



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

DANIELA PEREIRA SANCHES

***CORTICOTERAPIA E OS EFEITOS
NEUROPSIQUIÁTRICOS NA INFÂNCIA***
ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FARMACOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
DRA. CATARINA ALEXANDRA DOS REIS VALE GOMES**

MARÇO/2016

*“Patience and perseverance have a magical effect before which difficulties disappear
and obstacles vanish.”*

(John Quincy Adams)

AGRADECIMENTOS

É com enorme gratidão que expresso o meu sincero agradecimento a todos aqueles que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização deste projeto.

À Professora Doutora Catarina Gomes, orientadora desta tese, pela disponibilidade e profissionalismo, pela partilha do conhecimento e imprescindíveis sugestões.

Aos meus pais, sem os quais todo o meu percurso académico não teria sido possível. Às minhas irmãs, pela força, pelo apoio incondicional e por me incentivarem, de muitas formas, a não desistir.

Aos meus amigos, pela amizade, paciência, compreensão e pelas palavras de incentivo que sempre me deram.

A todos, um sincero obrigado!

ÍNDICE

RESUMO	6
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO	12
METODOLOGIA	15
DESENVOLVIMENTO	16
1. A PRODUÇÃO ENDÓGENA DE CORTICOSTERÓIDES	16
2. A PRODUÇÃO DE CORTICOSTERÓIDES SINTÉTICOS	18
3. MECANISMO DE AÇÃO DOS CORTICOSTERÓIDES	20
4. A BARREIRA CORTICÓIDE PLACENTAR	23
5. INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS	24
5.1 <i>Período Pré-Natal</i>	24
5.2 <i>Período Pós-Natal</i>	27
5.3 <i>Infância e Adolescência</i>	28
6. O CÉREBRO COMO ÓRGÃO-ALVO	30
7. DOENÇAS DO NEURODESENVOLVIMENTO	33
8. EFEITOS ADVERSOS DOS CORTICOSTERÓIDES	35
8.1 <i>Somáticos</i>	35
8.2 <i>Crescimento corporal e cerebral</i>	35
8.3 <i>Neurológicos</i>	38
CONCLUSÃO	45
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

ÍNDICE DE TABELAS E FIGURAS

Figuras:

FIGURA 1- EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-SUPRARRENAL	18
FIGURA 2- AÇÃO GENÓMICA DOS CORTICOSTERÓIDES.....	22

Tabelas:

TABELA 1- PERFIL FARMACOLÓGICO DOS CORTICOSTERÓIDES SINTÉTICOS.....	20
TABELA 2- INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS DOS CORTICOSTERÓIDES	29
TABELA 3- EFEITO NEUOTRÓFICO DOS CORTICOSTERÓIDES	30
TABELA 4- EFEITOS ADVERSOS DOS CORTICOSTERÓIDES	36
TABELA 5- EFEITOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA ADMINISTRAÇÃO PRÉ-NATAL DE CORTICOSTERÓIDES	40
TABELA 6- EFEITOS NEUROPSIQUIÁTRICOS DA ADMINISTRAÇÃO PÓS-NATAL DE CORTICOSTERÓIDES	42

LISTA DE ABREVIATURAS

RG – Recetor de glucocorticóides

RM – Recetor de mineralocorticóides

HSS – Hipotálamo-hipófise-suprarrenal

CRH – Corticotropina

ACTH – Adrenocorticotropina

11 β -HSD – 11 β - hidroxisteróide desidrogenase

ADN – Ácido desoxirribonucleico

NF-kB – Factor nuclear Kappa B

Ap-1 – Proteína ativadora-1

gp-P – Glicoproteína-P

SNI – Síndrome nefrótico idiopático

RESUMO

Introdução

A demonstração da eficácia anti-inflamatória dos corticosteróides, há cerca de 65 anos, representou um avanço terapêutico em diversas áreas médicas. Em Obstetrícia e Pediatria, a diminuição da taxa de mortalidade neonatal, a diminuição da incidência de comorbilidades associadas à prematuridade e o controle de doenças crônicas infantis motivam a prescrição de corticosteróides mesmo antes do nascimento. Apesar desta evidência, a administração de corticosteróides não é isenta de efeitos secundários. Aos efeitos neuropsiquiátricos, emergentes de estudos clínicos e em modelos animais, somam-se os efeitos metabólicos e hidro-eletrolíticos, amplamente descritos na literatura.

Objetivos

Pretende-se sistematizar a evidência científica de perturbações do neurodesenvolvimento após tratamento pré- ou pós-natal com corticosteróides, bem como possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes às referidas perturbações.

Desenvolvimento

Gravidezes com risco de parto prematuro, prevenção e/ou tratamento da displasia broncopulmonar e síndrome nefrótica são indicações comuns dos corticosteróides em idades pediátricas. No período perinatal e na infância é maior a suscetibilidade aos corticosteróides: as modificações nos sistemas biológicos imaturos podem ser permanentes e são mediadas pelos recetores de glucocorticóides expressos em múltiplos tecidos, incluindo o sistema nervoso central e estruturas de articulação a órgãos sistêmicos, nomeadamente o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, principal regulador da produção endógena de corticosteróides.

Os efeitos genómicos e não genómicos da corticoterapia são inúmeros, desde a maturação orgânica durante o desenvolvimento intrauterino, até ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras, alterações do metabolismo, da coagulação e do equilíbrio eletrolítico.

O aparecimento de sintomatologia neuropsiquiátrica, como perturbações do humor, depressão, ansiedade e alterações comportamentais, tem sido um alerta para os clínicos e incentivo à investigação nesta área.

A dexametasona é considerada o análogo sintético de cortisol mais potente. Pela sua eficácia a nível respiratório e conseqüente redução das morbilidades e das taxas de mortalidade neonatal, é a opção de tratamento mais comum na prevenção e tratamento da displasia broncopulmonar. Por sua vez, a prednisolona, apesar de menos potente, é o fármaco preferido no controlo do síndrome nefrótico. No entanto, estudos recentes em humanos e em modelos animais reportam que as crianças tratadas com corticosteróides apresentam efeitos adversos neuropsiquiátricos, incluindo maior incidência de comportamentos internalizantes, tais como evicção de contacto social, depressão e ansiedade. Durante a idade pré-escolar estas crianças apresentam um exame neurológico alterado e *performances* cognitivas e psicomotoras menos satisfatórias.

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda não são totalmente compreendidos. A desregulação epigenética das estruturas cerebrais que expressam elevados níveis de recetores de glucocorticóides, nomeadamente o hipocampo, condicionam alterações citológicas que alteram os circuitos emocionais, estando eventualmente na base do desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos.

Conclusão

Apesar da literatura disponível, a realização de estudos controlados e randomizados de seguimento de longa duração das crianças sujeitas a estes tratamentos seria valiosa. Só assim

será possível avaliar a severidade dos efeitos neuropsiquiátricos e o seu impacto na qualidade de vida enquanto adultos.

Na administração pré-natal de corticosteróides, há duas situações com resultados distintos. Se por um lado não há evidência de efeitos adversos neuropsiquiátricos associados à administração pré-natal de ciclos únicos de corticosteróides, a segurança da administração de ciclos repetidos não é tão clara, principalmente devido à associação com restrição do crescimento intra-uterino.

Os estudos da exposição pós-natal de corticosteróides, por exemplo na profilaxia e tratamento da displasia broncopulmonar, também não são consensuais relativamente à associação com a diminuição das capacidades cognitivas e motoras, havendo interposição de alguns fatores, entre os quais de destacam o momento da intervenção terapêutica e a influência sistêmica decorrente da própria patologia.

Tendo por base o mecanismo fisiopatológico subjacente aos efeitos adversos neuropsiquiátricos, o desenvolvimento de fármacos que os minimizem ou inibam, sem comprometer a eficácia terapêutica dos corticosteróides, seria uma mais-valia no futuro.

Palavras-chave

Corticosteróides, Comportamento, Desenvolvimento cerebral, Efeitos secundários, Eixo endócrino, Hipocampo, Pediatria

ABSTRACT

Introduction

The display of the effectiveness of anti-inflammatory corticosteroids, 65 years ago, was a therapeutic advance in various medical fields, particularly in the Obstetrics and Pediatrics areas. The decrease in neonatal mortality rate, reducing the incidence of comorbidities associated with prematurity and control of children's chronic diseases motivate the prescription of corticosteroids even before birth. Despite this evidence, the administration of corticosteroids is not free of side effects. Neuropsychiatric effects found in clinical studies and in animals models, associated with metabolic and electrolyte effects, are some of the side effects described in the literature.

Objectives

To summarize the scientific evidence of the association of prenatal or postnatal treatment with corticosteroids and the presence of neurodevelopmental disorders, and to propose strategic neuroprotection, based on the understanding of the pathophysiological mechanisms of brain involvement.

Development

Pregnancies with high risk of premature birth, prevention and/ or treatment of pulmonary bronchial dysplasia and nephrotic syndrome are common situations of the use of corticosteroids, during pediatric ages. The perinatal period and infancy are particularly sensitive to excessive exposure to corticosteroids: the changes in immature biological systems can be permanent and are mediated by glucocorticoid receptors expressed in multiple tissues,

including the central nervous system and joint structures to systemic organs, namely the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, main regulator of endogenous corticosteroid production.

Genomic and non-genomic effects of steroids are numerous, ranging from organ maturation during intra uterine development to anti-inflammatory and immunomodulatory actions, metabolic and coagulation disorders and electrolyte imbalances. The emergence of neuropsychiatric symptoms such as mood disorders, depression and anxiety, behavioral changes have been a warning to clinicians and encouraging research in this area.

Dexamethasone is considered the most potent synthetic cortisol analogue. For its short-term respiratory efficiency and consequent reduction of morbidities and neonatal mortality rates, it is the most common treatment option in the prevention and treatment of pulmonary bronchial dysplasia. On the other hand, despite being less powerful, prednisolone is the preferred drug in treatment of nephrotic syndrome. However, recent studies in humans and animal models reported that children treated with corticosteroids have adverse neuropsychiatric events, including increased incidence of internalizing behaviors, such as social contact eviction, depression and anxiety. During pre-school age these children have an altered neurological examination and less satisfactory cognitive and psychomotor performances.

Pathophysiological mechanisms involved are not yet completely understood. The epigenetic deregulation of brain structures with high levels of glucocorticoids receptors, mainly the hippocampus, determine cytologist changes, which alter the emotional circuits, possibly being the basis for the development of neuropsychiatric disorders.

Conclusion

Despite all the literature available, controlled and randomized trials of long-term follow-up of these children are needed. Only then can the severity of neuropsychiatric effects and their impact on the quality of life as adults be assessed.

In antenatal corticosteroids administration studies there is two situations with different results - there is no evidence of neuropsychiatric side effects associated with single course of antenatal steroids but with administration of multiple courses, the safety is not so clear, mainly due to the association with intrauterine growth restriction.

In postnatal corticosteroids exposition studies, such as prophylaxis and treatment of bronchopulmonary dysplasia, are also not consensual regarding with decreased of cognitive and motor capacities, with interposition of some factors, among which stand out the moment of therapeutic intervention and the systemic influence of current pathology.

Based on pathophysiologic mechanism underlying with neuropsiquiatric side effects, the development of drugs that minimize or inhibit them, without compromising the therapeutic efficacy of corticosteroids, would be an worth idea in the future.

