

Fetal drug therapy

Terapêutica farmacológica fetal

Ana Costa*, Carla Ramalho**
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Abstract

Fetal drug therapy can be defined as the administration of specific drugs, with the aim of treating any fetal pathology, seeking the improvement of long-term perinatal results. This review will provide updated information about some fetal pharmacologic therapies that are exclusively destined to the treatment of fetal pathologies, which don't include any mother's issues that require simultaneous treatment.

Keywords: Drug therapy; Fetal therapy; Fetal arrhythmias; Fetal goiter; Congenital adrenal hyperplasia.

INTRODUÇÃO

A terapêutica farmacológica fetal é uma área relativamente recente da medicina não invasiva que pode ser definida como a administração de medicamentos específicos com o objetivo de tratar alguma patologia fetal, procurando melhorar os resultados perinatais ou a longo prazo. O seu início ocorreu há quase 60 anos, aquando da administração de uma transfusão peritoneal para o tratamento da anemia fetal¹. Cerca de uma década depois surgiram novos avanços com a administração bem-sucedida de elevadas doses de vitamina B12 no tratamento da acidemia metilmalónica fetal. Desde então, tem sido utilizada como uma nova abordagem da medicina moderna no tratamento de várias patologias fetais, tais como a utilização de fármacos cardiovasculares nas arritmias cardíacas fetais e o tratamento da patologia tiroideia fetal. Em virtude da constante investigação têm surgido novas áreas de intervenção farmacológica fetal, como, por exemplo, alguns erros do metabolismo, mas a informação disponível até ao momento ainda é reduzida^{2,3}.

Com vista à maximização da eficácia do fármaco no feto podem ser utilizadas diferentes vias de administração, nomeadamente, via transplacentária, com a

administração materna do fármaco, via intravascular, na qual o fármaco atinge diretamente o espaço intravascular fetal através da cordocentese e a via intra-amniótica, com a infusão do fármaco na cavidade amniótica através de uma amniocentese².

Esta revisão vai fornecer uma atualização das terapêuticas farmacológicas fetais que se destinam exclusivamente ao tratamento de patologias fetais, excluindo-se condições maternas que requerem tratamento simultâneo.

METODOLOGIA

Foram pesquisados os artigos na base de dados *Medline* (PubMed) escritos em língua inglesa ou portuguesa publicados nos últimos anos, usando como palavras-chave «prenatal therapy», «fetal therapy», «thyroid disorders», «congenital heart block», «methylmalonic acidemia», «pyridoxine-dependent epilepsy», «3-phosphoglycerate-dehydrogenase deficiency», «holocarboxylase synthetase deficiency», «*Smith-Lemli-Opitz syndrome*», «congenital adrenal hyperplasia», «congenital cystic adenomatoid malformations» e «taquyarrhythmias». Foram excluídos os artigos que abordavam o tratamento através de modalidades cirúrgicas ou minimamente invasivas. As referências bibliográficas dos artigos incluídos foram também analisadas e incluídas quando considerado pertinente.

*Aluna do Mestrado Integrado em Medicina

**Professora auxiliar de Obstetrícia e Ginecologia

APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Patologia Cardíaca

BLOQUEIO CARDÍACO CONGÊNITO SECUNDÁRIO A AUTO-ANTICORPOS MATERNOS

O bloqueio auriculoventricular congênito é uma situação rara, com uma prevalência de 1/20.000 nascimentos, definido como uma frequência cardíaca persistentemente <100 bpm, associada ou não a alterações cardíacas estruturais. Defeitos cardíacos estruturais, tais como malformação cardíaca *major* ou mesotelioma do nó aurículo-ventricular, são responsáveis pelo distúrbio da condução em 50% dos casos. Nos restantes casos, o bloqueio cardíaco congênito ocorre num coração estruturalmente normal, sendo mediado por anticorpos anti-ribonucleoproteína (anticorpos anti-SSA/SSB)^{2,4}. Estes anticorpos entram na circulação fetal durante o segundo trimestre de gestação e podem provocar inflamação imuno-mediada do nó auriculoventricular e dos tecidos do miocárdio. A consequente substituição do nó auriculoventricular e dos miócitos necróticos por fibrose geralmente resulta em bloqueio cardíaco e, em situações mais graves, condiciona fibroelastose endocárdica e cardiomiopatia dilatada⁵. Mulheres grávidas com anticorpos anti-Ro/SSA têm aproximadamente 2% de risco do feto desenvolver bloqueio auriculoventricular. Este risco aumenta para 16% quando um feto anterior desenvolveu bloqueio auriculoventricular e para 55% quando coexiste hipotiroidismo materno⁶.

Esta patologia pode ser detetada através da ecocardiografia como um bloqueio auriculoventricular de grau 1 ou 2, mas a maioria dos fetos afetados tem um bloqueio auriculoventricular completo de grau 3⁴. Os fatores de pior prognóstico são hidròpsia fetal, disfunção ventricular, frequência cardíaca <55bpm e/ou parto pré-termo².

A substancial morbidade e mortalidade relacionadas com a doença têm incentivado a procura de terapêuticas intrauterinas eficazes. Tratando-se de uma doença progressiva, a melhor altura para iniciar terapêutica parece ser em estadios precoces, quando a inflamação do tecido de condução cardíaco, mas não a fibrose, está presente^{4,7}.

Um estudo observacional retrospectivo evidenciou resultados benéficos com a administração de dexametasona materna oral, com uma taxa de sobrevivência ao final do primeiro ano de vida de 90% no grupo trata-

do comparada com 46% no grupo não tratado⁵. No entanto, outro estudo que comparou 30 grávidas tratadas com dexametasona oral (4mg/dia) com 10 grávidas que não receberam terapêutica verificou que os bloqueios de grau 3 foram irreversíveis e os bloqueios de grau 2 evoluíram para grau 3 apesar do tratamento⁸. Uma revisão de 19 estudos com 93 fetos com bloqueio auriculoventricular tratados com esteróides maternos verificou que em 59 dos casos ocorreu persistência do bloqueio completo apesar do tratamento adequado com dexametasona ou betametasona. Por outro lado, dos 13 fetos com bloqueio auriculoventricular incompleto, três tiveram redução no grau do bloqueio e um reverteu para ritmo sinusal após o tratamento⁹. Adicionalmente, numerosos efeitos colaterais foram evidenciados nesses estudos. Assim, recomenda-se que o uso de esteróides seja limitado a menos que 10 semanas para evitar efeitos adversos maternos e fetais, como a restrição de crescimento e oligoâmio¹⁰.

Uma terapêutica que surgiu como alternativa aos esteróides maternos foi a imunoglobulina intravenosa. Um estudo que incluiu 24 grávidas com um primeiro filho com patologia, em que 15 receberam uma dose de 400mg/kg de imunoglobulina intravenosa na 12^a, 15^a, 18^a, 21^a e 24^a semanas de gestação, verificou que o bloqueio auriculoventricular congênito ocorreu em 20% dos fetos do grupo não tratado e em 11% do grupo tratado, concluindo-se que esta dose não foi efetiva como terapêutica profilática⁷.

Uma vez que uma frequência cardíaca fetal <55 bpm é fator de risco para morte perinatal tem sido proposta a terapêutica transplacentária com simpaticomiméticos². Num estudo com 11 fetos com bloqueio auriculoventricular congênito tratados com simpaticomiméticos demonstrou que a terapêutica não influenciou o desenvolvimento de hidròpsia fetal (*odds ratio*, 2) nem a morte fetal (*hazard ratio*, 1,16) mas associou-se a melhoria da bradicardia (*odds ratio*, 49,02)¹¹. Noutro estudo, com oito fetos tratados com simpaticomiméticos, a frequência cardíaca aumentou mais de 10% em cinco desses fetos¹².

Estudos recentes têm demonstrado uma menor incidência de complicações cardíacas em recém-nascidos cujas mães foram tratadas durante o período pré-natal com hidroxicloroquina. Atualmente, ainda não existem estudos prospetivos concluídos que confirmem a eficácia do uso deste fármaco como um agente profilático para o bloqueio cardíaco congênito, encontrando-se, no entanto, em desenvolvimento, um estudo internacional promissor^{6,13,14}.

TAQUIARRITMIAS

As arritmias fetais ocorrem em menos de 0,5% das gestações, sendo a grande maioria benignas e apenas 10-20% malignas, ou seja, requerem tratamento e apresentam prognóstico desfavorável. Existe uma grande variedade de anomalias do ritmo cardíaco fetal com frequência cardíaca fetal sustentada superior a 180 bpm, sendo o *flutter* auricular e a taquicardia supraventricular paroxística as mais comuns^{2,15-17}.

A taquicardia fetal sustentada está associada a um aumento da morbimortalidade perinatal, nomeadamente hidrôpsia fetal, alterações neurológicas e morte *in-utero*. É importante diferenciar as taquiarritmias benignas (ritmo sinusal, de início gradual, intermitente e associada à movimentação fetal) daquelas que necessitam de tratamento e vigilância específicos, sendo a base atual de diagnóstico a ecocardiografia fetal^{2,18}. Quando está indicado tratamento, a terapêutica farmacológica *in-utero* é preferida em relação ao parto pré-termo.

Embora a via transplacentária materna seja geralmente aceite como a primeira linha de administração na taquiarritmia fetal, não há um consenso acerca do medicamento escolhido. Este é primeiramente influenciado pelo tipo de arritmia, efeitos laterais e experiência clínica prévia². Numerosos estudos retrospectivos têm demonstrado que a terapêutica transplacentária com digoxina, flecainida, sotalol ou amiodarona é útil na reversão da taquicardia. Alguns indicam que a digoxina é a mais usada como terapêutica antiarrítmica de 1ª linha, embora a sua eficácia no controlo da taquicardia supraventricular paroxística durante um tempo razoável tenha sido questionada. Outros têm sugerido que a flecainida e o sotalol são mais efetivos na resolução do *flutter* auricular e da taquicardia supraventricular paroxística, embora tenham surgido preocupações de que podem provocar uma pró-arritmia fatal¹⁹. Um estudo que analisou 159 fetos, 114 com taquicardia supraventricular e 45 com *flutter* auricular, em que 75 dos fetos com taquicardia supraventricular e 36 dos fetos com *flutter* auricular foram tratados (35 com flecainida, 52 com sotalol e 24 com digoxina), verificou que 5 dias após o início do tratamento, 59% dos tratados com flecainida, 57% dos tratados com digoxina e 38% dos tratados com sotalol estavam em ritmo sinusal, concluindo-se que a flecainida e a digoxina são superiores ao sotalol na conversão da taquicardia supraventricular a um ritmo sinusal e na diminuição da frequência ventricular para valores melhor tolerados¹⁷. Noutro estudo foram tratados 28 fetos (18 com taquicardia supraventricular e 10 com *flutter* auricular),

sendo que seis apresentavam hidrôpsia (cinco com taquicardia supraventricular e um com *flutter* auricular), tendo os resultados evidenciado que todos os fetos com hidrôpsia reverteram para ritmo sinusal (67% com sotalol como terapêutica única e 33% após adição de flecainida) e que dos fetos sem hidrôpsia 91% converteram para ritmo sinusal (90% com sotalol como terapêutica única e 10% após adição de flecainida ou digoxina), concluindo-se que o sotalol pode ser utilizado como terapêutica de 1ª linha no *flutter* auricular fetal e é uma opção eficaz e segura no tratamento da taquicardia supraventricular fetal, principalmente na ausência de hidrôpsia¹⁸.

As taquiarritmias fetais persistentes complicadas por hidrôpsia têm pior prognóstico e pior resposta à terapêutica, ocorrendo morte em mais de 25%. Esta situação pode ser parcialmente explicada pela transferência placentária de fármacos prejudicada pelo edema e pela perfusão placentária alterada. Quando o tratamento por via transplacentária não é eficaz, as vias intraumbilical, intramuscular ou intraperitoneal têm sido utilizadas¹⁶.

A administração de fármacos antiarrítmicos tem sido associada a risco de complicações maternas. Um estudo que incluiu 159 grávidas verificou que um terço das grávidas relataram sintomas adversos, sendo os mais frequentes náuseas e tonturas. Na maioria dos casos, os sintomas não implicaram alteração do tratamento à exceção de três grávidas devido ao desenvolvimento de hipocaliémia e bradicardia¹⁷. Outro estudo, que inclui 30 grávidas, encontrou efeitos adversos maternos em metade dos casos, nomeadamente tonturas, fadiga, náuseas, vômitos, cefaleias e dispneia, não tendo sido necessário suspender a terapêutica em nenhum dos casos¹⁸. Devido ao risco de condicionar arritmias, a maioria dos protocolos de utilização é efetuado em internamento e prevê a realização de ECG materno e de doseamento dos níveis do fármaco usado (digoxina, por exemplo) para vigilância materna²⁰.

Patologia Tiroideia

HIPOTIROIDISMO

O hipotiroidismo fetal associado a bócio geralmente está relacionado com fatores maternos, tais como deficiência ou excesso de iodo, doenças autoimunes da tiroide ou exposição a medicamentos que afetam a função tiroideia²¹.

O hipotiroidismo fetal grave no início da gravidez pode prejudicar o desenvolvimento do sistema nervoso central e, apesar do tratamento pós-natal precoce, condicionar alterações da linguagem e das capacidades

perceptivo-motoras e visuo-espaciais. Adicionalmente, o bócio fetal pode condicionar compressão da traqueia e do esôfago, resultando em hidrâmnios e dificuldades respiratórias²². O reconhecimento e o tratamento do hipotiroidismo *in-utero* não só reduz as complicações obstétricas associadas ao bócio como melhoram o prognóstico dos fetos afetados²³.

A instilação intra-amniótica de medicamentos tem sido descrita no hipotiroidismo fetal com bócio, uma condição na qual a suplementação de tiroxina transplacentária não é possível devido à impossibilidade de atravessar a placenta e aos efeitos adversos maternos². O tratamento com tiroxina intra-amniótica tem como objetivo a normalização da função tiroideia fetal, aumentando os níveis séricos de tiroxina e reduzindo os de hormona estimulante da tiroide (TSH). Simultaneamente, a redução do tamanho do bócio é esperada²³. Um estudo retrospectivo com 12 fetos com hipotiroidismo tratados in útero com L-tiroxina (200-800 µg/injeção) demonstrou que o tamanho da tiroide diminuiu em oito de nove casos e os níveis de TSH no líquido amniótico diminuíram nos seis casos investigados, voltando ao normal em quatro. No entanto, ao nascimento, todos os recém-nascidos apresentaram hipotiroidismo, indicando que os níveis de TSH intra-amnióticos não refletem fielmente a função tiroideia fetal. Assim, o estudo confirmou a viabilidade e a segurança do tratamento com L-tiroxina intra-amniótica no hipotiroidismo fetal, realçando que, embora a redução do tamanho do bócio seja geralmente obtida, a função tiroideia permanece deficiente ao nascimento²¹. Um caso de hipotiroidismo fetal associado a bócio, tratado com levotiroxina intra-amniótica com uma dose de 10 µg/Kg de peso fetal estimado/semana, num total de cinco doses entre as 31 e as 37 semanas, evidenciou uma diminuição do tamanho da glândula tiroideia e eutiroidismo ao nascimento²². Noutro caso de bócio fetal tratado com injeções intra-amnióticas entre as 31 e as 36 semanas, três de triiodotironina (60 µg, 60 µg e 120 µg) e uma de tiroxina (150µg), houve redução das dimensões da tiroide e normalização da função tiroideia²³.

A injeção de levotiroxina na veia umbilical, devido aos elevados riscos associados, deve restringir-se a situações de hidrâmnios progressivos apesar de injeções repetidas na cavidade amniótica²⁴.

HIPERTIROIDISMO

O hipertiroidismo fetal é uma doença rara, que ocorre em 1 em cada 70 gestações de grávidas com doença de

Graves ou em 1 em cada 4.000-50.000 gestações, que resulta da passagem de imunoglobulinas estimuladoras da mãe para o feto. A passagem transplacentária começa pelas 20 semanas e atinge o seu máximo pela 30ª semana. Esses auto-anticorpos ligam-se ao recetor da hormona estimuladora da tiroide e aumentam a secreção de hormonas tiroideias²⁵.

A hipertrofia da glândula tiroideia e o hipertiroidismo fetais podem causar taquicardia fetal, bócio, oligoâmnios, restrição do crescimento e maturação óssea acelerada. Falência cardíaca e hidrôpsia também podem ocorrer e condicionar efeitos deletérios no desenvolvimento neural²⁶. A taxa de mortalidade associada é de 12-20%, normalmente devido a insuficiência cardíaca, mas outras possíveis causas são compressão da traqueia, infeções e trombocitopenia²⁵.

Os fatores mais importantes para a suspeição do diagnóstico de hipertiroidismo fetal são a história materna e os achados ecográficos. O doseamento dos níveis dos anticorpos maternos contra o recetor da hormona estimulante da tiroide e das imunoglobulinas estimuladoras da tiroide deve ser realizado entre as 24 e as 28 semanas de gestação. O doseamento no sangue fetal colhido por cordocentese permite o diagnóstico de tireotoxicose fetal, mas condiciona riscos de hemorragia, bradicardia ou morte. Assim, só deve ser realizado nos casos em que existam dúvidas do diagnóstico após a ecografia²⁵.

Uma vez que sem tratamento esta patologia pode associar-se a alta morbidade e mortalidade perinatal, o tratamento intrauterino através da administração materna de fármacos anti-tiroideus tem sido relatado e recomendado, resultando num prognóstico mais favorável. Um feto com 30 semanas de gestação com hipertiroidismo, confirmado por análise do sangue do cordão umbilical, foi tratado com 150 mg/dia de propiltiouracilo administrado por via oral materna, verificando-se resolução da taquicardia após duas semanas de tratamento²⁷. De forma similar, um outro feto com hipertiroidismo com taquicardia de 180 bpm foi tratado com 100 mg de propiltiouracilo 3 vezes/dia administrado por via oral materna, ocorrendo reversão para uma frequência cardíaca normal em 48 horas²⁶. Noutro estudo, um feto com 31 semanas de gestação com diagnóstico de hipertiroidismo foi tratado com 20 mg/dia de metimazol através da administração oral materna, ocorrendo o retorno aos valores normais da frequência cardíaca e do volume do líquido amniótico às 33 semanas de gestação²⁸. Não se detetaram alterações no exame físico do recém-nascido^{20,21,28}.

Durante a terapêutica devem ser monitorizados a frequência cardíaca e o crescimento fetal, assim como, a função tiroideia materna, com o objetivo de avaliar a eficácia da terapêutica e a ocorrência de efeitos adversos²⁷. A dose de fármaco é titulada em função da frequência cardíaca fetal. Se a mãe desenvolver hipotirodismo, é tratada com tiroxina, não sendo prejudicial para o feto, uma vez que, a passagem através da placenta é reduzida²⁵.

Doenças Metabólicas

CONVULSÕES DEPENDENTES DA PIRIDOXINA

As convulsões dependentes da piridoxina são uma encefalopatia epiléptica autossômica recessiva caracterizada por resistência aos antiepiléticos convencionais, mas com resposta a doses farmacológicas de piridoxina, cuja incidência pode variar entre 1/20.000 e 1/600.000^{29,30}. A apresentação clássica consiste em convulsões neonatais associadas a sintomas de encefalopatia, tais como agitação, nervosismo, irritabilidade, reações de medo e problemas na alimentação. Em retrospectiva, cerca de 20% das grávidas relatam movimentos fetais anormais altamente sugestivos de convulsões intrauterinas no 3º trimestre de gestação³¹.

O tratamento pré-natal com piridoxina durante a gravidez pode prevenir convulsões intrauterinas e melhorar o desenvolvimento neurológico³⁰. A terapêutica pré-natal com piridoxina (50 e 60 mg por dia por via oral) com início no 1º trimestre, na segunda gravidez de duas grávidas com um primeiro filho com convulsões dependentes de piridoxina, foi bem tolerada pela grávida, não tendo sido detetados movimentos fetais anormais e tendo decorrido a gravidez e o parto sem complicações. As crianças demonstraram um melhor desenvolvimento neurológico que os seus irmãos primogénitos, apesar de manifestarem algum grau de atraso no desenvolvimento³¹. Noutro estudo, o tratamento pré-natal com piridoxina em alta dose seguido por um tratamento pós-natal foi eficaz na prevenção de convulsões mas não conseguiu atenuar os resultados cognitivos pobres em dois descendentes afetados da mesma família³².

Assim, o tratamento intrauterino profilático com piridoxina deve ser considerado em fetos em risco de convulsões dependentes da piridoxina com vista à melhoria dos resultados. No entanto, a exposição ao tratamento deve ser limitada ao menor intervalo possível, de forma a evitar efeitos relacionados com a possível neurotoxicidade da piridoxina^{30,33}.

DEFICIÊNCIA DA

DESIDROGENASE-3-FOSFOGLICERATO

A deficiência da desidrogenase 3-fosfoglicerato é uma doença autossômica recessiva relacionada com a síntese de L-serina cuja apresentação clínica consiste em microcefalia congénita, atraso psicomotor grave e convulsões³⁴. Adicionalmente, uma tetraplegia espástica grave torna-se evidente nos primeiros anos de vida e os doentes manifestam irritabilidade, hipertonia e dificuldades na alimentação³⁵. Problemas visuais, tais como estrabismo, nistagmo, cataratas e atrofia ótica são frequentemente relatados. Mais raramente, surgem anemia megaloblástica, trombocitopenia e hipogonadismo³⁶.

A terapêutica oral pós-natal com L-serina é benéfica para o tratamento das convulsões, mas a prevenção da microcefalia congénita requer uma abordagem pré-natal². Um único caso de administração materna de três doses de 5 g de L-serina (190 mg/kg) diariamente condicionou uma aceleração no crescimento do cérebro fetal, com um aumento do percentil do perímetro cefálico (do percentil 29 às 26 semanas para o percentil 76 às 31 semanas), sugerindo que este distúrbio da síntese de aminoácidos pode eventualmente vir a ser tratado com sucesso no período pré-natal³⁴.

ACIDEMIA METILMALÓNICA FETAL

A acidemia metilmalónica, causada pela deficiência da apoenzima metilmalonil-CoA mutase, é um erro inato do metabolismo autossômico recessivo³⁷. Apresenta um amplo espectro clínico que varia desde morte nas primeiras semanas de vida até manifestações de início tardio com os primeiros sintomas a surgirem na segunda década de vida. Os recém-nascidos afetados podem apresentar acidose metabólica, deterioração neurológica, letargia, hipotonia, supressão da medula óssea e falência hepática e renal. Malformações congénitas, tais como microcefalia, doença cardíaca e dismorfias também têm sido descritas. As formas de início tardio podem apresentar-se como atraso mental, epilepsia, hipotonia, marcha instável, alterações da fala, retinopatia pigmentar, anemia megaloblástica, insuficiência renal e hepática ou sintomas psiquiátricos³⁸.

Várias técnicas têm sido utilizadas no diagnóstico pré-natal da acidemia metilmalónica incluindo a determinação do metilmalonato no líquido amniótico e na urina materna, a determinação da reação da mutase e dos metabolitos da cobalamina em amniócitos cultivados, estudos de incorporação do [¹⁴C]-propionato e a determinação da atividade da metilmalonil-CoA

mutase nas vilosidades coriônicas.³⁷ Assim, o diagnóstico pré-natal utilizando abordagens genéticas moleculares e bioquímicas permitiu que a terapêutica pré-natal com vitamina B12 tenha sido descrita em alguns casos.³⁹ Em três artigos três fetos com acidemia metilmalônica foram tratados desde a 21^a, 27^a e 31^a semanas de gestação até ao nascimento com hidroxicoBALAMINA ou cianocobalamina administrada por via oral ou injeção intramuscular à mãe, verificando-se uma elevação da cobalamina no sangue do cordão umbilical, o que indicou transporte adequado para o feto. Nestes estudos, ocorreu uma diminuição da excreção de ácido metilmalônico na urina materna no terceiro trimestre da gravidez e as crianças nasceram sem sintomas clínicos e demonstraram desenvolvimento psicomotor normal nos primeiros meses de vida⁴⁰⁻⁴². