in Executive Functioning Scale – Short Form* (B-DEFS-SF)) e ainda a aprendizagem e memória a longo prazo (*List learning* do WMS-III).

Com relevância para o tema desta tese destacam-se apenas os resultados do subgrupo exposto à dexametasona no período pré-natal (n=9) que foram comparados aos de indivíduos com HCSR que não foram expostos a esta terapêutica.

Verificou-se que os indivíduos do sexo masculino expostos apresentaram, em todos os parâmetros, resultados semelhantes aos indivíduos do sexo masculino com HCSR não sujeitos à terapêutica pré-natal. No entanto, apresentaram resultados mais baixos nos testes de avaliação da memória e aprendizagem a longo prazo (Cohen's $d=0,77$).

Indivíduos do sexo feminino tratadas com dexametasona durante toda a gestação apresentaram piores resultados em todos os parâmetros, quando comparados ao grupo do mesmo sexo com HCSR não expostos (Cohen's $d>0,5$ nos testes que avaliam a inteligência psicométrica e em quase todos os que avaliam a função executiva; Cohen's $d=1,44$ no teste que avalia memória e aprendizagem a longo prazo).

É, assim, sugerido pelo estudo, que a exposição à dexametasona no período pré-natal pode condicionar a capacidade cognitiva de adolescentes e adultos, em particular os do sexo feminino. No entanto, devido ao reduzido tamanho da amostra os resultados necessitam de ser confirmados por estudos com um maior número de participantes.

3.12. Wallenstein *et al.* (2018) (42)

O principal objetivo deste estudo *follow-up* foi esclarecer quais os efeitos a longo prazo da exposição à dexametasona no 1º trimestre de gestação nos problemas comportamentais de crianças e adolescentes.

Para tal, selecionaram-se todos os indivíduos com idades entre os sete e os 17 anos (média de idade: $10,5 \pm 2,6$ anos) saudáveis (sem HCSR) nascidos na Suécia entre 1984 e 2010, expostas à dexametasona durante o 1º trimestre de gestação. Até 1997 nasceram 27 crianças que reuniam estes critérios, cujos resultados da avaliação neurocognitiva e comportamental de 17 (10 recusaram participação) foram incluídos nos trabalhos de Hirvikoski *et al.*, 2007, 2008, 2011 (35–37), previamente apresentados. Entre 1997 e 2010 nasceram 30 crianças sem HCSR que foram expostas a esta terapêutica, 17 reuniam condições e/ou aceitaram participar no presente estudo. Assim, no total participaram neste estudo 34 crianças, 15 do sexo feminino (taxa de participação de 65%). Durante a gestação, os participantes foram expostos a uma dose materna de 20 µg/kg/dia de dexametasona.

Na análise, entre as características dos grupos estudados, os progenitores das crianças/adolescentes do sexo feminino do grupo controlo tinham níveis de formação académica

superiores ao grupo exposto ($p=0,001$). Verificou-se, sem significância estatística, o mesmo padrão entre indivíduos do sexo masculino. De salientar ainda que as famílias do grupo expostos viviam em áreas menos urbanas quando comparadas com o grupo controle.

Através de questionários preenchidos pelos pais os seguintes parâmetros foram analisados: função adaptativa e problemas emocionais (CBCL), ansiedade social (SPAI-C-P) e temperamento (EAS). Pelo questionário SASC-R, foi ainda autoavaliada a percepção de ansiedade social das crianças.

A avaliação de problemas comportamentais e da função adaptativa pelo questionário CBCL não denotou nenhuma diferença entre os grupos, estando os resultados dentro dos valores de normalidade tanto no grupo de rapazes como no das raparigas. No entanto, os autores destacam que nas subescalas *Social problems* (Cohen's $d=0,45$) e *Attention problems* (Cohen's $d=0,53$) observou-se um *effect size* aproximadamente moderado e moderado, respetivamente, no grupo de raparigas expostas à dexametasona.

Na análise da ansiedade social, tanto os dados reportados pelos pais (SPAI-C-P) como os reportados pelas próprias crianças (SASC-R) não evidenciaram nenhuma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Contudo, é de destacar que as raparigas expostas à dexametasona apresentaram valores médios mais elevados em quase todos os parâmetros de avaliação de ansiedade (tanto nos três itens do questionário SPAI-C-P como no SASC-R).

Adicionalmente, a análise do temperamento evidenciou resultados equiparáveis entre grupos em todas as subescalas do EAS ($p>0,05$).

3.13. Karlsson *et al.* (2018) (43)

Este estudo sueco é parte integrante de um projeto longitudinal que explora o impacto do tratamento pré-natal com dexametasona em indivíduos em risco de HCSR (Karlsson *et al.*, 2017; Wallensteen *et al.*, 2016) (40,41). O objetivo principal deste estudo foi a avaliação de funções neuropsicológicas, da psicopatologia e de traços associados ao espectro de autismo em adultos sem HCSR expostos ao glucocorticoide no 1º trimestre de gestação.

A amostra foi constituída por 23 indivíduos, 12 do sexo feminino (média de idade: $20,3 \pm 2,6$ anos) e 11 do sexo masculino (média de idade: $20,2 \pm 2,7$ anos), expostos à dexametasona durante $6,2 \pm 2,2$ semanas. Destes, 17 (nove do sexo feminino) para além de avaliados na idade adulta, foram previamente avaliados na infância (Wallensteen *et al.*, 2016) (40).

A avaliação da habilidade intelectual geral (subescalas *Matrices* e *Vocabulary* do teste WAIS-IV), das funções executivas (itens *Coding*, *Digit span* do WAIS-IV, *Span Board* do teste WMS-III, the *Stroop color-word test* e questionário B-DEFS-SF) e da aprendizagem e memória (*List learning* do teste WMS-III) não evidenciou nenhuma diferença na função cognitiva dos indivíduos

expostos face ao grupo controlo. A média dos valores apresentados pelo grupo exposto encontram-se dentro dos parâmetros da normalidade da população geral, porém os autores destacam que o grupo de indivíduos do sexo feminino apresentou uma pior performance na avaliação da memória de trabalho espacial (*Span Board*) e na aprendizagem e memória (*List learning*).

Da mesma forma, na avaliação psicopatológica e na avaliação da presença de traços e comportamentos associados ao espectro de autismo, realizada através do autopreenchimento dos questionários *Montgomery Åsberg Depression Ratings Scale* (MADRS), *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Liebowitz Social Anxiety Scale-Self-Report* (LSAS-SR) e *Autism Quota* (AQ10), respetivamente, os resultados foram equiparáveis entre os grupos. Não se registaram diferenças significativas entre sexos, no entanto, indivíduos do sexo feminino apresentaram pontuações mais altas em todas as subescalas das escalas LSAS e HADS.

Para avaliar se a função cognitiva sofreu alterações com a idade nos indivíduos expostos à dexametasona, confrontaram-se os resultados dos 17 indivíduos avaliados na infância (entre os sete e os 17 anos) com os resultados que obtiveram na idade adulta. Compararam-se as subescalas *Matrices*, *Vocabulary*, *Digit span*, e *Coding* do teste WISC (versão para crianças) com as do teste WAIS (versão para adultos) e recorreu-se também ao teste *Stroop*. Na infância, o grupo exposto obteve piores resultados na subescala *Digit Span* ($p=0,01$, $d=-0,81$) quando comparado ao grupo controlo e, similarmente, observou-se uma interação entre a exposição à dexametasona e o sexo no parâmetro *Vocabulary* ($p=0,05$), que após análise mais detalhada não foi constatada, nem no grupo do sexo feminino ($p=0,06$), nem no do sexo masculino ($p=0,39$). Na análise dos resultados na idade adulta verificou-se uma melhoria significativa na subescala *Digit Span* ($p=0,01$, $d=-0,58$) e ainda no teste *Stroop interference* ($p=0,011$, $d=-1,13$), evidenciando um aprimoramento da memória de trabalho verbal e do controlo de impulsos com o avançar da idade.

Entre os dois momentos de avaliação não se registaram diferenças significativas nos resultados das subescalas *Matrices*, *Vocabulary* ou *Coding*. Os autores destacam que o grupo de indivíduos do sexo feminino obteve, apesar de sem significância estatística, meio desvio padrão abaixo da média na subescala *Vocabulary* na idade adulta.

Assim, apesar de neste estudo não ter sido encontrado, com significância estatística, um efeito negativo da exposição à dexametasona na capacidade cognitiva e sintomas psicopatológicos de indivíduos adultos, é sugerido uma melhoria de alguns parâmetros da função cognitiva em relação à infância nos indivíduos sem HCSR expostos à dexametasona no período pré-natal.

3.14. Karlsson et al. (2018) (44)

Neste estudo, que foi parte integrante de um projeto longitudinal sueco de avaliação do tratamento pré-natal da HCSR (estudo PREDEX), os autores estudaram a relação entre a exposição intrauterina à dexametasona e as possíveis alterações epigenéticas de todo o genoma,

bem como o seu possível impacto clínico. Foi ainda investigada a relação entre a metilação de genes com relevância na cognição (BDNF, NR3C1, NR3C2 e FKBP5) e a função cognitiva dos participantes.

Participaram 29 indivíduos (12 do sexo feminino), com idade média de $16,4 \pm 5,9$ anos, sem HCSR, mas expostos à dexametasona durante o 1º trimestre de gestação. Para a análise selecionou-se o DNA das células T CD4+ através de uma amostra sanguínea periférica.

Na análise da metilação de todo o genoma, no grupo exposto à dexametasona identificaram-se 9672 regiões com metilação diferencial (*differentially methylated probes*, DMPs). Em 7393 DMPs observou-se uma interação entre a exposição à dexametasona e o sexo. Os indivíduos expostos apresentavam 50,3% das sondas estudadas hipermetiladas e 49,7% hipometiladas. Integrando a variável sexo constataram-se mais sondas hipometiladas (53,5%) do que hipermetiladas (46,5%). Estas diferenças foram essencialmente encontradas em áreas intergênicas próximas de intensificadores ativos e, por isso, relevantes do ponto de vista epigenético.

Os autores procuraram também replicar dados obtidos em outros estudos onde a metilação do DNA foi estudada. Foram incluídos, nesta análise, um subconjunto de genes previamente relatados como diferencialmente metilados em indivíduos expostos a níveis elevados de glucocorticoides/*stress*, genes clinicamente/biologicamente envolvidos na regulação e manutenção da metilação do DNA bem como genes relevantes para a ação, regulação e produção de esteroides. Na maioria dos genes analisados, foram encontrados, com significância estatística, DMPs.

Para avaliar se as alterações de metilação encontradas nos genes BDNF, NR3C1, NR3C2 e FKBP5 tinham impacto na performance cognitiva dos indivíduos, utilizou-se o teste WAIS-IV e o teste *Stroop*. Verificou-se uma interação entre os valores β dos locais cg10558494 e cg23947039 do gene BDNF e o sexo na avaliação da memória de trabalho pelo subteste *Digit Span* e na avaliação da aprendizagem e memória pelo subteste *List learning* ($p < 0,05$ em ambos). A interação entre o sexo e o valor β do local cg06025631 foram também associados à velocidade de processamento avaliada pelo subteste *Coding* ($p < 0,05$). No gene FKBP5, constatou-se uma interação entre os valores β do local cg14642437 e o sexo dos participantes no subteste *Matrices*, que avalia a inteligência fluida ($p < 0,05$). O valor β do local cg18068240, do gene NR3C1, associou-se ao desempenho no teste *Matrices* e ao do teste *The Stroop color and word test* ($p < 0,05$ em ambos). No teste *Matrices* a interação com o sexo foi também significativa ($p = 0,047$).

Na avaliação funcional das alterações de metilação encontradas, os autores constataram que a maioria das DMPs estavam envolvidos no funcionamento imunitário e inflamatório. No entanto, algumas zonas não tinham qualquer relação com a funcionalidade das células T, sugerindo um efeito biológico multissistémico. Após correção de diversas variáveis, detetou-se que, no grupo exposto, as DMPs localizavam-se perto de polimorfismos de nucleótido único (*single nucleotide*

polymorphisms, SNPs) associados à Doença Inflamatória Intestinal ($p=0,022$). Foi ainda observada uma interação entre a exposição à dexametasona e o sexo próximo de SNPs associados à doença asmática ($p=0,022$). Adicionalmente, foram identificados DMPs em genes com funções de regulação e manutenção da metilação e na esteroidogénese.

Apesar de os resultados apresentados, carecerem de confirmação por outros estudos com uma amostra maior, é aqui sugerido que a metilação do DNA é alterada após o tratamento pré-natal com dexametasona durante o 1º trimestre de gestação, com possíveis implicações na saúde dos indivíduos expostos.

3.15. Messina *et al.* (2020) (45)

Neste estudo observacional, integrado no estudo PREDEX, o intuito primário foi estudar os efeitos a longo prazo da terapêutica de reposição pós-natal com glucocorticoides na função cognitiva de crianças (idade entre os 7 e os 17 anos), bem como o impacto do diagnóstico precoce. Contudo, foram também expostos dados de um grupo menor de crianças expostas à dexametasona no período pré-natal. Tendo em consideração a questão que a presente tese pretende esclarecer, apenas os dados referentes a este último subgrupo serão aqui explanados.

Dos 43 participantes com HCSR em estudo (23 do sexo feminino), 11 (seis do sexo feminino) foram tratados com dexametasona *in útero*. Todos os participantes tinham idades entre os sete e os 17 anos e grupo exposto tinha uma média de idade de 11,7 anos. Iniciaram o protocolo terapêutico por volta da 7ª semana de gestação tendo este sido continuado até termo nos fetos do sexo feminino e interrompido durante o 1º trimestre nos fetos do sexo masculino. 42 pacientes encontravam-se sob terapêutica com hidrocortisona ($12,3 \pm 2,9$ mg/m²/dia) aquando da realização dos testes cognitivos e 35 tomavam uma dose média de $97,9 \pm 41,7$ µg/dia de fludrocortisona.

Os resultados do grupo exposto à dexametasona no período pré-natal foram comparados com um subgrupo selecionado a partir dos participantes com HCSR não expostos à terapêutica constituído por 21 indivíduos, 11 do sexo feminino. Destaca-se que os rapazes expostos à dexametasona com HCSR estavam a ser tratados com doses superiores de hidrocortisona comparativamente aos que não foram sujeitos à terapêutica pré-natal ($p=0,002$).

As competências cognitivas foram avaliadas através dos testes neuropsicológicos seguintes: WISC-III, *Span Board Test*, *Stroop Interference Test* e *NEPSY list learning*.

Constatou-se que raparigas com HCSR tratadas com dexametasona no período intrauterino apresentavam uma pontuação mais baixa (no limite inferior da normalidade) no parâmetro *Vocabulary* do teste WISC-III ($p=0,037$) que avalia a inteligência verbal. Já nos rapazes com HCSR expostos à dexametasona (apenas durante o 1º trimestre) observaram-se valores dentro da normalidade sem diferenças estatisticamente significativas face aos rapazes com HCSR não

expostos à terapêutica pré-natal. Os autores destacam que, devido ao fraco poder estatístico do estudo, neste grupo não é possível inferir conclusões definitivas.

3.16. Riveline *et al.* (2020) (46)

Neste estudo francês, pretendeu-se avaliar qual o impacto da exposição à dexametasona durante o 1º trimestre de gestação, na função endócrina pancreática de indivíduos saudáveis (sem HCSR).

Selecionaram-se 16 indivíduos adultos (idade média: 24,6±4,2 anos) que *in útero* foram expostos ao glucocorticoide (20 µg/kg/dia, sem exceder 1,5 mg/dia) para prevenção da potencial virilização genital associada à HCSR. A terapêutica teve início às seis semanas de gestação e foi interrompida, após exclusão diagnóstica, antes das dezoito semanas de gestação. Nenhum dos participantes tinha familiares de 1º ou 2º grau com diabetes mellitus tipo 2 nem foi exposto a diabetes gestacional.

Foram estudados os seguintes parâmetros: sensibilidade à insulina, secreção de insulina e secreção de glucagon.

Na avaliação da sensibilidade à insulina registaram-se respostas semelhantes ao do grupo controlo, apesar dos indivíduos expostos apresentarem, com significância estatística ($p=0,01$) valores de insulinemia basal (em jejum) mais elevados.

Quanto à secreção de insulina, na Prova de Tolerância à Glicose Oral (PTGO) com 75 gramas, aos 30 minutos a glicémia estava significativamente mais elevada no grupo exposto ($p=0,005$), mas semelhante aos 120 minutos. Tanto aos 30 minutos como aos 120 minutos de avaliação a insulinemia foi semelhante entre grupos, assim como o índice insulinogénico (estima a secreção de insulina precoce durante a PTGO). Registou-se um aumento mais acentuado na taxa de secreção de insulina em resposta à infusão intravenosa (IV) graduada de glucose, nos indivíduos não expostos com uma diferença de 17% ($p=0,02$) face aos indivíduos expostos. Na estimulação com arginina, com uma diferença de 22% ($p=0,002$), o grupo exposto apresentou uma menor secreção de insulina e verificou-se também uma tendência de um pico incremental de insulina diminuído ($p=0,06$).

Na avaliação da secreção de glucagon, em resposta à infusão IV graduada de glucose registaram-se alterações equiparáveis em ambos os grupos, tendo sido destacada apenas a tendência não significativa ($p=0,066$) de concentrações mais elevadas no grupo exposto concomitante à diminuição de secreção de insulina durante o teste. No teste com arginina, as respostas foram também comparáveis entre os grupos, no entanto, o perfil de concentração de glucagon demonstrou-se superior nos indivíduos expostos ($p=0,022$).

Desta forma, este estudo sugere que a exposição à dexametasona no período intrauterino pode comprometer algumas das funções das células beta pancreáticas, nomeadamente a secreção de

insulina em indivíduos adultos. Desta alteração, poderá ser deduzido um possível impacto na tolerância à glicose (não esclarecido neste estudo). Contudo, o reduzido número de participantes deve ser acautelado nestas conclusões.

3.17. Messina *et al.* (2020) (47)

O principal objetivo deste estudo observacional foi analisar a possível correlação do comportamento de crianças e adolescentes com HCSR clássica com a terapêutica glucocorticoide de substituição instituída no período pós-natal. No entanto, foram também reportados dados de um grupo, de menor dimensão, exposto à dexametasona *in útero*. Apenas esses dados serão aqui transpostos.

A amostra foi constituída por 57 crianças e adolescentes suecas e italianas com HCSR (idades entre os sete e os 17 anos, taxa de participação de 81%). Destas, 13 (oito do sexo feminino, idade média $11,1 \pm 3,5$ anos; e cinco do sexo masculino, idade média $11,5 \pm 0,9$ anos) foram tratadas durante o período gestacional com dexametasona (fetos do sexo feminino durante toda a gestação, e fetos do sexo masculino apenas no 1º trimestre). Todos os participantes encontravam-se sob terapêutica com hidrocortisona.

A avaliação de problemas emocionais e de comportamento, ansiedade social, temperamento e competência escolar foi feita recorrendo a questionários *standard* preenchidos tanto pelos pais como pelas crianças/ adolescentes.

No questionário CBCL, preenchido pelos pais, constatou-se que o grupo de crianças expostas, quando comparado com o grupo com HCSR sem tratamento pré-natal, pontuou mais alto na subescala *Withdrawn/Depressed* ($p=0,014$). No mesmo parâmetro, observou-se uma interação entre a exposição à dexametasona e o sexo ($p=0,014$), que não foi confirmada, nem para indivíduos do sexo feminino nem para os do sexo masculino, na análise separada *post hoc* ($p=0,266$ e $p=0,210$, respetivamente). A análise da subescala *Social problems* do mesmo questionário identificou que rapazes com HCSR expostos à dexametasona ($n=5$) apresentavam mais problemas sociais quando comparados com os rapazes com HCSR não tratados no período pré-natal ($n=22$) ($p=0,003$).

Na avaliação da ansiedade social por três itens da escala SPAI-C-P (preenchida pelos pais), não se encontraram diferenças entre os grupos.

Nos questionários preenchidos, não se registaram diferenças ($p>0,05$) entre grupos no que concerne ao temperamento (EAS), ansiedade social (SASC-R) ou competência escolar (*Self-Perception Profile for Children*).

A análise deste estudo observacional sugere, portanto, uma correlação positiva entre a exposição à dexametasona na gestação e problemas comportamentais e emocionais de crianças e

adolescentes com HCSR, particularmente em rapazes. Os resultados carecem, no entanto, de confirmação por estudos com um maior poder estatístico.

3.18. Van't Westeinde *et al.* (2020) (48)

O recrutamento de participantes para este estudo foi feito a partir dos trabalhos de investigação de Wallensteen *et al.* 2016 e Karlsson *et al.* 2017 (40,41).

A amostra foi constituída por 37 indivíduos (21 do sexo feminino) com HCSR não tratados no período pré-natal (“HCSR-NODEX”) e oito (dois do sexo feminino) tratados no período pré-natal com dexametasona (“HCSR-DEX”). Todos os participantes tinham idades entre os 16 e os 33 anos (média $21,7 \pm 4$ anos), no entanto, os oito indivíduos expostos à dexametasona tinham em média mais três anos do que o grupo controlo.

Os autores deste estudo pretenderam analisar a estrutura da matéria cinzenta e a microestrutura da matéria branca cerebral e qual o impacto das possíveis alterações na memória de trabalho visio-espacial.

Com relevância para o objetivo desta tese destacam-se os seguintes resultados: o grupo “HCSR-DEX” apresentou uma redução bilateral da área de superfície do córtex pericalcarino, uma diminuição de volume do córtex pericalcarino esquerdo e do parietal superior direito face ao grupo “HCSR-NODEX”. Porém, entre estes grupos não se encontraram diferenças na microestrutura da matéria branca. A relação entre estas alterações e a memória de trabalho visio-espacial não foi avaliada neste subgrupo.

3.19. Karlsson *et al.* (2020) (49)

Este estudo piloto investigou, a metilação do DNA e a sua possível relação com o fenótipo e genótipo de indivíduos com HCSR. Foi ainda estudada a associação entre as alterações da metilação e a homeostase da glucose, perfil lipídico e função cognitiva. Para análise do pretendido, isolou-se o DNA de células T CD4+ a partir de uma amostra de sangue periférico.

Participaram 28 indivíduos (12 do sexo feminino) com HCSR não expostos à dexametasona *in útero* e 11 indivíduos (sete do sexo feminino) com HCSR, tratados no período pré-natal com dexametasona. No momento de realização do estudo, o grupo exposto à terapêutica pré-natal tinha uma idade média de $19,1 \pm 6,0$ anos e o grupo não exposto $18,5 \pm 6,5$ anos. Todos os participantes encontravam-se no momento do estudo sob terapêutica com hidrocortisona, sem variação significativa da dose média entre grupos, $p > 0,05$.

Tendo em consideração o tema desta tese destacam-se em seguida apenas os resultados apresentados no estudo referentes ao grupo tratado com dexametasona durante a gestação.

Na análise diferencial da metilação, analisando o efeito do tratamento pré-natal, não se verificaram alterações significativas nas ilhas CpG alvo de análise. Os autores ressaltam, no entanto, o tamanho reduzido da amostra, devendo por isso o estudo ser considerado exploratório nesta matéria.

3.20. Wallenstein *et al.* (2020) (50)

Este estudo retrospectivo procurou esclarecer quais os efeitos da exposição à dexametasona durante o 1º trimestre de gestação, no metabolismo de indivíduos sem HCSR.

Participaram 40 indivíduos (18 do sexo feminino), com idades compreendidas entre os quatro e os 26 anos (71% das crianças nascidas entre 1984 e 2010 expostas à dexametasona *in útero* sem HCSR). Estes foram expostos a uma dose materna de dexametasona de 20 µg/ kg/dia a partir da 6ª semana de gestação com uma duração média de seis semanas. Não houve diferenças significativas na duração terapêutica entre fetos do sexo feminino e do sexo masculino.

Através da colheita de uma amostra de sangue periférico em jejum foi avaliado o hemograma, função renal, homeostase da glucose e perfil lipídico sérico.

Na análise entre o grupo exposto e o não exposto, não se verificaram alterações significativas na contagem sanguínea. No entanto, quando o fator idade foi tido em consideração, verificou-se que o grupo exposto com < 16 anos apresentava elevação da contagem leucocitária.

Na avaliação da homeostase da glucose, não se registaram diferenças entre grupos nos seguintes parâmetros: níveis de glucose, hemoglobina glicada A1c (HbA1c), péptido C, resistência à insulina (avaliado pelo *homeostatic model assessment for insulin resistance*, HOMA-IR) e valores de insulina. Na avaliação da função das células beta através do *homeostatic model assessment for beta-cell function* (HOMA-β), verificou-se que o grupo exposto apresentava valores significativamente mais baixos (p=0,049), que após análise mais detalhada, persistiram apenas nos participantes do sexo feminino (p=0,024). Ainda, quando comparados os indivíduos com > 16 anos com os com < 16 anos, observou-se que os com < 16 anos expostos à dexametasona apresentavam níveis mais elevados (mas dentro dos parâmetros da normalidade) de glucose (p=0,001) e que os indivíduos do sexo feminino da mesma faixa etária apresentavam os valores mais baixos de HOMA-β.

No grupo com > 16 anos não se registaram diferenças no metabolismo da glucose nem na contagem sanguínea.

Os parâmetros utilizados na avaliação da função renal não evidenciaram diferenças entre o grupo exposto e o não exposto, exceto, quando feita a análise integrando a variante idade: indivíduos expostos à terapêutica com < 16 anos apresentaram uma concentração de potássio plasmático mais elevada (p=0,025).

No que concerne ao perfil lipídico, não se observaram diferenças estatisticamente relevantes quando comparado o grupo exposto com o não exposto. Porém, os indivíduos com > 16 anos expostos apresentaram valores mais elevados de colesterol total ($p=0,003$) e colesterol de lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*, LDL) ($p=0,009$).

Os autores concluem, portanto, que a exposição à dexametasona durante o 1º trimestre tem um impacto significativo em alguns dos parâmetros de avaliação da função renal e da homeostase da glucose bem como no perfil lipídico. Evidenciou-se também uma possível relação desta terapêutica com o sexo e um impacto diferencial na idade.

3.21. Van't Westeinde *et al.* (2020) (51)

Neste estudo sueco, investigou-se se a exposição à dexametasona no 1º trimestre de gestação estava relacionada com alterações da estrutura cerebral e qual a possível relação destas com a metilação do DNA, humor e funções cognitivas. Para tal, os participantes foram submetidos a uma ressonância magnética (RM) num scanner 3T e completaram os mesmos testes neuropsicológicos utilizados por Karlsson *et al.* em 2018 (43).

Os 19 participantes sem HCSR que integraram este estudo (nove do sexo feminino) foram selecionados através do estudo PREDEX, tendo sido submetidos à terapêutica desde a 5ª - 9ª semana de gestação até à 10ª - 22ª semana (duração média de seis semanas; entre 1,5 e 14 semanas). Todos tinham idades entre os 16,3 e os 26,4 anos (média $20,7 \pm 2,6$ anos) e não existiram diferenças estatisticamente significativas entre o grupo exposto e o de controlo no que concerne a anomalias estruturais cerebrais. De referir que amostra deste estudo foi composta pelos mesmos indivíduos do estudo de Karlsson *et al.* (2018) (43) excetuando quatro participantes do grupo exposto que foram excluídos ou recusaram realizar a RM.

Na avaliação do volume cerebral total não se constataram diferenças entre os grupos, porém, os participantes expostos à dexametasona apresentaram aumento do volume bilateral da amígdala (esquerda 8,31% maior ($p=0,012$); direita 9,06% maior ($p=0,008$)), sem interação com o sexo.

Na avaliação do volume, área de superfície e espessura do córtex neocortical, o grupo exposto apresentou, sem interação com o sexo, um aumento da área de superfície ($p<0,001$) e do volume ($p<0,001$) do giro superior frontal esquerdo. Não se observaram diferenças (nem interação com o sexo) no volume da matéria cinzenta.

A microestrutura da matéria branca do grupo exposto, face ao grupo controlo, apresentava um aumento generalizado da difusividade anterior (fascículo fronto-occipital inferior direito, radiação talâmica anterior esquerda e fascículo longitudinal superior e inferior direito), média (fascículo longitudinal superior bilateral, trato corticoespinhal bilateral e corpo caloso) e radial (radiação talâmica anterior esquerda, trato corticoespinhal esquerdo, fascículo longitudinal superior e cíngulum direito). Quando integrada e analisada a variável sexo, verificou-se que os

indivíduos expostos do sexo masculino apresentavam um aumento da difusividade anterior e as do sexo feminino uma anisotropia fracionada reduzida.

Quanto à associação com a metilação génica, não se verificou qualquer relação com a estrutura da matéria cinzenta tanto no grupo exposto como na junção de todos os participantes. No entanto, apenas no grupo exposto constatou-se que o aumento da difusividade média da microestrutura branca estava associado ao aumento da metilação da região promotora FKBP5 ($p=0,003$). Esta diferença não foi constatada quando todos os participantes foram incluídos.

No que concerne ao desempenho cognitivo e ao humor (sintomas auto reportados de ansiedade e depressão), não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa entre grupos nem interação com a covariante sexo.

Assim, é sugerido por este estudo que a exposição pré-natal à dexametasona tem um impacto significativo na microestrutura da matéria cerebral branca (condicionada por possíveis alterações epigenéticas da terapêutica) e em áreas cerebrais particulares, nomeadamente, na amígdala e no giro superior frontal esquerdo. Apesar de no artigo analisado não ser estabelecida uma correlação clínica, serão necessários mais estudos com métodos mais sensíveis para o esclarecimento destes achados.

3.22. Van't Westeinde *et al.* (2020) (52)

Dando continuidade ao estudo anterior (51), os autores, utilizando os mesmos critérios de seleção da amostra (indivíduos sem HCSR expostos à dexametasona no 1º trimestre), pretenderam avaliar a atividade funcional cerebral durante a realização de tarefas envolvendo o recrutamento da memória de trabalho verbal e visio-espacial. Para tal, os participantes foram submetidos a uma RM num scanner 3T. Para cada item analisado foram realizados, no máximo, três ensaios, experimental, de controlo, sonda/sem sonda (“*probe, no probe*”), comparando a precisão e tempo de reação (TR) entre os grupos.

Participaram, neste estudo, 18 indivíduos (oito do sexo feminino) com idade média de $20,78 \pm 2,67$ anos. Detalhes relativos à duração terapêutica encontram-se descritos no estudo prévio do mesmo autor (51).

Concluiu-se que todos os participantes (grupo exposto e grupo de controlo) tiveram melhor desempenho (melhores e mais rápidos resultados) na tarefa envolvendo memória visio-espacial (precisão média $44,25 \pm 2,73$; TR médio $912,37 \pm 176,62$ ms) do que a verbal (precisão média $43,5 \pm 3,21$; TR médio $1160,11 \pm 219,97$ ms). O ensaio experimental teve resultados menos precisos e com TR mais longos em ambas as tarefas ($p<0,001$).

Na avaliação da memória de trabalho verbal, combinando os resultados do ensaio experimental e do ensaio de controlo, o grupo exposto apresentou resultados com menor precisão ($42,39 \pm 4,22$

vs. $44,08 \pm 2,54$, $p=0,041$). Tal não se verificou quando a análise dos dois ensaios foi feita separadamente. No ensaio experimental, o grupo exposto apresentou, com significância estatística, um menor TR ($1295,47 \pm 212,29$ ms vs. $1460,49 \pm 273,21$ ms, $p=0,044$). No que concerne à eficiência (precisão relativa ao tempo de reação) não se constataram diferenças entre grupos nesta tarefa.

A avaliação da memória de trabalho visio-espacial não evidenciou nenhuma diferença entre grupos nem nenhuma interação com a covariante sexo.

Durante a realização das tarefas pretendidas, foram também observadas as redes neuronais cerebrais envolvidas. Todos os participantes evidenciaram um padrão de atividade já conhecido e estabelecido na literatura, sem diferenças significativas entre os grupos, tanto na memória de trabalho verbal como na visio-espacial. Não foi encontrada qualquer interação com o sexo.

Através de modelos de regressão linear, os autores exploraram ainda a possibilidade de uma correlação entre as alterações do volume e área de superfície do giro frontal esquerdo superior (encontrada no seu estudo anterior (51)) e a performance em tarefas envolvendo memória de trabalho verbal e visio-espacial. Não foi, contudo, estabelecida qualquer associação (em nenhum dos ensaios) e também não se encontrou uma relação entre estas alterações cerebrais e as fases de codificação e descodificação das tarefas.

Deste modo, foi evidenciado pelo artigo uma possível interação favorável da exposição à dexametasona no período pré-natal na atividade cerebral (o grupo exposto apresentou um TR menor na tarefa que avalia a memória de trabalho verbal no ensaio experimental). A atividade funcional cerebral foi semelhante entre os grupos nas tarefas realizadas, estando por demonstrar a associação entre as alterações cerebrais encontradas e a performance cognitiva.

3.23. Karlsson *et al.* (2022) (53)

De forma a avaliar qual a influência da terapêutica pré-natal associada à HCSR na pressão arterial (PA) ambulatória, os autores selecionaram, do estudo PREDEX, 33 indivíduos sem HCSR, 16 do sexo feminino, expostos à dexametasona durante o 1º trimestre de gestação. Os participantes tinham idades compreendidas entre os cinco e os 26 anos (média 15,7 anos; mediana 17,7 anos).

Foi feita a análise dos seguintes parâmetros em ambulatório: média da PA sistólica noturna e diurna em 24 horas, PA diastólica, PA média e frequência cardíaca.

Na interpretação dos resultados o grupo exposto foi subdividido em indivíduos com > 18 anos ($n=14$; sexo feminino: $n=7$) e indivíduos com ≤ 18 anos ($n=19$; sexo feminino: $n=9$). Quando os resultados destes foram comparados aos grupos controlos respetivos, os autores não encontraram nenhuma diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros analisados.

3.24. Messina *et al.* (2022) (54)

Neste estudo, que procurou averiguar o impacto da exposição à dexametasona no 1º trimestre gestacional na conectividade funcional em repouso de todo o cérebro e em particular da amígdala, hipocampo e giro frontal superior, participaram 18 indivíduos sem HCSR (oito do sexo feminino) com idades entre os 16,3 e os 26,4 anos (idade média: 20,4 anos). Todos os participantes, selecionados do estudo PREDEX, foram submetidos a uma RM num scanner 3T e, em dias separados, completaram testes neuropsicológicos.

Na avaliação neuropsicológica, não se identificaram, entre os grupos, diferenças comportamentais (escalas HADS, LSAS e AQ10) ou cognitivas (escalas B-DEFS-SF, WAIS, WMS e *Stroop interference test*).

Dos 60 componentes de redes neuronais em repouso previamente estabelecidos na literatura em indivíduos saudáveis, 27 estavam presentes no grupo exposto e 32 no grupo controlo. Por análise de regressão dupla, não foram identificadas, entre os grupos, diferenças estatisticamente significativas na conectividade funcional em repouso das redes neuronais analisadas.

De forma semelhante, também não foram registadas diferenças entre a conectividade funcional em repouso de todo o cérebro e das três áreas selecionadas (amígdala, hipocampo e giro frontal superior) comparando os indivíduos expostos aos do grupo de controlo.

Com este estudo, não se encontrou, portanto, qualquer impacto negativo da exposição à dexametasona na conectividade funcional nas regiões analisadas.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Forest <i>et al.</i> (1989) (32)	França	37 crianças com duração variável de exposição à dexametasona na gestação. Idade: 6 meses - 8,5 anos	<i>Outcomes</i> da gravidez; Diagnóstico pré-natal; Monitorização materna e hormonal; <i>Follow-up</i> pós-natal do crescimento (altura, peso, perímetro cefálico); Desenvolvimento psicológico; Performance escolar.	Com relevância para o tema desta tese: não se encontraram alterações no crescimento, desenvolvimento psicológico ou na performance escolar das crianças expostas à dexametasona.
Trautman <i>et al.</i> (1995) (33)	EUA	26 crianças expostas à dexametasona: 2 do sexo feminino com HCSR expostas até à 33 ^a e 41 ^a semana de gestação, nas restantes a terapêutica foi interrompida até à 24 ^a semana gestacional. Grupo de controlo: 14 crianças com risco de HCSR não expostas à dexametasona in útero. 1 com HCSR. Idade média total (n=40): 2,5 ± 1,3 anos	Desenvolvimento cognitivo e comportamental; Problemas comportamentais; Temperamento.	Crianças expostas à terapêutica foram consideradas pelos pais como mais tímidas, mais emocionais e menos sociáveis. As com 2-3 anos tiveram maior pontuação nas escalas de internalização e de problemas totais e uma tendência de uma pontuação mais elevada no parâmetro “ <i>Avoidance</i> ”. Não foi encontrado nenhum efeito negativo da exposição à dexametasona no desenvolvimento cognitivo.
Lajic <i>et al.</i> (1998) (25)	Suécia	37 gestações expostas à dexametasona durante o 1 ^o T. 7 fetos do sexo feminino tratadas até termo (6 com HCSR).	Diagnóstico pré-natal; Monitorização materna; <i>Follow-up</i> pós-natal do peso altura e perímetro cefálico; Efeitos adversos na infância.	No seguimento longitudinal pós-natal (aos 3 meses, 1 ano e 4 anos), da altura, peso e perímetro cefálico não se encontram diferenças entre o grupo de crianças sem HCSR expostas à dexametasona nem entre o grupo de crianças com HCSR face ao grupo controlo.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Meyer-Bahlburg <i>et al.</i> (2004) (34)	EUA	174 crianças (105 sexo feminino) expostas à dexametasona. 48 (31 do sexo feminino) com HCSR. Grupo controlo: 313 crianças não expostas à dexametasona, 195 (100 do sexo feminino) com HCSR. Idade média dos participantes: 5,55 ± 3,46 anos	Função cognitiva; Função motora.	Não se observou um efeito negativo da exposição à dexametasona no desenvolvimento cognitivo e motor das crianças expostas.
Hirvikoski <i>et al.</i> (2007) (35)	Suécia	26 crianças expostas à dexametasona: 4 do sexo feminino com HCSR tratadas até termo, restantes (sexo masculino e/ou sem HCSR) apenas durante o 1ºT. Idade média: 10,95 ± 2,33 anos Grupo controlo: 35 crianças (20 do sexo feminino) saudáveis não expostas à dexametasona.	Funções neuropsicológicas; Desempenho escolar; Ansiedade social	Crianças sem HCSR expostas à terapêutica no 1ºT de gestação, apresentaram pior prestação na avaliação da memória de trabalho verbal, pior auto percepção do desempenho escolar e níveis mais altos de ansiedade social auto percebida. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na inteligência psicométrica, lateralidade manual, memória imediata e a longo prazo, inibição de impulsos, velocidade de processamento e desempenho escolar avaliado pelos pais quando foi considerado o QI da criança.
Hirvikoski <i>et al.</i> (2008) (36)	Suécia	A mesma que Hirvikoski <i>et al.</i> (2007).	Problemas comportamentais/ psicopatologia; Perfil de competência/ função adaptativa; Temperamento	Sem diferenças entre grupos na avaliação de “problemas comportamentais/psicopatologia” e no “perfil de competência/ função adaptativa”. Pais de crianças expostas à dexametasona descreveram-nas como mais sociáveis face ao grupo controlo (sem diferença estatística quando comparados os grupos crianças com HCSR, crianças sem HCSR e o grupo de controlo).

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Hirvikoski <i>et al.</i> (2011) (37)	Suécia	A mesma que Hirvikoski <i>et al.</i> (2007).	Comportamento associado ao género	Crianças sem HCSR do sexo masculino, expostas à dexametasona no 1ºT da gravidez, apresentam mais comportamentos neutros assim como uma tendência para comportamentos tipicamente menos masculinos comparativamente ao grupo controlo. Não se verificaram diferenças entre os grupos de indivíduos do sexo feminino (tratadas durante o 1ºT Vs. grupo controlo).
Meyer-Bahlburg <i>et al.</i> (2012) (38)	EUA	<p>Estudo 1: 67 crianças expostas à dexametasona. 8 expostas à terapêutica durante toda a gestação- fetos do sexo feminino com HCSR.</p> <p>Grupo controlo: 73 crianças não expostas à dexametasona. 26 com HCSR (15 do sexo feminino); 47 sem HCSR (31 do sexo feminino).</p> <p>Idade dos participantes: 5 - 12 anos</p> <p>Estudo 2: 7 adolescentes e adultos expostos à dexametasona (1 do sexo feminino exposta durante toda gestação).</p> <p>Grupo controlo: 13 indivíduos com HCSR (4 sexo feminino) não expostos à terapêutica.</p> <p>Idade dos participantes: 11- 24 anos</p>	Função cognitiva: processamento de informação e avaliação da memória e aprendizagem.	Não se constatou nenhuma diferença estatisticamente significativa na maioria dos parâmetros avaliados entre os grupos. Foi observado um possível efeito negativo da exposição à dexametasona a longo prazo, mas não a curto prazo, no processamento de informação das raparigas com HCSR.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Maryniak <i>et al.</i> 2014 (39)	Polónia	<p>17 raparigas expostas à dexametasona <i>in útero</i>, 9 com HCSR. 10 tratadas até termo (8 com HCSR e 2 não afetadas), restantes expostas durante o 1ºT.</p> <p>Grupo controlo: 16 raparigas com HCSR não tratadas no período pré-natal.</p> <p>Idade dos participantes: 6,7 - 23 anos</p>	Funções cognitivas, sociais e emocionais.	<p>Verificou-se uma tendência de melhores resultados nas raparigas expostas à terapêutica (com e sem HCSR) face ao grupo não exposto, em todos os parâmetros analisados, com significância estatística no parâmetro <i>Vocabulary</i> e no teste de <i>Stroop</i>. Excecutando os testes de memória e aprendizagem verbal, o grupo “afetada por HCSR tratada” apresentou uma tendência de melhores resultados, sendo o grupo com pontuação mais alta no teste de Wescher.</p> <p>Raparigas com HCSR não tratadas <i>in útero</i> com dexametasona apresentaram mais interesses masculinos face às tratadas (com e sem HCSR) e uma maior incidência de sintomas psicopatológicos.</p>
Wallenstein <i>et al.</i> (2016) (40)	Suécia	<p>34 indivíduos sem HCSR (16 sexo feminino) expostos à dexametasona durante o 1ºT de gestação.</p> <p>Grupo controlo: 66 (36 sexo feminino) indivíduos população sueca.</p> <p>Idade média dos participantes: 10,5 ± 2,6 anos</p>	Função cognitiva; Desempenho escolar	<p>Face aos indivíduos do sexo feminino do grupo controlo, raparigas sem HCSR expostas à dexametasona apresentaram valores de inteligência verbal e não verbal mais baixos, pior desempenho em tarefas de memória de trabalho verbal e viso espacial e uma tendência de pior performance na velocidade de processamento não verbal. Não se encontraram diferenças entre os participantes do sexo masculino.</p> <p>Não se verificou um impacto negativo na memória a longo prazo, lateralidade manual, velocidade de processamento ou inibição de impulsos nem diferenças entre os grupos na autoavaliação e na avaliação pelos pais da performance escolar.</p>

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Karlsson <i>et al.</i> (2017) (41)	Suécia	46 indivíduos com HCSR, 26 do sexo feminino. Destes, 9 foram expostos à dexametasona, 4 do sexo feminino tratados até termo. Grupo controlo: 58 indivíduos da população geral. Idade dos participantes: 16-33 anos	Inteligência psicométrica; Função executiva; Aprendizagem e memória a longo prazo.	Indivíduos do sexo masculino expostos à dexametasona apresentaram, em todos os parâmetros, resultados semelhantes aos indivíduos do sexo masculino com HCSR não sujeitos à terapêutica. Indivíduos do sexo feminino com HCSR, expostos à terapêutica durante toda a gestação, apresentaram piores resultados em quase todos os parâmetros quando comparados ao grupo do mesmo sexo com HCSR não exposto à dexametasona.
Wallensteen <i>et al.</i> (2018) (42)	Suécia	34 crianças e adolescentes (15 do sexo feminino) sem HCSR expostos à dexametasona durante o 1ºT. Grupo controlo: 67 indivíduos (36 sexo feminino) da população sueca. Idade dos participantes: 7 - 17 anos	Função adaptativa e Problemas emocionais; Ansiedade social e Temperamento.	Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos nos parâmetros avaliados.
Karlsson <i>et al.</i> (2018) (43)	Suécia	23 indivíduos adultos (12 sexo feminino) sem HCSR expostos à dexametasona durante o 1ºT da gestação. 17 (9 do sexo feminino) avaliados na infância. Grupo controlo: 58 indivíduos (31 sexo feminino) da população sueca. Idade dos participantes: 16-33 anos	Funções neuropsicológicas; Psicopatologia; Presença de traços associados ao espectro de autismo	Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na avaliação da habilidade intelectual geral, funções executivas, aprendizagem e memória, presença de traços associados ao espectro de autismo e psicopatologia (ansiedade e depressão). Face à infância verificou-se uma melhoria significativa da memória de trabalho verbal e do controlo de impulsos (<i>Digit Span</i> e <i>Stroop interference</i> , respetivamente).

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Karlsson <i>et al.</i> (2018) (44)	Suécia	29 indivíduos sem HCSR (12 sexo feminino) expostos à dexametasona no 1ºT de gravidez. Idade média: 16,4 ± 5,9 anos. Grupo controlo: 37 indivíduos da população geral (18 sexo feminino).	Metilação do DNA genómico; associação com alterações cognitivas.	Verificaram-se diferenças substanciais na metilação do DNA de indivíduos expostos à dexametasona <i>in útero</i> . Algumas apresentaram interação com o sexo. As alterações na metilação encontradas localizam-se em zonas responsáveis pela função imune e inflamatória, mas também em locais responsáveis pela manutenção da metilação e esteroidogénese. A metilação dos genes BDNF, FKBP5 e NR3C1 foi associada à performance cognitiva em várias subescalas do teste WAIS.
Messina <i>et al.</i> (2020) (45)	Suécia	32 crianças e adolescentes (17 sexo feminino) com HCSR não tratadas <i>in útero</i> . 11 crianças e adolescentes com HCSR expostas à dexametasona: 6 do sexo feminino tratadas até termo e 5 do sexo masculino durante o 1ºT de gestação. Grupo controlo do grupo exposto: 21 crianças com HCSR, 11 do sexo feminino, não tratados <i>in útero</i> . Idade dos participantes: 7-17 anos	Competências cognitivas: habilidade intelectual geral; funções executivas; aprendizagem e memória.	Raparigas com HCSR expostas à terapêutica apresentaram piores resultados no parâmetro que avalia a inteligência verbal, mas dentro de valores da normalidade. Rapazes com HCSR expostos à dexametasona apresentaram valores dentro da normalidade e equiparáveis ao grupo de rapazes com HCSR não expostos.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Riveline <i>et al.</i> (2020) (46)	França	16 indivíduos sem HCSR, 9 do sexo feminino, expostos à dexametasona durante o 1ºT. Idade média: 24,6±4,2 anos Grupo controlo: 15 indivíduos, 8 do sexo feminino, da população geral.	Sensibilidade à insulina; Secreção de insulina; Secreção de glucagon.	O grupo exposto apresentou valores de insulinemia basal mais elevados, uma redução de 17% durante infusão graduada de glucose IV e de 22% na prova de estimulação com arginina na taxa de secreção de insulina e ainda concentrações de glucagon mais elevadas. O índice insulinogénico foi semelhante em ambos os grupos.
Messina <i>et al.</i> (2020) (47)	Suécia e Itália	44 crianças e adolescentes (22 do sexo feminino) com HCSR não tratadas <i>in útero</i> . 13 crianças e adolescentes com HCSR exposta à dexametasona. 8 do sexo feminino tratadas até termo e 5 do sexo masculino durante o 1ºT. Grupo controlo: 72 indivíduos (38 sexo feminino) da população geral. Idade dos participantes: 7-17 anos	Problemas emocionais e de comportamento; Ansiedade social; Temperamento e Competência escolar	Os questionários preenchidos pelos pais, evidenciaram que crianças com HCSR expostas à terapêutica apresentavam mais problemas de abstinência e depressão do que crianças com HCSR não tratados no período pré-natal. Nos rapazes com HCSR expostos à dexametasona registaram-se mais problemas sociais. Nos questionários preenchidos pelas crianças/ adolescentes não se encontrou qualquer diferença entre grupos nos parâmetros avaliados.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Van't Westeinde <i>et al.</i> (2020) (48)	Suécia	37 indivíduos com HCSR (21 sexo feminino), não expostos à dexametasona <i>in útero</i> . 8 indivíduos com HCSR expostos à dexametasona: 2 do sexo feminino tratados até termo, 6 do sexo masculino expostos durante o 1ºT de gestação. Idade média: 21,7 ± 4 anos Grupo controlo: 43 indivíduos da população geral (26 sexo feminino).	Estrutura da matéria cinzenta cerebral; Microestrutura da matéria branca cerebral; Relação com alterações na memória de trabalho.	Nos indivíduos expostos observou-se uma redução bilateral da área da superfície do córtex pericalcarino, do volume do córtex pericalcarino esquerdo e do parietal superior direito, comparativamente ao grupo com HCSR não tratado no período pré-natal. Não se encontraram diferenças na microestrutura da matéria branca.
Karlsson <i>et al.</i> (2020) (49)	Suécia	28 indivíduos com HCSR (12 do sexo feminino) não expostos à dexametasona <i>in útero</i> . 11 indivíduos com HCSR expostos à dexametasona: 7 sexo do feminino tratados até termo e 4 do sexo masculino durante o 1ºT. Idade média: 19,1, ± 6,0 anos. Grupo controlo: 37 indivíduos população geral (18 sexo feminino).	Metilação do DNA genómico; Relação com severidade da doença, cognição e metabolismo	Não foi encontrada uma relação entre a metilação do DNA e o tratamento pré-natal com dexametasona.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Wallenstein <i>et al.</i> (2020) (50)	Suécia	40 indivíduos sem HCSR, 18 sexo feminino, expostos à dexametasona durante 1º T. Grupo controlo: 75 indivíduos, 35 sexo feminino, da população sueca. Idade dos participantes: 4,5–26,6 anos	Hemograma; Função renal; Homeostase da glucose; Perfil lipídico sérico.	O grupo exposto com < 16 anos apresentou níveis mais elevados de leucócitos, de glucose e de potássio plasmático. A maior diminuição da função das células beta pancreáticas observou-se nos indivíduos do sexo feminino com <16 anos expostos à dexametasona. Indivíduos expostos com > 16 anos tinham valores mais elevados de colesterol total e colesterol LDL.
Van't Westeinde <i>et al.</i> (2020) (51)	Suécia	19 indivíduos sem HCSR (9 sexo feminino) expostos à dexametasona durante o 1ºT. Idade média: 20,7 ± 2,6 anos Grupo controlo: 43 indivíduos (26 sexo feminino) da população sueca.	Alterações na estrutura cerebral; associação com a metilação do DNA, humor e habilidades cognitivas	Indivíduos sem HCSR expostos à dexametasona apresentaram aumento do volume bilateral da amígdala, aumento do volume e da área superficial do giro frontal superior esquerdo e diversas alterações na microestrutura da substância branca. A difusão média da microestrutura da substância branca correlaciona-se com o aumento de metilação da região promotora do gene FKBP5 apenas no grupo exposto. Não se verificaram diferenças na cognição e humor entre os grupos nem relação entre a estrutura cerebral e cognição.
Van't Westeinde <i>et al.</i> (2020) (52)	Suécia	18 indivíduos sem HCSR (8 sexo feminino) expostos à dexametasona no 1ºT de gestação. Idade média: 20,78 ± 2,67 anos Grupo de controlo: 40 indivíduos (24 sexo feminino) da população sueca.	Atividade funcional cerebral durante a realização de tarefas de memória de trabalho visio-espacial e verbal.	Na tarefa de memória de trabalho verbal, o grupo exposto apresentou uma menor precisão nos resultados combinados do ensaio experimental e de controlo, mas um tempo de reação mais rápido no ensaio experimental. Não se verificaram diferenças na eficácia entre os grupos. Na avaliação da memória de trabalho visio espacial não se encontraram diferenças entre os grupos. Não se constatou uma correlação entre alterações da estrutura cerebral, previamente encontrada, e a performance nas tarefas estudadas.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos (continuação)

Autor (Ano)	País	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Karlsson <i>et al.</i> (2022) (53)	Suécia	33 indivíduos sem HCSR (16 sexo feminino) expostos à dexametasona no 1ºT da gravidez. Idade entre os 5,1 e os 26,3 anos. < 18 anos: n= 19 Grupo controlo: 54 indivíduos normotensos (28 sexo feminino). >18 anos: n=27.	Média da PA sistólica noturna e diurna em 24 horas; PA diastólica; PA média; frequência cardíaca.	Não se encontraram diferenças estatísticas entre o grupo exposto e o grupo controlo em nenhum dos parâmetros analisados.
Messina <i>et al.</i> (2022) (54)	Suécia	18 indivíduos sem HCSR (8 sexo feminino) expostos à dexametasona no 1ºT de gestação. Grupo controlo: 38 indivíduos (24 sexo feminino). Idade dos participantes: 16-26 anos	Conectividade funcional cerebral em repouso de toda a região cerebral e em 3 regiões particulares amígdala, hipocampo e giro frontal superior	Não se verificaram diferenças entre os grupos no parâmetro avaliado. Adicionalmente, a nível cognitivo e comportamental também não se verificaram diferenças entre os participantes.

Abreviaturas: 1º T – Primeiro trimestre; EUA – Estados Unidos da América; HCSR – Hiperplasia Congênita da Suprarrenal; PA – Pressão arterial; QI – Quociente de inteligência; WAIS – *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

4. Discussão

A terapêutica pré-natal com dexametasona para a prevenção da virilização de fetos do sexo feminino com HCSR clássica foi proposta em 1984 (14). Quatro décadas depois, ainda persistem dúvidas sobre a sua segurança, sobretudo a longo prazo (21,22). A sua utilização é ainda considerada experimental e diversas equipas, maioritariamente sedeadas na Suécia, têm explorado o seu impacto no desenvolvimento humano (30).

A abordagem terapêutica durante o período gestacional não é uma prática comum em Medicina. Para além de ser utilizada no contexto da HCSR, a dexametasona, e também a betametasona, são administradas a partir da 24^a semana gestacional em gestantes em risco de parto pré-termo para promoção da maturação fetal (55,56). Desta forma, o seguimento de indivíduos expostos a esta terapêutica pode complementar a informação sobre o impacto a longo prazo da exposição pré-natal a glucocorticoides.

Esta dissertação teve como objetivo rever qual a segurança e o impacto a longo prazo da exposição à dexametasona no período intrauterino no desenvolvimento psicológico e multiorgânico dos indivíduos expostos, com e sem HCSR.

4.1. Impacto comportamental, emocional e psicopatológico

A exposição a glucocorticoides no período pré-natal pode alterar a sensibilidade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, dificultando a adaptação a eventos *stressores* na vida adulta (17,19). Estudos em animais alertam que a exposição à dexametasona induz na descendência alterações comportamentais, nomeadamente, sintomatologia semelhante à observada na depressão (57,58). De notar que o efeito observado no comportamento subsiste na segunda geração (58). Em humanos, a utilização de betametasona em gestantes em risco de parto pré-termo, foi associada a um maior risco de distúrbios do comportamento e do neurodesenvolvimento na infância e adolescência e também a um aumento da prevalência de sintomatologia psicopatológica (59,60).

Apesar do supracitado, no contexto da HCSR, a utilização pré-natal de dexametasona apresenta resultados inconclusivos. Uns estudos não encontram um impacto significativo da terapêutica no desenvolvimento comportamental e emocional, outros indicam possíveis efeitos no comportamento, especialmente em indivíduos do sexo masculino.

Trautman *et al.* (33) foram os primeiros a evidenciar o possível impacto nocivo da exposição pré-natal a dexametasona no desenvolvimento comportamental e emocional. Através de questionários preenchidos por mães, constataram que crianças entre os seis meses e os 5,5 anos

de idade expostas à dexametasona eram mais tímidas, mais emocionais e menos sociáveis em comparação com crianças não expostas a esta terapêutica.

Os resultados deste estudo piloto (33) não foram corroborados no estudo americano (34) que, utilizando a mesma metodologia, mas uma amostra consideravelmente superior (487 crianças com HCSR, 174 expostas à dexametasona), não detetou qualquer impacto na função cognitiva, comportamental ou no desenvolvimento emocional do grupo exposto. Hirvikoski e colegas (36) também não confirmaram a associação encontrada por Trautmant *et al.* (33), antes pelo contrário, as crianças expostas à terapêutica foram descritas pelos pais como mais sociáveis.

Dois estudos sugeriram ainda que o efeito da exposição à dexametasona no comportamento é influenciado pelo sexo. Hirvikoski *et al.* (37) alertaram que as crianças sem HCSR (n=17) do sexo masculino (n=7), mas não as do sexo feminino, apresentaram mais comportamentos neutros face ao grupo controlo. Um outro estudo (47) observou que, de acordo com questionários preenchidos pelos pais, as crianças e adolescentes com HCSR (n=57) expostas à terapêutica pré-natal (n=13) apresentavam mais problemas relacionados com abstinência e depressão. O efeito da exposição à dexametasona foi particularmente notório nos rapazes (n=5) que, segundo os pais, debatiam-se com mais problemas sociais. No estudo de Hirvikoski *et al.* (37) a aplicação de um novo questionário para análise do comportamento associado ao género dificulta a comparação das conclusões apresentadas. No futuro, os mecanismos biológicos inerentes à interação encontrada (sexo e terapêutica) devem ser explorados. No entanto, devido à possibilidade de determinação do sexo fetal antes da instituição da terapêutica, este possível efeito entre o sexo e a exposição à dexametasona torna-se, atualmente, evitável.

A discrepância dos resultados obtidos e a inconsistência dos mesmos poderá ser explicada por diversos fatores nomeadamente o reduzido tamanho das amostras e o próprio método de avaliação, questionários preenchidos pelos pais, introduz um viés subjetivo. A idade de avaliação das crianças e adolescentes é variável o que também pode influenciar os resultados.

O impacto clínico das alterações relatadas deve ser esclarecido com o recurso a estudos com maior poder estatístico e idealmente com uma avaliação direta das crianças/ adolescentes. Apesar da divergência dos resultados, é reforçada a importância da avaliação psicológica e emocional na gestão de doenças crónicas, como é o caso da HCSR.

4.2. Impacto na função cognitiva

O impacto desta terapêutica na função cognitiva tem sido extensivamente investigado. Na maioria dos estudos incluídos foram utilizados testes neuropsicológicos devidamente validados e ainda questionários para avaliação das competências escolares.

Os dados obtidos surgem maioritariamente de estudos observacionais, evidenciando problemas essencialmente na memória de trabalho. As crianças e adolescentes do sexo feminino, com e sem HCSR, parecem ser as mais afetadas.

Em crianças e adolescentes (idades dos sete aos 17 anos) sem HCSR, expostas à terapêutica de curta duração, identificaram-se défices na memória de trabalho verbal (35,40), memória de trabalho visio-espacial e ainda pontuações mais baixas de inteligência verbal e não verbal (40). Não se verificou nenhum impacto da terapêutica na aprendizagem, memória a longo prazo, lateralidade manual, velocidade de processamento de informação e inibição de impulsos (35,40). Todas as alterações foram encontradas unicamente em indivíduos do sexo feminino e não no sexo masculino.

A memória de trabalho envolve a capacidade de reter e manipular informação por um curto período de tempo, sendo essencial para o processo de aprendizagem, raciocínio e tomada de decisões (61). Em um dos estudos as alterações encontradas foram corroboradas por uma pior autoperceção de desempenho escolar (35), que não foi detetado por Wallensteen *et al.* (40).

Face ao observado, foi sugerido que a exposição à dexametasona durante o 1º trimestre afeta estrutural e/ou funcionalmente áreas cerebrais, nomeadamente o córtex pré-frontal, parietal e estruturas subcorticais envolvidas no processo cognitivo (61,62). Anos mais tarde, foram encontradas diversas alterações na estrutura cerebral (descritas em maior detalhe na subsecção seguinte) de indivíduos adultos sem HCSR (51). No entanto, na idade adulta, apesar de se ter constatado um aprimoramento da memória de trabalho e do controlo de impulsos face à infância, as variações cognitivas entre grupos deixaram de ser significativas (43). Como tal, as alterações da estrutura cerebral observadas parecem constituir um mecanismo de adaptação e não a causa das diferenças na performance cognitiva observadas na infância.

A justificação para a diferença observada entre sexos não é totalmente esclarecida pela literatura disponível. Porém, existe evidência de que o processo cognitivo inerente à memória de trabalho, em adultos, envolve o recrutamento de áreas e redes neuronais diferentes consoante o sexo (63,64). Como indivíduos do sexo feminino ativam preferencialmente áreas como a amígdala, hipocampo e o giro frontal direito, que contêm um maior número de recetores glucocorticoides, tem sido teorizado que podem ser mais influenciáveis pela terapêutica pré-natal (17,64,65). Adicionalmente, foram encontradas diferenças epigenéticas onde se constatou uma interação entre o sexo e terapêutica (44) que poderão também explicar as diferenças reportadas. Novas pesquisas devem procurar esclarecer quais os possíveis mecanismos subjacentes ao prejuízo das funções cognitivas na infância e ainda elucidar quais as causas inerentes à melhoria da performance cognitiva observada na idade adulta.

Os dados reportados por estes estudos são referentes a crianças e adolescentes que na sua maioria frequentavam o ensino básico, pelo que importa manter o seguimento a longo prazo destes indivíduos de forma a apurar qual o possível impacto no futuro desempenho académico.

Os artigos previamente citados alertam para um possível efeito negativo na cognição de crianças e adolescentes do sexo feminino saudáveis expostos à dexametasona apenas durante o 1º trimestre. Contudo, o impacto da terapêutica de longa duração também está documentado.

Meyer-Bahlburg e colegas (38), apesar de não terem encontrado diferenças na maioria dos parâmetros cognitivos testados, verificaram que entre 67 crianças (dos cinco aos 12 anos) expostas à dexametasona apenas em oito raparigas com HCSR tratadas com dexametasona durante toda a gestação, se observou uma lentificação do processamento de informação. Oposto ao previamente descrito (35,40) não foram encontradas alterações nas crianças expostas à terapêutica de curta duração. Os resultados reportados por Meyer-Bahlburg *et al.* (38) foram corroborados nos estudos de Karlsson *et al.* (41) e Messina *et al.* (45). Karlsson *et al.* (41) concluíram que raparigas e mulheres (entre os 16 e os 33 anos) com HCSR tratadas com dexametasona durante toda a gestação apresentavam piores resultados na maioria dos parâmetros cognitivos testados (inteligência psicométrica, função executiva, aprendizagem e memória a longo prazo) quando comparados com indivíduos do mesmo sexo com HCSR não tratados no período pré-natal. Ainda, pontuações mais baixas, porém, dentro da normalidade, de inteligência verbal foram encontradas em raparigas (idades entre os sete e os 17 anos) com HCSR submetidas à terapêutica de longa duração, em comparação com o subgrupo de crianças com HCSR não expostas (45). Os dois últimos estudos (41,45) tinham como objetivo primário a análise cognitiva de indivíduos com HCSR, pelo que, devido às reduzidas amostras de indivíduos expostos à dexametasona no período pré-natal, a qualidade estatística e, conseqüentemente, as conclusões inferidas podem estar comprometidas.

Antagonicamente ao que é especulado sobre esta terapêutica pré-natal, o estudo polaco de Maryniak *et al.* (39) relatou, em geral, uma melhor performance cognitiva nas raparigas com HCSR expostas à dexametasona até termo (média de idades: 12,2 anos) comparativamente a raparigas com HCSR não expostas à terapêutica. Foi ainda destacado que raparigas sem HCSR expostas à dexametasona foram as que apresentaram piores resultados nos parâmetros que avaliam a memória de trabalho verbal e o processamento visual, apesar de valores dentro da normalidade. Estes resultados devem ser interpretados de forma cautelosa uma vez que poucos parâmetros atingiram significância estatística e que a maioria das alterações encontradas manteve-se dentro de parâmetros considerados normais para a idade. Não obstante, foi de novo sugerido o efeito negativo da exposição à dexametasona em raparigas saudáveis. Porém, este tornou-se o primeiro artigo a sugerir um possível benefício a longo prazo da terapêutica pré-natal de longa duração.

Uma meta-análise de Xu *et al.* (2020) (66), que inclui os estudos supramencionados, não encontrou nenhum impacto nas funções cognitivas (nem no comportamento e temperamento) de indivíduos expostos à dexametasona no contexto da HCSR. O anterior destaca a importância da interpretação de resultados em amostras consideradas significativas e da integração de dados, reforçando a necessidade de colaboração multicêntrica.

Apesar de ser das temáticas mais investigadas, diversas questões ficam ainda por esclarecer. Primeiramente, a investigação futura, para além de validar estes resultados em estudos com um maior número de participantes, deve também tentar esclarecer quais os mecanismos biológicos que explicam a diferença encontrada entre sexos. Esta interação, ao ser confirmada, deverá suscitar a pesquisa e aplicação de medidas que visem mitigar o impacto cognitivo, como por exemplo programas educacionais adaptados e de suporte em ambiente escolar.

Importa ainda clarificar se o impacto da dexametasona no período pré-natal está dependente da duração da exposição. Apesar de inicialmente terem sido reportados efeitos negativos apenas secundários à exposição durante o 1º trimestre, estudos mais recentes alertam para possíveis consequências nocivas em indivíduos tratados durante toda a gestação. Tal só poderá ser esclarecido por estudos com maior poder estatístico que requerem a colaboração conjunta de vários centros médicos.

Por último, a maioria dos dados apresentados é referente a indivíduos com idade inferior a 18 anos. Tendo já sido sugerida uma evolução da performance cognitiva de indivíduos expostos à dexametasona com a idade (43), importa continuar o seguimento na idade adulta e realizar avaliações em outras faixas etárias.

Em resumo, os estudos realizados alertam, na sua generalidade, para possíveis efeitos negativos da exposição à dexametasona na cognição tanto de indivíduos saudáveis (35,40) como de indivíduos com HCSR (38,39,41,45). É transversal a todos os dados reportados que o efeito é apenas notório em indivíduos do sexo feminino.

Uma vez que foram encontradas alterações significativas em diversos parâmetros da cognição de crianças e adolescentes, cujo impacto clínico ainda não está totalmente esclarecido, esta informação deverá ser disseminada pela comunidade médica para que eventuais novos consensos possam ser elaborados sobre a utilização desta terapêutica.

4.3. Impacto neuro imagiológico

No período intrauterino, foi demonstrado que a exposição a doses supra-fisiológicas de glucocorticoides reduz a proliferação de células neuronais, altera a diferenciação celular e compromete a neurogénese de determinadas áreas cerebrais, como o hipocampo e a amígdala (17,19,65). Estas alterações, já encontradas em animais expostos a estes fármacos durante a gestação, têm assim o potencial de alterar a estrutura e função cerebral (informação reunida nas revisões de Krontira *et al.* (17) e Zheng *et al.* (65)). Adicionalmente, especula-se que uma das possíveis justificações para as alterações de diversos parâmetros cognitivos encontradas em indivíduos sem HCSR expostos à terapêutica seja a alteração da estrutura e/ou função cerebral.

Em indivíduos adultos com HCSR (idade média: $21,7 \pm 4$ anos), constatou-se que o grupo exposto à dexametasona no período intrauterino (n=8, dois do sexo feminino) apresentava uma redução

bilateral da área de superfície do córtex pericalcarino, do volume do córtex pericalcarino esquerdo e do parietal superior direito, face a indivíduos com HCSR não tratados (48). Porém, a amostra reduzida compromete as conclusões inferidas.

Também em indivíduos sem HCSR (idade média: $20,7 \pm 2,6$ anos), mas expostos à terapêutica, foi relatado um aumento do volume bilateral da amígdala, da área superficial do giro frontal superior e ainda diversas alterações da microestrutura branca (51). Adicionalmente, constatou-se que no grupo exposto, as alterações da microestrutura branca correlacionavam-se com o aumento da metilação da região promotora do gene FKBP5. Neste estudo, é, portanto, sugerido que mesmo a exposição à terapêutica por um curto período (1º trimestre gestacional) tem impacto na estrutura cerebral. Tal é expectável uma vez que a formação da amígdala (~8ª semana de gestação) e a migração de neurónios para o córtex cerebral ocorrem durante esta janela de administração e especialmente a amígdala expressa um grande número de recetores glucocorticoides (19,65). Não fica totalmente esclarecido se as alterações epigenéticas da região promotora do gene FKBP5 (envolvido no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal) são responsáveis pelas alterações encontradas ou um possível mecanismo de adaptação às mesmas. Apesar das alterações estruturais registadas não se observou, num outro estudo (43), nenhuma alteração da performance cognitiva dos mesmos indivíduos adultos face ao grupo de controlo.

Era expectativa dos autores que, face às alterações estruturais encontradas associadas à manutenção da capacidade cognitiva na idade adulta, existisse um mecanismo de compensação funcional. Van't Westeinde *et al.* (52) não comprovaram esta hipótese pois não verificaram uma alteração da funcionalidade cerebral na realização de tarefas envolvendo a memória de trabalho visio-espacial e verbal dos mesmos 18 indivíduos previamente estudados (51). Suplementarmente, na avaliação da conectividade cerebral funcional em repouso, não foram reportadas diferenças em adolescentes e adultos sem HCSR expostos à dexametasona comparativamente ao grupo controlo (54). No entanto, deve ser equacionada a possibilidade de a metodologia utilizada, tanto na avaliação cognitiva, como na análise da RM, não ser suficientemente sensível para detetar possíveis alterações. Para aumentar a segurança destes achados, mais estudos, preferencialmente com métodos mais sensíveis e amostras maiores, devem ser realizados.

Assim, poderá ser deduzido que apesar da exposição à dexametasona poder condicionar a formação estrutural cerebral, possivelmente devido a alterações epigenéticas, não comprometerá inevitavelmente a função neurocognitiva. Mais investigação é necessária para esclarecer os mecanismos neurobiológicos subjacentes às alterações encontradas e quais os mecanismos de compensação associados. Uma vez que em indivíduos adultos não se detetaram alterações na função cognitiva e observou-se um aprimoramento de certos parâmetros cognitivos face à infância (43), subsiste ainda a dúvida se a alteração da estrutura cerebral não constitui em si mesmo um mecanismo de compensação à exposição glucocorticoide no período intrauterino.

O seguimento dos indivíduos expostos assume especial importância uma vez que não estão excluídos efeitos adversos funcionais ou comportamentais secundários às alterações detetadas na idade adulta. Em crianças e adolescentes expostos a glucocorticoides para promoção da maturação fetal, também foram observadas alterações da estrutura cerebral que se correlacionaram com o desenvolvimento de problemas socio-afetivos (67,68).

Os dados encontrados em indivíduos com e sem HCSR (48,51) e a associação documentada entre as alterações da estrutura cerebral induzidas pela exposição a glucocorticoides e problemas do foro afetivo e da regulação de *stress* (67,68) poderão apoiar a decisão, defendida por alguns autores, da não utilização deste protocolo terapêutico (22).

4.4. Impacto cardiovascular e metabólico

Até ao momento, apenas um único estudo analisou o impacto da exposição pré-natal à dexametasona no perfil tensional de indivíduos saudáveis (sem HCSR). Não foi encontrado nenhum efeito associado à terapêutica (53), porém a amostra era reduzida e de idade jovem (<30 anos). Em adultos, entre os 23 e os 28 anos, expostos no período pré-natal a glucocorticoides por risco de parto pré-termo observou-se um aumento da rigidez da aorta sugerindo um envelhecimento vascular precoce (69). Desta forma, a ausência de efeitos associados à terapêutica deve ser interpretada de forma cuidadosa sendo necessários mais estudos para esclarecer qual o impacto da exposição a glucocorticoides na saúde cardiovascular.

Outros estudos (46,50) sugerem que a exposição à dexametasona no período intrauterino interfere com o perfil metabólico de indivíduos saudáveis (sem HCSR). Foi demonstrada uma redução da secreção insulina na idade adulta (46), uma diminuição da função das células beta pancreáticas, particularmente notória em indivíduos do sexo feminino com < 16 anos e alterações no perfil lipídico dos indivíduos expostos (50). O impacto que a exposição a glucocorticoides no período pré-natal tem no metabolismo é suportado por dados obtidos no seguimento de indivíduos expostos a betametasona para promoção da maturação fetal. Nestes indivíduos registaram-se alterações no metabolismo da glucose, evidenciadas pela diminuição da função das células beta pancreáticas (69) e ainda uma maior resistência à insulina face ao grupo controlo no seguimento aos 30 anos (70). No entanto, no seguimento aos 50 anos pós exposição, não houve evidência de que as alterações encontradas aumentassem o risco cardiovascular ou a incidência de eventos cardiovasculares major (71).

Diferentes revisões da literatura (18,72,73), incluindo revisões sistemáticas (74), descrevem o potencial que a exposição a glucocorticoides no período intrauterino tem no desenvolvimento de distúrbios metabólicos no período pós-natal. A maioria da evidência surge de estudos realizados em animais. Em humanos, os estudos realizados são escassos e, ao que foi apurado, apenas refletem o impacto da exposição glucocorticoide a partir da 24^a semana gestacional. Assim, estes artigos tornam-se significativos ao completar informação sobre o impacto que a exposição a glucocorticoides na gestação tem na vida adulta.

Visto que, as alterações encontradas podem predispor diversos problemas metabólicos, como a resistência à insulina ou até o desenvolvimento de diabetes tipo 2, torna-se fulcral manter o seguimento a longo prazo dos indivíduos expostos a esta terapêutica. Uma vez que todas as alterações metabólicas foram encontradas em indivíduos que não usufruem de qualquer benefício terapêutico, esta informação deverá ser adequadamente transmitida no momento de decisão terapêutica.

4.5. Impacto epigenético

Tem sido teorizado que um dos mecanismos através do qual a exposição pré-natal a glucocorticoides induz alterações duradouras no desenvolvimento multiorgânico, psicoemocional e social é através de modificações epigenéticas.

Karlsson *et al.* (44), ao analisarem a metilação de todo o DNA genómico de indivíduos saudáveis (idade média: $16,4 \pm 5,9$ anos) expostos à dexametasona no 1º trimestre da gravidez, encontraram diversas regiões diferentemente metiladas, algumas com interação com o sexo. Estas diferenças encontraram-se sobretudo em zonas com função imune, inflamatória e ainda com função na metilação e esteroidogénese. Ainda neste estudo, observou-se que a metilação de diferentes genes relevantes no processo cognitivo (BDNF, NR3C1 e FKBP5) associou-se ao desempenho de várias subescalas do WAIS-IV. As alterações epigenéticas encontradas podem ser uma possível explicação para os défices cognitivos encontrados em crianças e adolescentes expostos a dexametasona durante o 1º trimestre (35,40). Desta forma, é sugerido que a exposição pré-natal a dexametasona durante o 1º trimestre pode ter repercussões na saúde imunológica e cognitiva. De forma a averiguar e prevenir a instalação de doença os indivíduos expostos devem ser seguidos e monitorizados periodicamente.

Um possível motivo de preocupação adicional reside no facto de, em animais, as alterações epigenéticas induzidas pela exposição pré-natal a glucocorticoides perpetuarem-se até à terceira geração (75). Futuramente, deverá ser estudado se este impacto transgeracional é aplicável em humanos.

Num outro estudo do mesmo autor (49), numa amostra de 11 indivíduos com HCSR tratados com dexametasona *in útero* (idade média: $19,1 \pm 6,0$ anos), não foram encontradas diferenças na metilação. Nestes resultados deve ser acautelado que o principal objetivo do estudo não era a análise da terapêutica pré-natal e, por isso, a amostra de indivíduos expostos era muito reduzida.

Estudos adicionais são necessários para confirmar os dados reportados, esclarecer os mecanismos epigenéticos subjacentes às alterações encontradas, mas também para explorar intervenções que possam minimizar o impacto destes efeitos.

Se as alterações encontradas, que afetam principalmente indivíduos que não tem qualquer benefício terapêutico, forem comprovadas por estudos com maior poder estatístico, as diretrizes clínicas para a utilização do protocolo terapêutico poderão ter de ser revistas.

5. Conclusões e perspectivas futuras

A utilização de dexametasona para prevenção da virilização fetal de fetos do sexo feminino com HCSR permanece uma questão controversa. As vantagens psicológicas, sociais e reprodutivas que a terapêutica oferece são substanciais. Porém, os seus efeitos a longo prazo devem ser equacionados e muitos continuam por esclarecer. Assim, a utilização pré-natal de dexametasona requer uma avaliação cuidadosa, uma vez que a exposição de fetos a uma terapêutica sem garantias de segurança pode ser eticamente questionável.

Da revisão narrativa de literatura realizada constata-se que a utilização pré-natal de dexametasona tem, possivelmente, um impacto negativo na performance cognitiva de crianças e adolescentes do sexo feminino. Por outro lado, provavelmente altera o metabolismo de indivíduos sem HCSR e está ainda associada a alterações da estrutura cerebral na idade adulta. Foram, também, relatadas alterações epigenéticas associadas à terapêutica, porém, a nível comportamental, emocional e psicopatológico existe uma grande disparidade entre os estudos recolhidos. A correlação, verificada em alguns estudos, entre a duração de exposição, o sexo do indivíduo e as alterações encontradas deve atuar como catalisador de pesquisa mais robusta que esclareça estas interações.

Para além dos efeitos nocivos já reportados, que carecem de replicação, ainda não existem dados conhecidos disponíveis sobre o impacto em outros sistemas, nomeadamente na função renal e densidade óssea. Ainda, a maioria dos estudos reportam dados de crianças, adolescentes ou jovens adultos existindo, por isso, a possibilidade de alguns efeitos associados à terapêutica ainda não se terem manifestado. Como tal, os benefícios, os riscos, mas também as incertezas devem ser adequadamente transmitidas à família para a tomada de uma decisão o mais autónoma e informada possível.

Adicionalmente, os estudos disponíveis apresentam algumas limitações significativas. A natureza observacional de alguns dos estudos citados dificulta o estabelecimento de relações de causalidade direta entre a terapêutica e os desfechos observados e introduz um viés de confusão que pode influenciar os resultados. Simultaneamente, os estudos incluídos apresentam amostras reduzidas o que diminui a precisão das estimativas de efeito. Os dados de seguimento disponíveis são também insuficientes para avaliar na íntegra os possíveis efeitos adversos especialmente na função cardiovascular, metabólica e epigenética.

Perante as incertezas que subsistem e o impacto documentado nos diferentes domínios do desenvolvimento humano em indivíduos com e sem HCSR, a otimização da dose e duração terapêutica deve ser uma prioridade para a comunidade científica. A proposta de Stachanow *et al.* (20), de redução da dose utilizada para 7,5 µg/kg/dia, é promissora devendo ser equacionada a sua adoção clínica. Da mesma forma, a introdução na prática clínica de métodos de diagnósticos

não invasivos que possibilitam um diagnóstico precoce minimizaria o número de indivíduos expostos reduzindo a iatrogenia. Neste contexto, o estudo “PREDICT (*Prenatal Dexamethasone in Congenital Adrenal Hyperplasia Treatment*)” (76) emerge como um marco fulcral no tratamento pré-natal da HCSR. Este ensaio clínico, financiado pelo Ministério Federal de Educação e Pesquisa da Alemanha (BMBF), tem como objetivo comparar a eficácia e efeitos adversos do tratamento convencional de 20 µg/kg/dia com a dosagem proposta por um modelo farmacocinético de 7,5 µg/kg/dia (76,77). Visa ainda o estabelecimento de um diagnóstico seguro e não invasivo de forma que apenas fetos com diagnóstico estabelecido sejam expostos à terapêutica (76). Com início do recrutamento previsto para 2024/2025, o estudo PREDICT será fundamental para o desenvolvimento de diretrizes clínicas otimizadas, possibilitando uma maior segurança e menos preocupações éticas na abordagem pré-natal da HCSR.

O seguimento e monitorização de indivíduos expostos é essencial, permitindo não só orientar a prática clínica baseada em evidência, como também identificar precocemente possíveis problemas de saúde e introduzir eventuais medidas preventivas de doença. Esta medida assume tal preponderância que é recomendado que o tratamento apenas seja oferecido em centros que realizem o seguimento dos utentes (8). Ao que foi apurado num estudo europeu, apenas 42% dos centros médicos incluídos no estudo mantêm o seguimento proposto (13).

As implicações médicas e éticas abordadas nesta dissertação devem ser alvo de uma reflexão crítica que inclua investigadores e clínicos (fundamentalmente médicos obstetras, endocrinologistas e pediatras) de forma que, com a evolução do conhecimento científico, o benefício terapêutico continue a ser superior aos riscos médicos e éticos associados.

6. Referências Bibliográficas

1. van der Grinten HLC, Speiser PW, Faisal Ahmed S, Arlt W, Auchus RJ, Falhammar H, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev.* 2022;43(1):91–159.
2. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun 1;46(2):435–58.
3. Auer MK, Nordenström A, Lajic S, Reisch N. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet.* 2023 Jan 21;401(10372):227–44.
4. DP M, RJ A. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med.* 2020;383(13):13–6.
5. Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015 Jun 1;44(2):275–96.
6. Bouliari A, Bullard F, Lin-Su K, Lekarev O. Current Advances in the Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Adv Pediatr.* 2024 Aug 1;71(1):135–49.
7. Jha S, Turcu AF. Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Mar 1;50(1):151–65.
8. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):4043–88.
9. Okpaise OO, Ahn H, Tonni G, Ruano R. Prenatal diagnosis and in utero treatment of congenital adrenal hyperplasia: An up-to-date comprehensive review. *Prenat Diagn.* 2024 May 1;44(5):635–43.
10. Heland S, Hewitt JK, McGillivray G, Walker SP. Preventing female virilisation in congenital adrenal hyperplasia: The controversial role of antenatal dexamethasone. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016 Jun 1;56(3):225–32.
11. Finkelstain GP, Vieites A, Bergadá I, Rey RA. Disorders of Sex Development of Adrenal Origin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Dec 20;12.
12. Cera G, Locantore P, Novizio R, Maggio E, Ramunno V, Corsello A, et al. Pregnancy and Prenatal Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Med.* 2022 Oct 1;11(20).
13. Nowotny H, Neumann U, Tardy-Guidollet V, Faisal Ahmed S, Baronio F, Battelino T, et al. Prenatal dexamethasone treatment for classic 21-hydroxylase deficiency in Europe. *Eur J Endocrinol.* 2022 May 1;186(5):K17–24.
14. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J Pediatr.* 1984;105(5):799–803.
15. Mercè Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Oct;73(4):436–44.
16. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5651–7.
17. Krontira AC, Cruceanu C, Binder EB. Glucocorticoids as Mediators of Adverse Outcomes of Prenatal Stress. *Trends Neurosci.* 2020 Jun 1;43(6):394–405.
18. Harris A, Seckl J. Glucocorticoids, prenatal stress and the programming of disease. *Horm Behav.* 2011 Mar;59(3):279–89.
19. Carson R, Monaghan-Nichols AP, DeFranco DB, Rudine AC. Effects of antenatal glucocorticoids on the developing brain. *Steroids.* 2016;114:25–32.
20. Stachanow V, Neumann U, Blankenstein O, Fuhr U, Huisinga W, Michelet R, et al. Rationale of a lower dexamethasone dose in prenatal congenital adrenal hyperplasia therapy based on pharmacokinetic modelling. *Eur J Endocrinol.* 2021 Sep 1;185(3):365–74.
21. McCann-Crosby B, Placencia FX, Adeyemi-Fowode O, Dietrich J, Franciskovich R, Gunn S, et al. Challenges in Prenatal Treatment with Dexamethasone. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2018 Sep 1;16(1):186–93.
22. Miller WL. Fetal endocrine therapy for congenital adrenal hyperplasia should not be done. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2015 Jun 1;29(3):469–83.

23. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, et al. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1180-8.
24. van't Westeinde A, Karlsson L, Messina V, Wallensteen L, Brösamle M, Dal Maso G, et al. An update on the long-term outcomes of prenatal dexamethasone treatment in congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Connect.* 2023 Feb 8;12(4).
25. Lajic S, Wedell A, Bui TH, Ritzén EM, Holst M. Long-term somatic follow-up of prenatally treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Nov;83(11):3872-80.
26. Rijk Y, Van Alfen-Van Der Velden J, Claahsen-Van Der Grinten HL. Prenatal Treatment with Dexamethasone in Suspected Congenital Adrenal Hyperplasia and Orofacial Cleft: a Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2017 Sep 1;15(1):21-5.
27. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2008;13:82-98.
28. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev.* 2011 Dec;20:96-105.
29. Lajic S, Karlsson L, Nordenström A. Prenatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: Long-Term Effects of Excess Glucocorticoid Exposure. *Horm Res Paediatr.* 2018 Jul 1;89(5):362-71.
30. Lajic S, Nordenström A, Ritzén EM, Wedell A. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2004 Nov;151 Suppl 3(3).
31. Hirvikoski T, Nordenström A, Wedell A, Ritzén EM, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment of children at risk for congenital adrenal hyperplasia: the Swedish experience and standpoint. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1881-3.
32. Forest MG, Bétuel H, David M. Prenatal treatment in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: up-date 88 of the French multicentric study. *Endocr Res.* 1989;15(1-2):277-301.
33. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HFL, Postelnek J, New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: Results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology.* 1995;20(4):439-49.
34. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):610-4.
35. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Wedell A, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):542-8.
36. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol.* 2008 Sep;159(3):309-16.
37. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S, Nordenström A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia--a pilot study. *Acta Paediatr.* 2011 Sep;100(9).
38. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2012 Jul;167(1):103-10.
39. Maryniak A, Ginalska-Malinowska M, Bielawska A, Ondruch A. Cognitive and social function in girls with congenital adrenal hyperplasia -- influence of prenatally administered dexamethasone. *Child Neuropsychol.* 2014 Jan 2;20(1):60-70.
40. Wallensteen L, Zimmermann M, Sandberg MT, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, et al. Sex-Dimorphic Effects of Prenatal Treatment With Dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Oct 1;101(10):3838-46.
41. Karlsson L, Gezelius A, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Cognitive impairment in adolescents and adults with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017 Dec 1;87(6):651-9.
42. Wallensteen L, Karlsson L, Messina V, Gezelius A, Sandberg MT, Nordenström A, et al. Evaluation of behavioral problems after prenatal dexamethasone treatment in Swedish children and adolescents at risk of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2018 Feb 1;98:219-24.

43. Karlsson L, Nordenström A, Hirvikoski T, Lajic S. Prenatal dexamethasone treatment in the context of at risk CAH pregnancies: Long-term behavioral and cognitive outcome. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 May 1;91:68–74.
44. Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, Gomez-Cabrero D, Lajic S. Epigenetic Alterations Associated With Early Prenatal Dexamethasone Treatment. *J Endocr Soc*. 2018;3(1):250–63.
45. Messina V, Karlsson L, Hirvikoski T, Nordenström A, Lajic S. Cognitive Function of Children and Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia: Importance of Early Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 8;105(3).
46. Riveline JP, Baz B, Nguewa JL, Vidal-Trecan T, Ibrahim F, Boudou P, et al. Exposure to Glucocorticoids in the First Part of Fetal Life is Associated with Insulin Secretory Defect in Adult Humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan 8;105(3).
47. Messina V, Hirvikoski T, Karlsson L, Vissani S, Wallensteen L, Ortolano R, et al. Good overall behavioural adjustment in children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine*. 2020 May 1;68(2):427–37.
48. Van't Westeinde A, Karlsson L, Thomsen Sandberg M, Nordenström A, Padilla N, Lajic S. Altered Gray Matter Structure and White Matter Microstructure in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia: Relevance for Working Memory Performance. *Cereb Cortex*. 2020 May 14;30(5):2777–88.
49. Karlsson L, Barbaro M, Ewing E, Gomez-Cabrero D, Lajic S. Genome-wide investigation of DNA methylation in congenital adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 Jul 1;201.
50. Wallensteen L, Karlsson L, Messina V, Nordenström A, Lajic S. Perturbed Beta-Cell Function and Lipid Profile After Early Prenatal Dexamethasone Exposure in Individuals Without CAH. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jul 1;105(7).
51. Van't Westeinde A, Karlsson L, Nordenström A, Padilla N, Lajic S. First-Trimester Prenatal Dexamethasone Treatment Is Associated With Alterations in Brain Structure at Adult Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Aug 1;105(8):2575–86.
52. van't Westeinde A, Zimmermann M, Messina V, Karlsson L, Padilla N, Lajic S. First Trimester DEX Treatment Is Not Associated with Altered Brain Activity During Working Memory Performance in Adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11).
53. Karlsson L, Wallensteen L, Nordenström A, Krmar RT, Lajic S. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children and Adults Prenatally Exposed to Dexamethasone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 1;107(6):E2481–7.
54. Messina V, Van't Westeinde A, Padilla N, Lajic S. First Trimester Dexamethasone Treatment Is Not Associated With Alteration in Resting-state Connectivity at Adolescent or Adult Age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Oct 1;107(10):2769–76.
55. Dagklis T, Tsakiridis I, Papazisis G, Athanasiadis A. Efficacy and Safety of Corticosteroids' Administration for Pulmonary Immaturity in Anticipated Preterm Delivery. *Curr Pharm Des*. 2021 Dec 8;27(36):3754–61.
56. Saccone G, Berghella V. Antenatal corticosteroids for maturity of term or near term fetuses: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2016;355.
57. Hauser J, Knapman A, Zürcher NR, Pilloud S, Maier C, Diaz-Heijtz R, et al. Effects of prenatal dexamethasone treatment on physical growth, pituitary-adrenal hormones, and performance of motor, motivational, and cognitive tasks in juvenile and adolescent common marmoset monkeys. *Endocrinology*. 2008 Dec;149(12):6343–55.
58. Xu YJ, Sheng H, Wu TW, Bao QY, Zheng Y, Zhang YM, et al. CRH/CRHR1 mediates prenatal synthetic glucocorticoid programming of depression-like behavior across 2 generations. *FASEB J*. 2018 Aug 1;32(8):4258–69.
59. Räikkönen K, Gissler M, Kajantie E. Associations Between Maternal Antenatal Corticosteroid Treatment and Mental and Behavioral Disorders in Children. *JAMA*. 2020 May 19;323(19):1924–33.
60. Wolford E, Lahti-Pulkkinen M, Girchenko P, Lipsanen J, Tuovinen S, Lahti J, et al. Associations of antenatal glucocorticoid exposure with mental health in children. *Psychol Med*. 2020;50(2):247–57.
61. Jaffe RJ, Constantinidis C. Working Memory: From Neural Activity to the Sentient Mind. *Compr Physiol*. 2021 Oct 1;11(4):2547–87.
62. Rottschy C, Langner R, Dogan I, Reetz K, Laird AR, Schulz JB, et al. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*. 2012 Mar;60(1):830–46.

63. Shirzadi S, Dadgostar M, Einalou Z, Erdoğan SB, Akin A. Sex based differences in functional connectivity during a working memory task: an fNIRS study. *Front Psychol.* 2024;15.
64. Hill AC, Laird AR, Robinson JL. Gender differences in working memory networks: a BrainMap meta-analysis. *Biol Psychol.* 2014 Jan 1;102:18–29.
65. Zheng B, Zheng Y, Hu W, Chen Z. Dissecting the networks underlying diverse brain disorders after prenatal glucocorticoid overexposure. *Arch Toxicol.* 2024 Jul 1;98(7):1975–90.
66. Xu L, Lin W, Cai L, Huang H, Liang J, Li L, et al. Efficacy and safety of prenatal dexamethasone treatment in offspring at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Feb 1;92(2):109–23.
67. Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry.* 2013 Nov 1;74(9):647–55.
68. Ilg L, Klados M, Alexander N, Kirschbaum C, Li SC. Long-term impacts of prenatal synthetic glucocorticoids exposure on functional brain correlates of cognitive monitoring in adolescence. *Sci Rep.* 2018 Dec 1;8(1).
69. Kelly BA, Lewandowski AJ, Worton SA, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Antenatal glucocorticoid exposure and long-term alterations in aortic function and glucose metabolism. *Pediatrics.* 2012 May;129(5).
70. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, et al. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005 May 28;365(9474):1856–62.
71. Walters AGB, Gamble GD, Crowther CA, Dalziel SR, Eagleton CL, McKinlay CJD, et al. Cardiovascular outcomes 50 years after antenatal exposure to betamethasone: Follow-up of a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2024 Apr 1;21(4).
72. Fowden AL, Vaughan OR, Murray AJ, Forhead AJ. Metabolic Consequences of Glucocorticoid Exposure before Birth. *Nutrients.* 2022 Jun 1;14(11).
73. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(7):403–11.
74. Eberle C, Fasig T, Brüseke F, Stichling S. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring: A systematic scoping review. *PLoS One.* 2021 Jan 1;16(1).
75. Constantinof A, Boureau L, Moisiadis VG, Kostaki A, Szyf M, Matthews SG. Prenatal Glucocorticoid Exposure Results in Changes in Gene Transcription and DNA Methylation in the Female Juvenile Guinea Pig Hippocampus Across Three Generations. *Sci Rep.* 2019 Dec 1;9(1).
76. Predict ‐ A randomized investigation of a reduced prenatal dexamethasone dose to reduce virilization in female fetuses with congenital adrenal hyperplasia | ESPE2024 | 62nd Annual ESPE (ESPE 2024) | ESPE Abstracts. Available from: <https://abstracts.eurospe.org/hrp/0098/hrp0098rfc8.1>
77. Nowotny HF, Tschaidse L, Auer MK, Reisch N. Prenatal and Pregnancy Management of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2024 Oct 1;101(4):359–70.

Anexo 1: Autorização para reprodução da figura 1

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Dec 23, 2024

This Agreement between Maria Ana Correia Roboredo Chaves Dionisio ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5933690783376
License date	Dec 21, 2024
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Advances in Pediatrics
Licensed Content Title	Current Advances in the Management of Congenital Adrenal Hyperplasia
Licensed Content Author	Athanasia Bouliari, Frances Bullard, Karen Lin-Su, Oksana Lekarev
Licensed Content Date	Aug 1, 2024
Licensed Content Volume	71
Licensed Content Issue	1
Licensed Content Pages	15
Start Page	135
End Page	149
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Title of new work	Impacto a longo prazo da Terapêutica Pré-Natal com Dexametasona no contexto da Hiperplasia Congênita da Suprarrenal
Institution name	Faculdade de Ciências da Saúde
Expected presentation date	Feb 2025
Portions	Fig. 2 Steroidogenesis.
The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Maria Ana Correia Roboredo Chaves Dionisio
Requestor Location	Maria Dionisio Rua da Fonte nº12, Outeiro da Comenda São Pedro do Sul, 3660-411 Portugal
Order reference number	13
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	