Keywords

Corticosteroids, Behavior, Brain development, Side effects, Endocrine axis, Hippocampus, Pediatrics

INTRODUÇÃO

A prescrição de corticosteróides sintéticos, maioritariamente a dexametasona, nas áreas médicas de Obstetrícia e Pediatria tem sido inconstante ao longo das últimas décadas. Atualmente, apesar das potentes propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras, a sua administração é limitada a patologias específicas devido aos efeitos adversos múltiplos, tanto a curto como a longo prazo.

Em 1949, Phillip Hench, Edward Kendall e Tadeus Reichstein observaram pela primeira vez o efeito terapêutico da cortisona, num episódio agudo de artrite reumatóide, num indivíduo adulto. O impacto desta descoberta foi tal que no ano seguinte, em 1950, foi-lhes atribuído o prémio Nobel da Fisiologia e da Medicina (1). O sucesso terapêutico da cortisona despoletou o aumento das pesquisas clínicas e o desenvolvimento de uma variedade de análogos sintéticos do cortisol, bem como a extensão deste tratamento a outras áreas médicas.

Durante o desenvolvimento intrauterino, os corticosteróides endógenos contribuem para a maturação dos órgãos fetais, em particular dos pulmões, e permitem a viabilidade dos sistemas após o nascimento. Assim, o compromisso da normal maturação orgânica resultante de um menor período de desenvolvimento uterino é compensado pela administração de corticosteróides exógenos. A compreensão dos mecanismos de ação dos corticosteróides endógenos é a base da administração profilática/terapêutica destes fármacos. No entanto, é a evidência da diminuição da taxa de mortalidade perinatal e a diminuição da incidência de comorbilidades associadas à prematuridade que justificam a administração materna de corticosteróides em ameaças de parto pré-termo.

A evolução dos cuidados intensivos perinatais - administração profilática e terapêutica de corticosteróides exógenos, administração de surfactante sintético e a aquisição equipamentos de ventilação mecânica - tem sido responsável pelo aumento da sobrevivência de recém-nascidos em risco (2).

Durante a infância (e na vida adulta), as propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras dos corticosteróides permitem a inclusão destes fármacos nos esquemas terapêuticos de patologias autoimunes, oncológicas e alérgicas, garantindo uma melhoria na qualidade de vida das crianças com doenças crônicas.

A exposição precoce e prolongada a elevados níveis de corticosteróides interfere com a fisiologia normal do organismo. Por este motivo, a relação eficácia-segurança da corticoterapia, em idade pediátrica, sempre foi alvo de discussão na comunidade médica.

As complicações orgânicas não neurológicas são bem conhecidas e documentadas, principalmente a nível metabólico, ósseo e no equilíbrio hidro-eletrolítico. O conhecimento da existência de efeitos adversos neuropsiquiátricos associados a esta terapêutica - euforia, depressão, irritabilidade, agitação - também não é recente. Sabe-se destes efeitos desde a descoberta da eficácia do tratamento com corticosteróides e da associação com a sintomatologia da doença de Cushing, relacionada com elevados níveis de glucocorticóides (3).

O nascimento prematuro e a adaptação precoce à vida extrauterina condicionam complicações a curto e longo prazo - baixo peso ao nascimento, hiperbilirrubinemia, displasia broncopulmonar, defeitos cardíacos, défices nutritivos e alterações do neurodesenvolvimento (4). A prematuridade é, por si só, responsável por distúrbios do desenvolvimento global dos sistemas, neste caso particular, do sistema nervoso central. Grande percentagem dos recém-nascidos prematuros, principalmente aqueles que apresentam muito baixo peso ao nascimento, sofrem de hemorragias intraventriculares e episódios de hipóxia cerebral, comprometendo o normal desenvolvimento cerebral (5). Há, desta forma, dificuldade em diferenciar se as perturbações ao nível do neurodesenvolvimento decorrem da prematuridade ou da intervenção farmacológica com corticosteróides. O estudo do síndrome nefrótico,

patologia da infância tratada com corticosteróides, surge como uma forma de anular o viés introduzido pela prematuridade.

A falta de estudos controlados e randomizados e de seguimento a longo-prazo destas crianças é um fator impeditivo do conhecimento da verdadeira incidência, severidade e características dos efeitos adversos no neurodesenvolvimento. Apesar da investigação recente, em humanos e em modelos animais, salientar a presença de alterações neuropsiquiátricas e de modificações permanentes no eixo endócrino hipotálamo-hipófise-suprarrenal na sequência da administração de corticosteróides, estes efeitos adversos ainda são subvalorizados na prática clínica (6).

O desenvolvimento tecnológico, em particular de técnicas imagiológicas, nomeadamente a ressonância magnética, permite o estudo da morfologia cerebral e facilita a compreensão do perfil cognitivo, motor e comportamental obtido através de informação fornecida pelos pais e auxiliares de educação. Também os avanços genéticos têm contribuído para a compreensão de fatores de risco responsáveis pela variabilidade sintomática, uma vez que nem todas as crianças desenvolvem este tipo de distúrbios. De igual forma, as investigações em modelos animais têm sido imprescindíveis no estudo das alterações microscópicas cerebrais implicadas na fisiopatologia da doença neuropsiquiátrica.

Este artigo de revisão da literatura pretende sistematizar a evidência científica disponível sobre a influência da corticoterapia sistémica no sistema nervoso central ainda em desenvolvimento e de que forma as capacidades cognitivas, motoras e comportamentais são comprometidas. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo envolvimento cerebral serve de base à investigação de substâncias neuroprotetoras que não comprometam a eficácia dos corticosteróides.

METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi realizada com recurso à base de dados eletrónica da *PUBMED*, durante os meses de Maio a Novembro de 2015, com a cooperação dos "Serviços de Documentação da Biblioteca Central dos Hospitais da Universidade de Coimbra".

Foram considerados critérios de inclusão os artigos publicados nos últimos 5 anos, entre 2010 e 2015, e escritos na língua inglesa, não descurando, no entanto, qualquer artigo que não se enquadrasse nos parâmetros referidos, mas que se revelasse pertinente. Foram utilizadas os termos de pesquisa “corticoterapia na infância”, “corticosteróides pré-natal”, “corticosteróides pós-natal”, “dexametasona”, “pediatria”, “efeitos secundários”, “desenvolvimento cerebral”, “neurodesenvolvimento”, “comportamento”, “hipocampo”, “eixo endócrino”, isoladamente ou em diversas combinações.

Desta pesquisa resultaram diversos tipos de artigos, incluindo revisões narrativas da literatura, revisões sistemáticas, meta-análises e artigos originais. Os artigos de investigação eram estudos prospetivos de coorte referentes a crianças em diversas idades pediátricas e estudos em modelos animais. Da lista de referências realizou-se uma seleção com base no título e no resumo, de modo a que os artigos analisados fossem os de maior relevância para a temática abordada.

Houve necessidade de recorrer a referências bibliográficas de determinados artigos, expandindo desta forma, os artigos analisados.

DESENVOLVIMENTO

1. A produção endógena de Corticosteróides

As hormonas esteróides endógenas, produzidas no córtex da suprarrenal, dividem-se em duas classes - hormonas sexuais (progesterona, estrogénios e androgénios) e corticosteróides (glucocorticóides e mineralocorticóides). O cortisol, principal glucocorticóide humano, é sintetizado segundo um ritmo pulsátil e circadiano, a partir do colesterol (7).

Os corticosteróides são hormonas essenciais à vida. Nos períodos finais da gestação estas hormonas são responsáveis pelo desenvolvimento e maturação de vários tecidos e órgãos - pulmões, coração, fígado, glândula tiroideia, rins, trato gastrointestinal e glândulas suprarrenais - através da ligação a recetores de glucocorticóides (RG) e a recetores de mineralocorticóides (RM) expressos nesses órgãos. O nível de maturidade dos sistemas influencia a capacidade de sobrevivência do recém-nascido no ambiente extrauterino (8). Durante o período gestacional, juntamente com as hormonas placentárias, os corticosteróides têm particular importância na reorientação do metabolismo materno, favorecendo disponibilidade nutricional ao feto, e na determinação do início do trabalho de parto (9). Após o nascimento, os corticosteróides atuam como mediadores da resposta à exposição a eventos de vida stressantes, traumas, lesões inflamatórias e infecciosas. A informação do agente stressante é recolhida pelos órgãos periféricos, integrada no sistema nervoso central, nomeadamente no hipocampo, amígdala e córtex pré-frontal e, por último, comunicada ao sistema de resposta ao stress - eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Este eixo neuroendócrino ajusta as funções corporais e o comportamento do indivíduo, adequando-os à situação, através das hormonas efetoras, os corticosteróides (10).

Perante situações de stress, os glucocorticóides são responsáveis pela mobilização de fontes de energia, de forma a permitir a sobrevivência e, em simultâneo, induzem a inibição dos processos metabólicos não essenciais. Os glucocorticóides regulam o metabolismo proteico,

glicídico e lipídico, a expressão genética e as propriedades elétricas e morfológicas das células. Apresentam também propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, anti-proliferativas e citotóxicas, essenciais na fisiologia humana durante todas as fases da vida, permitindo o equilíbrio dos sistemas biológicos. A síntese de glucocorticóides é fundamental na resposta apropriada e atempada do organismo face a adversidades do meio ambiente e na reparação tecidual e restabelecimento da homeostase após processos inflamatórios prolongados.

Os mineralocorticóides, por sua vez, participam na manutenção do equilíbrio hidroeletrolítico.

Durante a gravidez, a partir da 11^a-12^a semana de gestação, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) materno sofre profundas alterações, que induzem um aumento da concentração de cortisol em circulação. Este estado de hipercortisolismo é, em parte, devido ao aumento da globulina ligante de cortisol, provocado pelos estrogénios (11). Além disso, a placenta secreta grandes quantidades de corticotropina (CRH). Consequentemente, a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal aumenta durante a gestação, provocando o aumento dos níveis de cortisol a partir da 25^a semana (12). No terceiro trimestre de gestação, os níveis séricos maternos desta hormona podem atingir valores três vezes superiores aos valores basais de mulheres não-grávidas (13). Apesar desta alteração, o ritmo circadiano diurno da síntese de cortisol materna mantém-se (12). O aumento dos valores séricos de CRH desencadeia uma resposta excitatória do eixo endócrino, através do sistema porta hipotálamo-hipófise. Desta forma, ocorre a estimulação da síntese de adrenocorticotropina (ACTH) pelo lobo anterior da hipófise que, por sua vez, pela libertação na corrente sanguínea, estimula a produção de cortisol na zona fasciculada do córtex suprarrenal. Por último, através da corrente sanguínea, o cortisol alcança os seus recetores em múltiplos tecidos-alvo, incluindo o próprio eixo HHS,

onde exerce um efeito inibitório sobre a síntese de CRH e ACTH (11). (Figura 1, adaptada de Magdalene C. Jawahar *et al.* (14).

A síntese de CRH pela placenta é estimulada pela secreção de cortisol materno, originando uma unidade de *feedback* positivo, que resulta em níveis de cortisol elevados necessários ao normal desenvolvimento fetal.

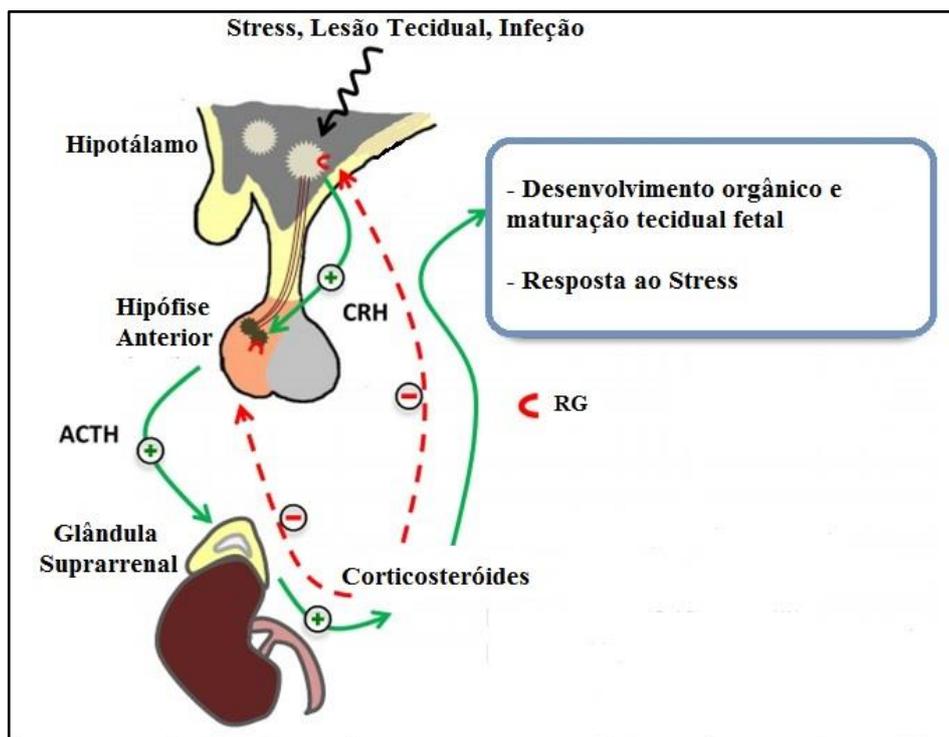


Figura 1- Eixo hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal.

2. A produção de Corticosteróides Sintéticos

Sessenta anos após a síntese química do primeiro corticosteróide, a cortisona, este grupo de fármacos continua a ser dos mais prescritos na prática clínica (3). O desenvolvimento tecnológico e da indústria farmacêutica permitiu a produção em larga escala de análogos sintéticos do cortisol.

A notificação de efeitos adversos metabólicos, osteoporóticos, eletrolíticos e psíquicos devido ao pleiotropismo da cortisona requereu esforço na melhoria da síntese química de compostos análogos. As investigações e tentativas subsequentes tinham como objetivo minimizar a toxicidade e, pelo menos, manter a eficácia, através de alterações estruturais na molécula do cortisol. As modificações estruturais originaram compostos químicos que diferem na potência, na atividade mineralocorticóide e na duração de ação.

Em termos moleculares, os corticosteróides sintéticos são constituídos por quatro anéis fundidos, formando os núcleos per-hidrofenantreno e ciclopentano. A presença de um grupo 11β -hidroxilo permite a ligação à enzima catabólica 11β -hidroxisteróide desidrogenase (11β -HSD), presente no rim e fígado (tipo 1) e na placenta (tipo 2).

A farmacodinâmica depende da composição corporal, da concentração de albumina plasmática e das funções renal e hepática. Nos fetos e recém-nascidos prematuros, a imaturidade das enzimas hepáticas e a reduzida taxa de filtração glomerular condicionam um aumento da semi-vida dos corticosteróides, pelo menos durante os primeiros dois meses de vida. Os perfis farmacodinâmicos dos análogos sintéticos do cortisol variam com a idade da criança (15).

Por seu lado, a farmacocinética depende das características intrínsecas dos compostos, entre os quais se destaca a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, a afinidade para a enzima metabolizadora 11β -HSD tipo 1 e 2 e, por fim, da capacidade de ligação aos RG.

Atualmente há corticosteróides disponíveis para administração por via entérica (oral) e parentérica (intravenosa, subcutânea e inalatória), dependendo da patologia em causa.

A dexametasona e a betametasona são pró-fármacos estruturalmente semelhantes, sendo as suas conformações espaciais diferentes apenas na posição de um grupo metilo. Têm potências comparáveis, cerca de vinte e cinco vezes superior ao cortisol, por serem pobres substratos da enzima metabolizadora 11β -HSD (16). O facto de não serem inactivadas, permite elevadas

concentrações plasmáticas e, portanto, um efeito terapêutico mais pronunciado. Apesar de ambas apresentarem efeito glucocorticóide *major* e efeitos mineralocorticóides mínimos, as diferenças no metabolismo placentar, na afinidade para os RG, e nos efeitos não genômicos conferem-lhe propriedades distintas (8).

	Semi-vida plasmática (horas)	Biodisponibilidade (via oral)	Ligação às proteínas (%)	Potência
Ação de curta duração				
Hidrocortisona	8-12	30-90%	90	1
Ação de média duração				
Prednisolona	12-36	80%	70-90	4
Metilprednisolona	12-36	80-99%	77	5
Ação de longa duração				
Dexametasona	36-72	90%	66-77	30
Betametasona	Estereoisômero da dexametasona			25-40

Tabela 1- Perfil farmacológico dos corticosteróides sintéticos.

3. Mecanismo de Ação dos Corticosteróides

Após serem sintetizados, os corticosteróides são transportados até às células-alvo, *ie*, que expressam os seus recetores, através da corrente sanguínea, onde se ligam a proteínas séricas, nomeadamente a albumina (cerca 10%) e a globulina ligante de cortisol/transcortina (cerca de 90%) (17). A globulina tem alta afinidade e baixa capacidade de ligação para os corticosteróides. Por sua vez, a albumina apresenta baixa afinidade e grande capacidade de

ligação. Assim, em concentrações basais, a maioria dos corticosteróides encontram-se ligados à globulina.

A metabolização dos corticosteróides sintéticos é responsabilidade da enzima catabólica 11 β -HSD, considerada pouco eficiente por Reetu Singh *et al.* (2012) (18). É expressa no rim, no fígado e na placenta. A metabolização dos corticosteróides ocorre através da conversão em formas (11-ceto) menos ativas - cortisona e 11-dehidrocorticosterona (9).

A afinidade para esta enzima condiciona a potência de ação diferente dos corticosteróides endógenos e sintéticos: os corticosteróides exógenos, substrato fraco, não são metabolizados e atingem a corrente sanguínea em grandes concentrações; contrariamente, os corticosteróides endógenos são maioritariamente inativados.

As moléculas de cortisol livres, lipossolúveis, entram nas células-alvo através da difusão pela membrana celular. As células-alvo, presentes em múltiplos tecidos, incluindo o sistema nervoso, expressam duas populações distintas de proteínas citoplasmáticas inativas - os RG e os RM. O padrão de expressão dos RG e RM depende da espécie em causa. A espécie humana é considerada precocial, *ie*, os recetores são expressos durante o desenvolvimento pré-natal e é variável de acordo com o estágio gestacional; contrariamente, nos roedores, essa expressão ocorre maioritariamente após o nascimento (19). Estes recetores diferem na distribuição, na afinidade para os corticosteróides e no efeito da sua ativação (15).

Os corticosteróides endógenos ligam-se a ambos os recetores, embora tenham maior afinidade para os RM. Cerca de 80-90% dos RM estão ocupados pelo cortisol basal, mantendo, desta forma, o ritmo circadiano da sua síntese (9). Perante situações de stress e no pico do ritmo circadiano, quando os níveis endógenos aumentam, ocorre a ligação simultânea aos RM e aos RG (19). Os corticosteróides exógenos, por sua vez, têm maior afinidade para os RG; como tal, perante administração farmacológica em doses elevadas ou período prolongado, os RG são ativados, em detrimento dos RM (15).

A atuação dos corticosteróides é mediada através de vias genómicas e não genómicas. A estimulação do desenvolvimento e maturação dos sistemas orgânicos durante a gestação e o controlo dos processos inflamatórios ocorre essencialmente através de vias genómicas. Nas células-alvo, a ligação da molécula ao RG citoplasmático origina um complexo corticosteróide-RG, que migra para o núcleo, onde atua como fator de transcrição. A ligação deste complexo a regiões promotoras dos genes responsáveis pela resposta dos glucocorticóides, pode ativar ou inibir a transcrição desses genes-alvo. Os mecanismos epigenéticos - metilação do ácido desoxirribonucleico (ADN) e acetilação das histonas - são responsáveis pela alteração da transcrição dos genes e promovem modificações na estrutura e função celular, sem alterar a sequência de ADN (18).

O controlo da inflamação pelos corticosteróides surge essencialmente pela supressão dos genes que codificam proteínas inflamatórias (18). A inibição da síntese de citocinas pró-inflamatórias ocorre pela ação direta do complexo corticosteróide-RG na região promotora dos genes codificadores destas proteínas inflamatórias, impedindo a ligação dos fatores de transcrição tais como o fator nuclear kappa B (NF-Kb) e proteína ativadora-1 (Ap-1) (20).

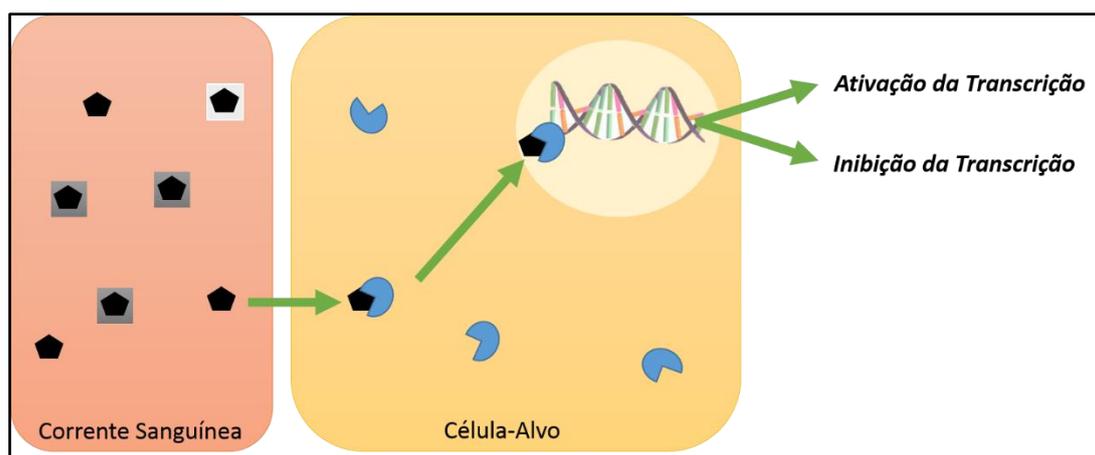


Figura 2- Ação Genómica dos Corticosteróides.

Os efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo os efeitos no eixo HHS e no metabolismo celular ocorrem devido à ativação da transcrição dos genes responsáveis (21) e a

efeitos não genômicos mediados pelos RG membranares ou através de interação direta com as membranas celulares. Para além desta função, os efeitos não genômicos proporcionam um aumento da apoptose celular e inibição da mitose (22).

Doses baixas de corticosteróides exercem exclusivamente efeitos genômicos, mas, em doses crescente ou durante exposição prolongada, os efeitos não genômicos tornam-se evidentes (22).

Ambos os efeitos, genômicos e não-genômicos, provocados pelos corticosteróides são diretamente proporcionais à densidade dos recetores nas células-alvo.

4. A barreira Corticóide Placentar

Durante a gestação, os níveis de corticosteróides fetais são regulados através da presença de uma “barreira corticóide placentar”. Os níveis fetais de cortisol não aumentam na mesma proporção que os níveis maternos devido a dois mecanismos protetores do feto, que minimizam a transferência materno-fetal, protegendo o feto do seu excesso: metabolismo enzimático pela enzima 11β -HSD2 e efluxo através da bomba glicoproteína-P (gp-P).

A enzima 11β -HSD2 inativa 80-90% do cortisol materno; desta forma, apenas 10-20% alcança o feto em desenvolvimento (19). As placentas de fetos do sexo feminino têm maiores níveis desta enzima e, como tal, os fetos femininos respondem de forma mais apropriada ao excesso de corticosteróides. De igual modo se concluiu que baixos níveis placentares de 11β HSD-2 não protegem os fetos do excesso destes fármacos. A expressão enzimática diminui entre a 19 e 26 semanas de gestação, aumenta a partir das 38 semanas de gestação e volta a decrescer antes do parto (23). A diminuição da expressão da enzima 11β -HSD-2 causa uma diminuição da função catabólica, permitindo alcançar maiores concentrações fetais de corticosteróides, que exercem uma influência positiva na maturação dos órgãos. Inicialmente,

esta diminuição coincide com o início da produção de surfactante pelos pneumócitos tipo II às 20 semanas de gestação. Posteriormente, permite a diminuição da velocidade de crescimento fetal e auxilia o início do trabalho de parto (24).

A glicoproteína-P, outro mecanismo protetor do feto, age como uma bomba de efluxo ATP-dependente transportadora de fármacos. Está presente em barreiras hemato-teciduals, nomeadamente na placenta e na barreira hemato-encefálica, sendo expressa em maior quantidade a meio da gestação e diminuindo à medida que a gravidez progride (23).

Juntos, estes dois mecanismos modulam a transferência fisiológica materno-fetal de corticosteróides endógenos. Nos estágios iniciais da gravidez, esta transferência é dificultada, ao contrário do que acontece nos estágios finais, em que é facilitada. Nestas últimas fases, a deficiente função da “barreira corticóide placentar” permite elevadas concentrações fetais de cortisol e, conseqüentemente, uma normal maturação dos órgãos.

A administração de corticosteróides exógenos e o stress materno durante a gestação, interrompem o equilíbrio destes mecanismos protetores. Ambas as situações desencadeiam uma diminuição da função da barreira placentar e conduzem ao aumento da proporção de corticosteróides que alcança a corrente sanguínea fetal (25).

5. Indicações Terapêuticas

5.1 Período Pré-Natal

Nos estágios iniciais da gestação, a exposição aos corticosteróides ocorre quando há uma patologia materna associada, na sua maioria de causa autoimune ou respiratória que, quando não tratada, pode pôr em causa o bem-estar da mãe e/ou comprometer a gravidez. A artrite, reumatóide e a asma são as patologias maternas mais representativas. Mulheres que sofrem de

hiperémese com vômitos intratáveis no primeiro trimestre de gravidez, podem usufruir dos benefícios desta terapêutica (26).

A suspeita de hiperplasia congênita da suprarrenal num feto é a principal indicação para a administração de corticosteróides no primeiro trimestre de gestação. A deficiência enzimática da esteróide 21-hidroxilase, um distúrbio autossômico recessivo, afeta a normal síntese de corticosteróides pela suprarrenal. Desta forma, ocorre um desvio na produção hormonal, que culmina com a produção excessiva androgénios, responsável pela virilização dos genitais externos femininos. A administração terapêutica de dexametasona entre a 6^a e a 7^a semana após a concepção, altura em que se inicia o desenvolvimento genital, impede as consequentes alterações fenotípicas e a necessidade de reconstrução genital cirúrgica (27). Há uma discrepância temporal entre o período ótimo de tratamento e o diagnóstico genético às 10-12 semanas de gestação, expondo os fetos não afetados a uma terapêutica da qual não advém qualquer benefício (27).

A prematuridade é a segunda principal causa de mortalidade em crianças com idade inferior a 5 anos (28), sendo definida como o nascimento de uma criança viva antes das 37 semanas de gestação e estima-se que afete mais de um em cada dez recém-nascidos, em todo o mundo. O recém-nascido prematuro, com peso inferior a 2500 gramas não completou o seu desenvolvimento *in utero*. Como tal, após o nascimento, apresenta uma imaturidade dos sistemas orgânicos, destacando-se o sistema respiratório. Em pulmões não completamente desenvolvidos, os corticosteróides aceleram a maturação pulmonar e a produção de surfactante. O surfactante é necessário para reduzir a tensão superficial nos alvéolos e, desta forma, é responsável pela manutenção da insuflação dos pulmões após o início da ventilação, ao nascimento (29).

Em 1972, demonstrou-se pela primeira vez que a ministração precoce de corticosteróides nas mães tinha um impacto positivo nas complicações associadas à prematuridade. Nas décadas

seguintes, a administração única de corticosteróides passou a ser recomendada em todas as mulheres grávidas, entre as 24 e as 34 semanas de gestação, em risco de parto pré-termo, pelo menos 24 horas antes do parto (13). Esta medida diminuiu a incidência das principais complicações associadas à prematuridade - síndrome da dificuldade respiratória, hemorragia intraventricular, ductos venoso patente, enterocolite necrotizante e sépsis neonatal (30) (26) (31) (32). A demonstração de que os benefícios clínicos diminuam quando o parto não ocorria após 7 dias do tratamento e a evidência laboratorial de que a produção de surfactante poderia ser repetidamente induzida, despoletou a repetição das administrações. Nestes casos, a administração era repetida 7 dias após a primeira dose e, a partir daí, semanal ou bissemanalmente até às 34 semanas ou até que ocorresse o parto. Os ciclos múltiplos desta terapêutica provocam uma diminuição da incidência da síndrome da dificuldade respiratória, mas não afetam a incidência das hemorragias intraventriculares, independentemente da severidade da doença (13). Atualmente, esta terapêutica é administrada em 7-10% das grávidas em risco de parto pré-termo, no Norte de América e Europa. As Sociedades de Obstetrícia e Pediatria recomendam a administração de corticosteróides, em dose única, a todas as grávidas entre as 26 e 34 semanas mais 6 dias de gestação (5,7) em risco de parto pré-termo, espontâneo ou planeado. Após um estudo que demonstrou uma melhoria da sobrevivência dos recém-nascidos com idade gestacional de 22 e 23 semanas, Rintaro Mori *et al.* (2011) sugerem que este tratamento deve abranger as grávidas nestes períodos de gestação. Contudo, ficou claro que não ocorria diminuição significativa das morbidades respiratórias (33). Após 34 semanas de gestação, não há redução da dificuldade respiratória porque o período de produção de surfactante foi ultrapassado (34). A administração de corticoterapia em gravidezes consideradas erradamente pré-termo, por datação incorreta da idade gestacional, está associada a um aumento da mortalidade. Especula-se que a causa do aumento da mortalidade, nestas situações, se deva ao impacto da corticoterapia no

desenvolvimento e na resposta imune e inflamatória (35). Desta forma, a corticoterapia deve ser ministrada em gravidezes com idade gestacional inferior a 34 semanas (35). Apesar destas indicações, cerca de 23% das mães de recém-nascidos com peso inferior a 1500g ou com idade gestacional inferior a 34 semanas de gestação não recebem tratamento pré-natal com corticosteróides. Ser mãe jovem, não ter acesso a cuidados pré-natais, parto vaginal e diagnóstico de sofrimento fetal são fatores que tornam menos provável a administração desta terapêutica (36). Também nos países em vias de desenvolvimento a taxa de administração desta terapêutica *life-saving* é reduzida, apesar das altas taxas de mortalidade neonatal. Tal acontece devido à falta de informação, ineficácia em identificar as grávidas em risco de parto pré-termo e às desigualdades sociais (28).

5.2 Período Pós-Natal

Após o nascimento, a displasia broncopulmonar continua a ser uma complicação frequente, afetando 25% dos recém-nascidos prematuros (37). É uma doença pulmonar crônica neonatal, caracterizada pela extensa resposta inflamatória e stress oxidativo (38). Estes fenómenos induzem apoptose e, conseqüentemente, a reestruturação da matriz pulmonar. Clinicamente é definida pela necessidade suplementar de oxigénio e/ou ventilação mecânica durante mais de 28 dias de vida ou 36 semanas de idade pós-menstrual (39). O tratamento e prevenção da displasia broncopulmonar pode ser precoce, ao 7º dia de vida, ou tardio, entre os 14-28 dias de vida. A administração oral ou intravenosa de agentes corticosteróides é considerada uma terapêutica de resgate. É a única abordagem que altera a evolução da doença, diminuindo a necessidade de ventilação mecânica e de internamentos na unidade de cuidados intensivos (40) (41).

5.3 Infância e Adolescência

Em Pediatria, os corticosteróides são comumente prescritos no tratamento de doenças crônicas - asma, síndrome nefrótica idiopática, distúrbios hemato-oncológicos e transplantes de órgãos (6).

O síndrome nefrótica é a manifestação de glomerulonefrite mais comum durante a infância. De causa desconhecida, está associado a alterações da imunidade humoral e celular. Caracteriza-se analiticamente por proteinúria severa (superior a 4g/24h), hipoalbuminemia, (inferior a 2,5mg/dL), e hipertrigliceridemia e clinicamente, pela presença de edema (42).

Antes da disponibilidade dos antibióticos e corticosteróides, a mortalidade das crianças com SNI devia-se maioritariamente a infecções, insuficiência renal e tromboembolismo. A introdução de agentes antimicrobianos permitiu o aumento da sobrevivência destas crianças. No entanto, a introdução de corticosteróides no plano terapêutico, em meados dos anos 50, garantiu um efeito benéfico dramático, pelo controlo da proteinúria (43).

Atualmente, a administração de imunossuppressores, corticosteróides por via oral, constitui a primeira linha de tratamento. Tendo em conta a resposta ao tratamento, este síndrome pode ser dividido em dois grupos: sensível aos corticosteróides (80%) ou resistente aos corticosteróides (20%). A resistência ao tratamento com corticosteróides e as recidivas frequentes são as principais preocupações médicas (44)(42). A idade jovem, sexo masculino, história de atopia, tempo mais demorado até à primeira remissão, espaço de tempo mais curto entre a remissão e a primeira recaída, presença de variantes do gene recetor glucocorticóide NR3C1 GR-9beta + TthIII-1 - são fatores frequentemente associados a recaídas e cortico-dependência (42). Por convenção, a resposta aos corticosteróides numa criança com SNI significa obtenção de uma remissão total, *ie*, ausência de proteinúria após tratamento diário com prednisona (60 mg/m²), no máximo, por quatro semanas e seguido de quatro semanas de tratamento diário com dose mais baixa (40 mg/m²) (43).

O tratamento prolongado resulta em toxicidade da corticoterapia. Neste contexto, os efeitos neuropsiquiátricos resultantes da exposição a corticosteróides são motivo de preocupação, uma vez que condicionam a *performance* escolar, as relações sociais e, de forma mais geral, a qualidade de vida destas crianças (42). Os efeitos adversos são mais marcados em crianças com recidivas frequentes ou que requerem múltiplos ciclos de corticoterapia (42) (47).

Período Pré-Natal

- Patologia Materna autoimune: (45)
 - Asma
 - Artrite Reumatóide
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
 - Doença de Crohn
 - Lúpus Eritematoso Sistémico
 - Dermatomiosite
 - Esclerodermia
 - Doença de Addison
 - Síndrome HELLP
- Hiperémese
- Suspeita de Hiperplasia Congénita da Suprarrenal
- Ameaça de parto pré-termo
- Corioamniotite (9)

Período Pós-Natal

- Displasia bronco pulmonar
- Hipotensão

Infância e Adolescência

- Patologia Oncológica
 - Leucemia linfoblástica aguda
 - Linfoma de Hodgkin
- Patologia Autoimune
 - Asma
 - Síndrome Nefrótico
 - Doença de Crohn
 - PTI
- Parotidite
- Profilaxia em procedimentos orais (6)
- Meningite bacteriana (46)

6. O cérebro como órgão-alvo

O normal desenvolvimento cerebral requer uma harmonia entre todos os processos celulares envolvidos - proliferação, migração, diferenciação, angiogénese, sinaptogénese, mielinização e apoptose.

O efeito neurotrófico dos corticosteróides é essencial na maturação e sobrevivência dos vários tipos celulares que constituem o sistema nervoso central: células precursoras neuronais, células da glia, células endoteliais e pericitos (48) (Tabela 3).

Aumentar a sobrevivência de neuroblastos
Acelerar a migração e maturação das células neuronais
Facilitar a sinaptogénese
Induzir a diferenciação dos precursores de oligodendrócitos

Tabela 3- Efeito Neurotrófico dos Corticosteróides.

Os corticosteróides também exercem uma função neuroprotetora perante lesões neuroinflamatórias (48).

No sistema nervoso central, o hipocampo é a estrutura cerebral mais afetada pelas variações das concentrações de corticosteróides, uma vez que expressa elevados níveis de RM e RG. Enquanto os RM são mais expressos no hipocampo e áreas constituintes do sistema límbico, os RG são expressos em múltiplas regiões cerebrais. A administração de agonistas dos RG, tal como a dexametasona ou a betametasona, é responsável pela ativação dos RG e menor ativação dos RM presentes nas estruturas responsáveis pela cognição, memória, comportamento e humor. Sendo o neurotrofismo fisiológico dos corticosteróides mediado pelos RM, o tratamento farmacológico com corticosteróides, diminuindo a sua ativação, altera

a função do eixo HHS e altera o equilíbrio das células neuronais. A depleção de cortisol, associada ao aumento da concentração de corticosteróides exógenos no sistema nervoso central, pode resultar na neurodegeneração, desmielinização, disfunção sináptica e perda do trofismo mediado pelo cortisol. Os efeitos deletérios dos corticosteróides no cérebro em desenvolvimento surgem devido à diminuta ativação dos RM e à maior ativação dos RG (48). Foi demonstrado, em várias espécies animais, que a administração de corticosteróides provoca uma diminuição da proliferação e sobrevivência das células estaminais multipotentes do hipocampo. Em roedores, o desenvolvimento desta população de células estaminais ocorre maioritariamente após o nascimento, entre a primeira e a terceira semanas de vida. A administração de dexametasona ao 6º dia de vida, pico da neurogénese deste nicho celular, demonstrou um impacto negativo sobre estas células - redução da capacidade de proliferação. Neste mesmo estudo, de 2014, ficou demonstrado que a dexametasona não induz um aumento significativo da apoptose neste grupo celular, no giro dentado. Tendo a administração ocorrido num período considerado crítico para a neurogénese, são necessários mais estudos que avaliem o impacto desta administração noutros estágios de desenvolvimento (49). Dois anos antes, em 2012, Yuko Ichinohashi, *et al*, através da administração de dexametasona em ratos, nos primeiros sete dias de vida, já tinha demonstrado que a redução da proliferação era específica deste grupo celular, uma vez que nas restantes células hipocampais tinha sido observado um aumento das células apoptóticas, bem como uma diminuição das células em fase de mitose. Estes estudos sugerem que, no cérebro, o efeito negativo da administração de corticosteróides (nos esquemas terapêuticos explicitados nos artigos), pode ocorrer pelo impacto nas células estaminais do giro dentado do cérebro em desenvolvimento, como nos neurónios já maduros (50). No entanto, Cornelle W. Noorlander *et al*. (2014), a partir de estudos com roedores, sugere que os efeitos a longo-prazo provocados pela administração pré-natal de corticosteróides se devem somente aos efeitos desta terapia nas células

estaminais, uma vez que nos neurónios maduros e outros tipos celulares, o aumento dos fenómenos apoptóticos não se mantinha na vida adulta (51). A administração de aldosterona, agonista dos RM sem efeitos nos GR, em ratos sujeitos a adrenalectomia e com terapia substitutiva com corticosteróides, demonstra uma reversão destes efeitos. Esta observação sugere que os efeitos benéficos nas células do hipocampo são mediados pelos RM e que, quando estes não são ativados, surgem efeitos deletérios (10). A avaliação da morfologia e da fisiologia celulares é efetuada com recurso a modelos experimentais animais que são consensuais quando à existência de fenómenos de apoptose dos neurónios, alterações gliais e inibição da proliferação de células estaminais multipotentes, no giro dentado.

No cérebro humano, mais precisamente na zona subgranular do giro dentado do hipocampo, existe uma população única de células estaminais multipotentes (49). Estas células têm a capacidade contínua de autorrenovação/proliferação e de diferenciação em neurónios maduros e outras linhagens celulares neuronais. No processo de diferenciação, grande parte destas células acaba por sofrer apoptose (10). Com o avançar da idade, o número de células estaminais multipotentes disponíveis diminui exponencialmente, condicionando o declínio da neurogênese e da função hipocampal característica do envelhecimento (52). Face ao exposto, os efeitos da exposição a elevados níveis de corticosteróides na proliferação, e consequentemente, na diferenciação e sobrevivência das células estaminais precursoras de neurónios, pode ter impacto clínico. Estas alterações podem contribuir para a fisiopatologia dos distúrbios neuropsiquiátricos, afetivos e comportamentais (10).

As células estaminais presentes no giro dentado participam nos processos de neuroplasticidade desta área cerebral - aprendizagem, memória, comportamento e humor (53), estando implicadas no processamento das respostas ao stress, através do eixo HHS. Da mesma forma que os corticosteróides influenciam a proliferação, diferenciação e sobrevivência das células estaminais precursoras, a neurogênese hipocampal é essencial no

feedback negativo do eixo endócrino HHS. Apesar da interação detalhada entre estes dois sistemas ainda não ser totalmente compreendida (10), como o eixo HHS é particularmente sensível aos efeitos da exposição pré-natal a níveis aumentados de corticosteróides (ainda que estes sejam fundamentais ao normal desenvolvimento do sistema nervoso central), já é conhecido que a exposição do cérebro em desenvolvimento ao excesso destas substâncias modifica o desenvolvimento cerebral e altera permanentemente a função do eixo endócrino HHS.

Sumariamente, alterações na densidade celular de determinadas sub-regiões do hipocampo (que afetará os circuitos neuronais intra-hipocampais, mas também a sua conectividade a múltiplas áreas, destacando-se neste contexto, o eixo HHS), a redução da capacidade de proliferação das células estaminais e o aumento da apoptose dos neurónios maduros e restantes grupos celulares provocam disfunção do hipocampo e alteração nos comportamentos dependentes do hipocampo - alteração do mecanismo de aprendizagem, memória e de reposta adequada a situações de stress (52). O tratamento com corticosteróides tem impacto citológico e funcional nas estruturas do sistema nervoso central.

7. Doenças do Neurodesenvolvimento

As características químicas dos corticosteróides e as características biológicas de cada indivíduo, determinadas pela genética e meio envolvente, condicionam variabilidade individual na suscetibilidade aos efeitos adversos destes fármacos. O foco deste trabalho são os efeitos neuropsiquiátricos (1).

O conceito da génese da doença psiquiátrica durante o desenvolvimento não é recente. Defende que a programação dos sistemas biológicos é definida não só pela genética, mas também pelas características do meio ambiente quando ocorre o desenvolvimento orgânico. Desta forma, as experiências desde a implantação do blastocisto até à puberdade induzem

alterações no neurodesenvolvimento, que afetam a suscetibilidade e resiliência a doenças metabólicas e cardiovasculares, bem como a distúrbios mentais durante a vida (19).

Neste caso, a exposição precoce aos corticosteróides, causa modificações na programação genética de circuitos cerebrais específicos responsáveis por processos emocionais, cognitivos e comportamentais. Assim, a pré-disposição genética para o desenvolvimento de doenças do neurodesenvolvimento pode ser alterada e resultar em distúrbios mentais (9).

Estudos em humanos têm revelado que a administração perinatal de corticosteróides está, de facto, associada a défices cognitivos e motores, bem como à alteração da reatividade emocional. Estes resultados são convergentes com os obtidos em modelos animais, que mostram que roedores expostos a corticosteróides (diferentes fármacos, doses e intervalos entre doses) em períodos críticos do desenvolvimento podem desenvolver sinais de esquizofrenia, depressão, perturbação da ansiedade e défices de aprendizagem e memória (salvaguardando as devidas diferenças entre as manifestações destas patologias e apenas sinais isolados nos modelos animais).

Os mecanismos celulares e moleculares através dos quais os corticosteróides induzem estes distúrbios neuropsiquiátricos ainda não são completamente compreendidos. No entanto, a disfunção das estruturas cerebrais que expressam RM e RG pode explicar a associação entre a corticoterapia e a presença de distúrbios neuronais e psiquiátricos (54).

Investigações recentes nesta área têm contribuído para avaliar a influência de níveis elevados de corticosteróides e de determinadas moléculas imunes, principalmente citocinas, no desenvolvimento de distúrbios do humor e comportamento. Estas moléculas, efectoras do sistema imune, têm um papel importante no desenvolvimento de distúrbios do humor (1).

8. Efeitos adversos dos Corticosteróides

A administração sistêmica de corticosteróides está associada a um número de efeitos adversos, bem conhecidos e documentados - metabólicos e imunológicos e neuropsiquiátricos.

Estes efeitos são motivo de precaução na prescrição desta terapêutica, principalmente em idades pediátricas. Podem também ser motivo de contra-indicação, sendo necessário a sua substituição por outro tipo de anti-inflamatórios. As crianças submetidas a longos períodos de corticoterapia devem ser avaliadas e monitorizadas periodicamente, a fim de detetar e/ou reverter estes efeitos indesejáveis atempadamente.

8.1 Somáticos

Os efeitos adversos devem-se à ação glucocorticóide - no metabolismo lipídico, glicídico e proteico e efeito anti-inflamatório - e à pequena ação mineralocorticóide - retenção água e sódio e perda de potássio (Tabela 4).

8.2 Crescimento corporal e cerebral

Os recém-nascidos cujas mães foram submetidas a um ciclo único de corticoterapia pré-natal não apresentam efeitos adversos no desenvolvimento fetal e neonatal (55). O crescimento intrauterino não é afetado porque a administração da terapêutica ocorre preferencialmente apenas alguns horas ou dias antes do parto (56).

Contrariamente, administração de ciclos repetidos de corticoterapia pré-natal está associada a uma restrição intrauterina dose-dependente, pela redução direta do crescimento da placenta (57)(58). A alteração no suprimento de nutrientes manifesta-se precocemente pelo nascimento de fetos pequenos para a idade gestacional e por afetação do desenvolvimento de todos os sistemas orgânicos, incluindo o sistema nervoso central (59).

<i>Ação</i>	<i>Mecanismo</i>	<i>Efeito Adverso</i>	
Glucocorticóide	Metabolismo proteico	Diminuição da síntese hepática	Alteração da coagulação
		Aumento do catabolismo	Atrofia muscular
	Metabolismo Glicídico	Neoglicogénese	
		Redução da sensibilidade à insulina	Hiperglicemia
	Metabolismo Lipídico	Aumento da síntese hepática	Aumento do apetite
		Lipólise no tecido adiposo	Perfil Cushingóide Ganho ponderal
	Metabolismo Ósseo	Supressão dos osteoblastos	Osteoporose
		Ativação dos osteoclastos Calciúria	Diminuição da velocidade crescimento
	Inibição do sistema imune		Infeções
	Oftalmológico		Cataratas
Mineralocorticóide	Equilíbrio Eletrolítico	Hipernatrémia	Hipertensão Edema Ganho Ponderal
		Hipocaliémia	Fraqueza muscular

Tabela 4- Efeitos adversos dos Corticosteróides.

Estudos recentes, em 2010, concluem que ciclos múltiplos de corticoterapia estão associados a diminuição dos parâmetros antropométricos - peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento (56) (58) (59). No entanto, estas crianças alcançam os valores considerados normais em termos de crescimento nos primeiros dois anos de vida, sugerindo uma transitoriedade destes efeitos (53) (56) (58).

Foi demonstrada a existência de uma relação inversamente proporcional entre a dose e o crescimento, mesmo quando as variáveis de confusão - paridade, gravidez múltipla, peso materno e hábitos tabágicos, foram controladas. Da mesma forma, não foi encontrada relação entre a diminuição do crescimento somático fetal e a idade gestacional aquando do início da terapêutica (56).

Sabe-se também que os recém-nascidos de mães sujeitas a elevados níveis de stress, tais como atentados ou eventos de vida marcantes, nascem com baixo peso para a idade gestacional. Daí se depreende a influência negativa no crescimento intrauterino dos corticosteróides, exógenos e endógenos.

A avaliação do perímetro cefálico permite, indiretamente, avaliar o efeito dos corticosteróides no volume do tecido cerebral (60). Karina J.Kersbergen *et al.* (2013), através de um estudo retrospectivo, avaliou os efeitos volumétricos cerebrais da administração da hidrocortisona no período pós-natal. As crianças com idade pós-conceção de 41 semanas não apresentam redução significativa do volume cerebral total ou do cerebelo (61). Esta ausência de diferenças volumétricas e a sua manutenção durante a infância e adolescência estão de acordo com outros autores, que referem que a hidrocortisona não está associada a efeitos cerebrais. As características da hidrocortisona - metabolização pela 11 β -hidroxisteróide desidrogenase, ação mineralocorticóide, baixa afinidade para os RG e a reduzida semi-vida plasmática - explicam a ausência de efeitos nos volumes cerebrais. Perante a administração concomitante de dexametasona, estes resultados alteram-se, sugerindo o impacto negativo da dexametasona nos volumes cerebrais. A administração de dexametasona, por sua vez, provoca reduções volumétricas significativas, particularmente, na substância cortical cinzenta, tálamo e todos os gânglios da base, que persiste aos 18 anos de idade (62). Contrariamente, Jeanie L.Y. Cheong, *et al.* (2014), num estudo com adolescentes que receberam dexametasona pós-natal verificou, por ressonância magnética, que aos 18 anos, o volume do cerebelo não se encontrava alterado.

Sendo o cerebelo uma das áreas cerebrais com maior concentração de RG, este resultado não é o esperado. A ausência de diferença no volume cerebelar aos 18 anos sugere que as crianças sujeitas a tratamento pós-natal com dexametasona alcançam volumes cerebelares considerados normais para a idade nos primeiros anos de vida (53) (63).

A diminuição dos volumes cerebrais, após a administração pós-natal de corticosteróides, não é representada por alteração do perímetro cefálico (64). A redução dos volumes cerebrais traduz uma redução da densidade celular das células que constituem o tecido cerebral capaz de explicar os défices cognitivos (61) associados à terapêutica com dexametasona nos primeiros dias de vida.

K Patra, *et al.* (2015) refere que a dexametasona não é totalmente isenta de efeitos negativos, principalmente na capacidade de linguagem e nos *scores* motores, aos 8 e 20 meses de idade (65). No entanto, a avaliação nestas idades carece de avaliações posteriores para se poder determinar se estas alterações são permanentes ou transitórias.

8.3 Neurológicos

Os efeitos adversos neuropsiquiátricos diferem consoante o período de administração, o tipo de corticosteróide e a dose administrada (ver Tabela 4 e 5).

Referência Ano	População de estudo	Tipo CC	Dose Total CC	Indicação Terapêutica	Follow up	Conclusões (Nível Comportamental, Celular e Orgânico)
<i>Humanos</i>						
Elizabeth V. Asztalos, et al. 2015 (53)	2104	BTM	24mg/dia	Ameaça de parto pré-termo	18-24 meses	Sem associação com incidência de paralisia cerebral ou atraso cognitivo (p=0,95)
D Wong, et al. 2014 (66)	1323	BTM DXM	24mg/dia 24mg/12horas		2-3 anos	↓ Risco de paralisia cerebral moderada (p=0,041) Sem alteração no neurodesenvolvimento
Natasha Khalife, et al. 2013 (57)	37 29	DXM BTM	10-25 mg dose única		8 anos 16 anos	↑ Score de inatenção-hiperatividade (p=a,05) e ↑ Score de inatenção aumentado (p=0,02), aos 8 anos Sem alteração dos scores aos 16 anos (por amostra reduzida)
Elysia Poggi Davis, et al. 2013 (67)	54	BTM	12mg/dia		6-10 anos	↓ Da espessura do giro cingulado anterior (p<0,05)
Jing Liu, et al. 2012	1554 1328 1297	DXM	10mg/dia		1 ano 2 anos 6 anos	Sem alterações no IDM (p=0,531) e IDP (p= 0,621) e QI verbal e não verbal (p=0,775)
Agnieszka Maryniak, et al. 2012 (68)	33	DXM	*		6-23 anos	↓ Performance ao nível visual e espacial (p=0,04) e QI inferior (p=0,03)

<i>Animais</i>					
Yan Zeng, et al. 2015 (69)	Rato	DXM	100µg/Kg	70-100 dias de vida	Défice transitório da memória espacial de curta duração (p=0,011) Maior rapidez a encontrar a plataforma (p<0,05) Redução do peso corporal (p=0,0012)
Cornelle W.Noorlander, et al. 2014 (51)	Rato	DXM	0,4mg/Kg	E16, E18, P0,P5,P10,P20 e 6meses	↓ Células proliferativas (p<0,05) e o número de células apoptóticas mantido, no adulto ↓ Peso corporal e volume do hipocampo pós-natal não se verifica no adulto (p<0,05)

↑: aumento, ↓: diminuição, DXM: dexametasona, BTM: betametasona, *: dose variável ao longo do estudo, IDM: índice desenvolvimento mental, IDP: índice de desenvolvimento psicomotor, QI: quociente de inteligência; E: idade embrionária; P: idade pós-parto

Tabela 5- Efeitos neuropsiquiátricos da administração pré-natal de Corticosteróides.

Referência Ano	População de estudo	Tipo CC	Dose Total CC	Indicação Terapêutica	Follow up	Conclusões (Nível Comportamental, Celular e Orgânico)
<i>Humanos</i>						
K Patra, et al. 2014 (65)	175	HC	*	DBP Hipotensão Hipoglicemia	8 e 20 meses	↓ Capacidades motoras finas aos 8 meses (p<0,01) e quando tratamento > 7 dias Insegurança pública aos 20 meses (p<0,05)
Marrit M.Hitzert, et al 2014 (37)	53	DXM	0,5 mg/Kg/dia		9 anos	↓ Scores motores (p=0,001) ↓ QI total e verbal e integração visual-motora (p=0,001) Comportamento internalizante e défices de atenção (p<0,001) ↓ Perímetro cefálico
Jeanie L.Y. Cheong, et al. 2014 (63)	148	DXM	7,7 mg/Kg		18 anos	↓ Do volume cerebral total (p=0,04) substância branca (p=0,01), tálamo, núcleos da base e cerebelo (p<0,001)
Maike ter Wolbeek, et al. 2014 (70)	202	DXM HC	0,5 mg/Kg/dia 5 mg/Kg/dia	DBP	14-17 anos	↑ Níveis de cortisol associado ao stress, nas meninas (p=0,01) ↑ Problemas sociais (p=0,01), ansiedade e depressão (p=0,04), e atenção (p=0,02), nas meninas tratadas com DXM
Karina J. Kerbergen, et al. 2013 (61)	146	HC	72,5 mg/Kg		41,1 idade pós- menstrual	Sem alteração no volume cerebral total (p=0,08) e no volume cerebelar (p=0,39)
Judy L.LeFlore, et al 2011 (64)	173	DXM	0,3-0,5 mg/Kg/dia		18-22 meses	↓ Peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento (p<0,001) ↓ IDM e IDP (p<0,001)

Tsu F.Yeh, et al. 2004 (71)	159	DXM	0,5 mg/Kg/dia	DBP	7-10 anos	↓ Perímetro cefálico (p=0,04) ↓ Coordenação motora (p<0,001) e integração visual-motora (p=0,02) ↓ QI (p=0,008) ↓ Performance escolar – aritmética (p=0,02), transcrição fonética (p=0,009) e gramática (p=0,007) ↑ Paralisia cerebral, atraso cognitivo (p=0,04)
Animais						
Sanne E.F.Claessens, et al. 2012 (72)	Rato	DXM	*		P4 e P10	↓ Número de astrócitos no giro dentado (p<0,01)
Chun-I Sze, et al. 2012 (73)	Rato	DXM	0,5 mg/Kg		P2, P3,P5 e P7	↑ Apoptose células progenitoras neuronais do giro dentado (p<0,05)
Yuko Ichinohashi, et al 2012 (50)	Rato	DXM	0,2 mg/Kg		P7	↓ Peso corporal e cerebral (p<0.001) ↓ Proliferação das células progenitoras neuronais (p=0,028) ↑ Células apoptóticas (p<0,003) Dificuldade de aprendizagem e tendência à hiperatividade
Su-Xia Li, et al 2013 (74)	Mice	DXM	0,5 µg/g		4-5 semanas	↓ Níveis de GluN2B da via NMDA no hipocampo (p<0,05) Comportamento depressivo e ansioso (p<0,05)
↑: aumento, ↓: diminuição, DXM: dexametasona, BTM: betametasona, *: dose variável ao longo de estudo, DM: índice desenvolvimento mental, IDP: índice de desenvolvimento psicomotor, QI: quociente de inteligência; E: idade embrionária; P: idade pós-parto						

Tabela 6- Efeitos neuropsiquiátricos da administração pós-natal de Corticosteróides

-Síndrome Nefrótico Idiopático

O estudo prospectivo de Om P. Mishra *et al* (2010) comparou três subgrupos de crianças com SNI (primeiro episódio, recidivas pouco frequentes e glucocorticóides-resistentes). Todas as crianças apresentam alterações comportamentais, quando comparados com as crianças da mesma idade e sexo, em todas as dimensões estudadas - queixas somáticas, sintomas ansiosos e/ou depressivos, comportamentos de solidão, reação emocional, défices de atenção, distúrbios do sono e comportamentos agressivos. O agravamento é proporcional ao número de recidivas, sendo mais marcado quando a doença é corticosteróide-dependente. Cada recidiva representa um novo ciclo de corticoterapia, portanto, é possível a dedução da relação dose cumulativa-resposta.

O comportamento agressivo e o défice de atenção, manifestações de comportamentos externalizantes são as dimensões mais afetadas e estão presentes na maioria das crianças (73% das crianças em idade pré-escolar e em 60% nas crianças em idade escolar) após 6 semanas do início do tratamento de um primeiro episódio de SNI. Esta conclusão é congruente com um estudo prospectivo de 2003 (75).

Os comportamentos internalizantes, tais como sintomas depressivos e ansiosos são mais notórios nas crianças em idade escolar. No entanto, um terço destas crianças apresentam sintomas internalizantes ainda antes do início do tratamento. Após 12 semanas de tratamento, as alterações comportamentais persistem nas faixas etárias estudadas (76).

Contrariamente, Sara Krois Holm *et al.* (2015) concluiu que as crianças previamente expostas a corticosteróides no âmbito do tratamento do síndrome nefrótico ou doença reumática não exibiam alterações comportamentais (internalizantes e externalizantes) nem alterações da memória. No entanto, apresentavam índices de compreensão verbal mais baixos (77).

A presença de alterações comportamentais após um primeiro episódio de SNI, mesmo sem tratamento, infere que a doença pode ser responsável, por si só, pelas alterações

comportamentais referidas (47). Por outro lado, a percepção da doença pela própria criança, a recorrência frequente aos cuidados de saúde, as alterações físicas experienciadas e a adaptação da família a esta condição são fatores psicológicos que contribuem negativamente para as alterações comportamentais observadas.

A corticoterapia prolongada e recorrente não é o único fator implicado nos efeitos adversos neuropsiquiátricos observados em crianças com SNI.

CONCLUSÃO

A constatação da presença de efeitos adversos neurológicos persistentes após a administração terapêutica de corticosteróides desperta nos clínicos a discussão sobre a dicotomia benefício-risco. Até que ponto é mais favorável o aumento da sobrevivência em detrimento do neurodesenvolvimento normal?

A influência sistêmica dos corticosteróides sintéticos depende de múltiplos fatores. Destacam-se as características farmacológicas dos diversos compostos sistêmicos e a fase do desenvolvimento em que ocorre a exposição.

A multiplicidade de variáveis maternas e fetais envolvidas nas investigações constituem variáveis de confundimento na interpretação dos resultados sendo, portanto, necessário proceder ao ajuste dessas variáveis, tais como a idade gestacional ao nascimento (61). Da mesma forma, os défices cognitivos são mais marcados na idade escolar e os testes utilizados só estão adaptados a partir desta faixa etária. Neste contexto, os estudos de cohort, mesmo em larga escala, são incapazes de controlar todas as variáveis envolvidas. Os estudos controlados e randomizados, por sua vez, apresentam-se como a melhor alternativa para o estudo desta intervenção terapêutica.

Não há muitos estudos dos efeitos adversos a longo prazo da administração pré-natal de corticosteróides em humanos (19). No entanto, os ensaios clínicos realizados até então revelam resultados diferentes, dependendo se a administração é única ou múltipla.

Se por um lado a administração de um ciclo único de corticosteróides, dexametasona ou betametasona, é considerada eficaz, segura e recomendável em mulheres em risco de parto pré-termo (55), em contrapartida, a administração de ciclos múltiplos não é recomendada na prática clínica devido à associação com restrição do crescimento intra-uterino, particularmente com a diminuição do perímetro cefálico ao nascimento. No entanto, sabe-se que não há um aumento significativo de incapacidades cognitivas e paralisia cerebral aos 2

anos de idade (53) (78). Neste âmbito, a falta de estudos de seguimento impede o conhecimento da incidência de efeitos deletérios a longo prazo, o que dificulta a tomada de decisão quanto às múltiplas administrações de corticosteróides.

Os estudos da exposição pós-natal de corticosteróides, na profilaxia e tratamento da DBP, são consensuais relativamente à associação com a diminuição das capacidades cognitivas e motoras.

Lex W. Doyle *et al.* (2010), através de uma revisão sistemática revela que a administração tardia de corticosteróides (mais de 7 dias após o nascimento) está associada a alterações do exame neurológico. Desta forma, deve ser reservada para os recém-nascidos que necessitam de ventilação mecânica e com alto risco de desenvolver DBP, minimizando as doses e a duração do tratamento (79). Não obstante, Gina Lim, *et al.* (2014) demonstrou que se o tratamento tiver início aos 21 dias de vida, a associação com alterações do desenvolvimento psicomotor e mental não se verifica (80).

As crianças que sofrem de DBP são as que têm maior probabilidade de necessitar de corticoterapia neonatal. Portanto, as variáveis associadas à doença - os internamentos de longa duração, os procedimentos invasivos e a necessidade de ventilação mecânica - podem por si só, contribuir negativamente no neurodesenvolvimento. Segundo Judy L.LeFlore *et al.* (2011), as crianças com DBP severa apresentam piores *performances* cognitivas, mesmo na ausência de tratamento com corticosteróides (64).

Quando se considera a administração de corticosteróides no período pós-natal, o fármaco administrado deve ser o menos neurotóxico e na dose eficaz mais baixa, durante o menor período de tempo possível. A escolha mais viável será a hidrocortisona, apesar de ainda não terem sido realizados estudos controlados e randomizados que demonstrem a sua eficácia (40) (81).

No estudo da exposição aos corticosteróides durante a infância e síndrome nefrótica, a análise do comportamento das crianças é efetuada a partir da informação fornecida pelos pais. Esta subjetividade paterna compromete, desde logo, a interpretação fiel dos dados. A presença de alterações comportamentais nestas crianças deve ser levada em conta quando se elaboram protocolos terapêuticos para o tratamento do SNI.

A ausência de alternativas anti-inflamatórias, igualmente potentes aos corticosteróides, revela a necessidade de desenvolver estratégias farmacológicas que anulem estes efeitos adversos cognitivos e comportamentais.

A evicção dos efeitos cerebrais passam pelo desenvolvimento de fármacos seletivos do sistema imunitário, pela co-administração de substâncias capazes de antagonizar os RG, pela terapêutica individualizada, tendo em conta a farmacogenómica e, por último, pelo desenvolvimento de fármacos com efeito epigenético (20).

Tendo em conta todos os efeitos adversos da administração de corticosteróides sistémicos, metabólicos, imunológicos e neuropsiquiátricos, esta terapêutica não deve ser recomendada por rotina na prática clínica e as crianças expostas a este fármaco devem ser vigiadas durante a vida adulta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esther M. Sternberg LLJ. A comprehensive approach to predicting and managing mood effects of glucocorticoids. *Medicine (Baltimore)*. 2010;229–33.
2. Kara ÖK, Günel MK, Acikel C, Yigit S, Arslan M. Is there any difference between high-risk infants with different birth weight and gestational age in neurodevelopmental characters? *Türk Pediatri Arşivi* [Internet]. 2015;50(3):151–7. Available from: <http://www.turkpediatriarsivi.com/eng/makale/3877/297/Full-Text>
3. Lundberg IE, Grundtman C, Larsson E, Klareskog L. Corticosteroids--from an idea to clinical use. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2004;18(1):7–19. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15123034>
4. Article R. Preterm Birth : A Primary Etiological Factor for Delayed Oral Growth and Development. 2015;8(December):215–9.
5. Salmaso N, Tomasi S, Vaccarino FM. Neurogenesis and Maturation in Neonatal Brain Injury. *Clin Perinatol*. 2014;41(1):229–39.
6. Drozdowicz LB, Bostwick JM. Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;89(6):817–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.010>
7. Hillier SG. Diamonds are forever: The cortisone legacy. *J Endocrinol*. 2007;195(1):1–6.
8. Peffer ME, Zhang JY, Umfrey L, Rudine AC, Monaghan AP, DeFranco DB. Minireview: the impact of antenatal therapeutic synthetic glucocorticoids on the developing fetal brain. *Mol Endocrinol*. 2015;29(5):658–66.
9. Huang LT. The link between perinatal glucocorticoids exposure and psychiatric disorders. *Pediatr Res*. 2011;69(5):19–25.
10. Kino T. Stress , glucocorticoid hormones , and hippocampal neural progenitor cells : implications to mood disorders. 2015;6(August):1–9.
11. Reynolds RM. Programming effects of glucocorticoids. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;56(3):602–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23722920>
12. Kivlighan KT, DiPietro J a, Costigan K a, Laudenslager ML. Diurnal rhythm of

- cortisol during late pregnancy: associations with maternal psychological well-being and fetal growth. *Psychoneuroendocrinology* [Internet]. 2008;33(9):1225–35. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2806090&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
13. Togher KL, O’Keeffe MM, Khashan AS, Gutierrez H, Kenny LC, O’Keeffe GW. Epigenetic regulation of the placental HSD11B2 barrier and its role as a critical regulator of fetal development. *Epigenetics* [Internet]. 2014;9(6):816–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4065178&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Jawahar MC, Murgatroyd C, Harrison EL, Baune BT. Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders. *Clin Epigenetics* [Internet]. *Clinical Epigenetics*; 2015;7(1):122. Available from: <http://www.clinicalepigeneticsjournal.com/content/7/1/122>
 15. Damsted SK, Born a P, Paulson OB, Uldall P. Exogenous glucocorticoids and adverse cerebral effects in children. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;15(6):465–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21632268>
 16. Sambasivarao S V. NIH Public Access. 2013;18(9):1199–216.
 17. Trainer PJ. Corticosteroids and pregnancy. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2002;20(4):375–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12536360>
 18. Singh RR, Cuffe JSM, Moritz KM. Short- and long-term effects of exposure to natural and synthetic glucocorticoids during development. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2012;39(11):979–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971052>
 19. de Kloet ER, Claessens SEF, Kentrop J. Context modulates outcome of perinatal glucocorticoid action in the brain. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(JUL):1–13.
 20. Kubota T, Takae H, Miyake K. Epigenetic mechanisms and therapeutic perspectives for neurodevelopmental disorders. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2012;5(4):369–83. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3763642&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 21. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J*. 2006;27(2):413–26.

22. Vidaeff AC, Blackwell SC. Potential Risks and Benefits of Antenatal Corticosteroid Therapy Prior to Preterm Birth in Pregnancies Complicated by Severe Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;38(2):205–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21575796>
23. Hodyl N a, Stark MJ, Butler M, Clifton VL. Placental P-glycoprotein is unaffected by timing of antenatal glucocorticoid therapy but reduced in SGA preterm infants. *Placenta* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;34(4):325–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23425635>
24. Marciniak B, Patro-Małysza J, Poniedziałek-Czajkowska E, Kimber-Trojnar Z, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Glucocorticoids in pregnancy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(5):750–7.
25. Räikkönen K, Seckl JR, Pesonen A-K, Simons A, Van den Bergh BRH. Stress, glucocorticoids and liquorice in human pregnancy: Programmers of the offspring brain. *Stress* [Internet]. 2011;14(6):590–603. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21875300>
26. Painter RC, Roseboom TJ, de Rooij SR. Long-term Effects of Prenatal Stress and Glucocorticoid Exposure. *Birth Defects Res Part C Embryo Today Rev* [Internet]. 2012;96(4):315–24. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdrc.21021>
27. Forest MG, Morel Y, David M. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;9(May):284–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.10.885>
28. Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu a. M, Mori R, Lumbiganon P, Qureshi Z, et al. Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *Lancet*. 2014;1869–77.
29. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. NIH Public Access. 2014;105–19.
30. Whitelaw a, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2000;83(2):F154–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1721137&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Ikeda T, Kusuda S, et al. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2014;289(6):1185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24305749>

32. Been J V., Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJI. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: A meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2011;118(2):113–22. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1471-0528.2010.02751.x/abstract> <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/j.1471-0528.2010.02751.x/asset/j.1471-0528.2010.02751.x/pdf?v=1&t=gvwvtn95&s=112a325d22fd385c13ded35265c38a0d1ab5f5d6>
33. Mori R, Kusuda S, Fujimura M. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr* [Internet]. Mosby, Inc.; 2011;159(1):110–4.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.12.039>
34. Azad K, Costello A. Extreme caution is needed before scale-up of antenatal corticosteroids to reduce preterm deaths in low-income settings. *Lancet Glob Heal* [Internet]. Azad et al. Open Access article distributed under the terms of CC BY; 2014;2(4):e191–2. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X14700208>
35. Hodgins S. Caution on corticosteroids for preterm delivery : learning. 2014;2(4):371–3.
36. Lee HC, Lyndon A, Blumenfeld YJ, Dudley RA, Gould JB. Antenatal steroid administration for premature neonates in California. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;117(3):603–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3072287&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
37. Hitzert MM, Van Braeckel KNJA, de Bok M, Maathuis CGB, Roze E, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm-born children treated with high-dose dexamethasone. *Early Hum Dev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;90(5):253–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378378214000437>
38. Sandal G, Mutlu B, Uras N, Erdeve O, Oguz SS, Dilmen U, et al. Evaluation of treatment with hydrocortisone on oxidant / antioxidant system in preterm infants with BPD. 2013;2594–7.
39. Niedermaier S, Hilgendorff A. Bronchopulmonary dysplasia - an overview about pathophysiologic concepts. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. 2015;2(1):2. Available from: <http://www.molcellped.com/content/2/1/2>
40. Chang YP. Evidence for adverse effect of perinatal glucocorticoid use on the

- developing brain. *Korean J Pediatr* [Internet]. 2014;57(3):101–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4000755&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
41. MUTLU B, SANDAL G, KANMAZ G, ERASLAN Z, ERDEVE Ö, OĞUZ ŞS, et al. Postnatal oral hydrocortisone in treatment of bronchopulmonary dysplasia: an observational study. *Tuberk Toraks* [Internet]. 2013;61(3):245–9. Available from: <http://www.tuberktoraks.org/linkout.aspx?pmid=24298974>
 42. Kang HG, Cheong H II. Nephrotic syndrome : what's new, what's hot ? *Korean J Pediatr*. 2015;58(8):275–82.
 43. Tune BM, Mendoza S a. Treatment of the idiopathic nephrotic syndrome: regimens and outcomes in children and adults. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(5):824–32.
 44. Lovric S, Fang H, Vega-Warner V, Sadowski CE, Gee HY, Halbritter J, et al. Rapid Detection of Monogenic Causes of Childhood-Onset Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2014;9(6):1109–16. Available from: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.09010813>
 45. Kurtoğlu S, Sarici D, Akin MA, Daar G, Korkmaz L, Memur Ç. Fetal adrenal suppression due to maternal corticosteroid use: Case report. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(3):160–2.
 46. Kumar P, Mahajan G. Dexamethasone for Management of Neonatal Meningitis. *Indian J Pediatr* [Internet]. 2013;80(2):155–6. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12098-013-0975-1>
 47. Mishra OP, Basu B, Upadhyay SK, Prasad R, Schaefer F. Behavioural abnormalities in children with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010;25(8):2537–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20200003>
 48. Malaeb SN, Stonestreet BS. Steroids and Injury to the Developing Brain. *Clin Perinatol* [Internet]. Elsevier Inc; 2014;41(1):191–208. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510813001255>
 49. Ortega-Martínez S, Trejo JL. The postnatal origin of adult neural stem cells and the effects of glucocorticoids on their genesis. *Behav Brain Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;279:166–76. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432814007426>
 50. Ichinohashi Y, Sato Y, Saito A, Ito M, Watanabe K, Hayakawa M, et al. Dexamethasone administration to the neonatal rat results in neurological dysfunction at

- the juvenile stage even at low doses. *Early Hum Dev* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013;89(5):283–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23153570>
51. Noorlander CW, Tijsseling D, Hessel EVS, De Vries WB, Derks JB, Visser GH a, et al. Antenatal glucocorticoid treatment affects hippocampal development in mice. *PLoS One*. 2014;9(1):1–7.
 52. Yu S, Patchev A V., Wu Y, Lu J, Holsboer F, Zhang JZ, et al. Depletion of the neural precursor cell pool by glucocorticoids. *Ann Neurol*. 2010;67(1):21–30.
 53. Asztalos E V., Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Matthews SG, Ohlsson A, et al. Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study: 2-Year Outcomes. *Pediatrics* [Internet]. 2010;126(5):e1045–55. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-0857>
 54. Kim DR, Bale TL, Epperson CN. Prenatal programming of mental illness: current understanding of relationship and mechanisms. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2015;17(2):546. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617041>
 55. Romejko-Wolniewicz E, Oleszczuk L, Zaręba-Szczudlik J, Czajkowski K. Dosage regimen of antenatal steroids prior to preterm delivery and effects on maternal and neonatal outcomes. *J Matern Neonatal Med*. 2012;26(3):1–5.
 56. Norberg H, Heijtz RD, Smedler AC, Nyman M, Forssberg H, Norman M. Antenatal corticosteroids for preterm birth: Dose-dependent reduction in birthweight, length and head circumference. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2011;100(14):364–9.
 57. Khalife N, Glover V, Taanila A, Ebeling H, Järvelin MR, Rodriguez A. Prenatal glucocorticoid treatment and later mental health in children and adolescents. *PLoS One*. 2013;8(11):1–11.
 58. Church MW, Wapner RJ, Mele LM, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Repeated courses of antenatal corticosteroids: Are there effects on the infant’s auditory brainstem responses? *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2010;32(6):605–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0892036210001261>
 59. Peltoniemi OM, Kari MA, Hallman M. Repeated antenatal corticosteroid treatment: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2011;90(7):719–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21426310>
 60. Khan AA, Rodriguez A, Kaakinen M, Pouta A, Hartikainen A-L, Jarvelin M-R. Does in utero exposure to synthetic glucocorticoids influence birthweight, head circumference and birth length? A systematic review of current evidence in humans.

- Paediatr Perinat Epidemiol [Internet]. 2011;25(1):20–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21133966>
61. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJM, Išgum I, Rademaker KJ, van Bel F, et al. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. *J Pediatr* [Internet]. 2013;163(3):666–71.e1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23706359>
 62. Röhr SB, Sauer H, Gottschling S, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Nunold H, et al. Non-neurological, steroid-related adverse events in very low birth weight infants: a prospective audit. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2014;144(April):w13954. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706463>
 63. Cheong JLY, Burnett AC, Lee KJ, Roberts G, Thompson DK, Wood SJ, et al. Association between postnatal dexamethasone for treatment of bronchopulmonary dysplasia and brain volumes at adolescence in infants born very preterm. *J Pediatr* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;164(4):737–43.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.083>
 64. Leflore JL, Engle WD. Growth and neurodevelopment in extremely low-birth-weight neonates exposed to postnatal steroid therapy. *Am J Perinatol* [Internet]. 2011;28(8):635–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21512966> <https://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/ajp/doi/10.1055/s-0031-1276738.pdf>
 65. Patra K, Greene MM, Silvestri JM. Neurodevelopmental impact of hydrocortisone exposure in extremely low birth weight infants: outcomes at 1 and 2 years. *J Perinatol* [Internet]. Nature Publishing Group; 2015;35(1):77–81. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jp.2014.133>
 66. Wong D, Abdel-Latif M, Kent A. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* [Internet]. 2014;99:F12–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142624>
 67. Davis EP, Sandman CA, Buss C, Wing DA, Head K. Fetal glucocorticoid exposure is associated with preadolescent brain development. *Biol Psychiatry* [Internet]. Elsevier; 2013;74(9):647–55. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3985475&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 68. 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* [Internet]. 2014;20(1):60–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23186079>

69. Zeng Y, Brydges NM, Wood ER, Drake AJ, Hall J. Prenatal glucocorticoid exposure in rats: programming effects on stress reactivity and cognition in adult offspring. *Stress*. 2015;18(3):353–61.
70. ter Wolbeek M, Kavelaars A, de Vries WB, Tersteeg-Kamperman M, Veen S, Kornelisse RF, et al. Neonatal glucocorticoid treatment: Long-term effects on the hypothalamus–pituitary–adrenal axis, immune system, and problem behavior in 14–17 year old adolescents. *Brain Behav Immun* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;45:128–38. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159114005145>
71. Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, Huang CC, Hsieh WS, Lin CH, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* [Internet]. 2004;350(13):1304–13. Available from: <Go to ISI>://WOS:000220393900008
72. Claessens SEF, Belanoff JK, Kanatsou S, Lucassen PJ, Champagne DL, de Kloet ER. Acute effects of neonatal dexamethasone treatment on proliferation and astrocyte immunoreactivity in hippocampus and corpus callosum: towards a rescue strategy. *Brain Res* [Internet]. Elsevier; 2012;1482:1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22985498>
73. Sze C-I, Lin Y-C, Lin Y-J, Hsieh T-H, Kuo YM, Lin C-H. The role of glucocorticoid receptors in dexamethasone-induced apoptosis of neuroprogenitor cells in the hippocampus of rat pups. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2013;2013:628094. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3557631&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
74. Li S-X, Fujita Y, Zhang J-C, Ren Q, Ishima T, Wu J, et al. Role of the NMDA receptor in cognitive deficits, anxiety and depressive-like behavior in juvenile and adult mice after neonatal dexamethasone exposure. *Neurobiol Dis* [Internet]. Elsevier Inc.; 2014;62:124–34. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996113002477>
75. Hall a S, Thorley G, Houtman PN. The effects of corticosteroids on behavior in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* [Internet]. 2003;18(12):1220–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14577022>
76. Upadhyay A, Mishra OP, Prasad R, Upadhyay SK, Schaefer F. Behavioural abnormalities in children with new-onset nephrotic syndrome receiving corticosteroid therapy: results of a prospective longitudinal study. *Pediatr Nephrol*. 2015;1–6.

77. Kr S, Vestergaard M, Madsen KS, Baar WFC, Bj T, Born AP. Children and adolescents previously treated with glucocorticoids display lower verbal intellectual abilities. 2015;784–91.
78. McKinlay CJD, Crowther CA, Middleton P, Harding JE. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;206(3):187–94. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002937811009598>
79. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone Treatment after the First Week of Life for Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants: A Systematic Review. *Neonatology* [Internet]. 2010;98(4):289–96. Available from: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000286212>
80. Lim G, Lee BS, Choi Y-S, Park HW, Chung ML, Choi HJ, et al. Delayed Dexamethasone Therapy and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Neonatol* [Internet]. Elsevier Taiwan LLC; 2015;56(4):261–7. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957214002009>
81. Benders MJNL, Groenendaal F, van Bel F, Ha Vinh R, Dubois J, Lazeyras F, et al. Brain development of the preterm neonate after neonatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease. *Pediatr Res*. 2009;66(5):555–9.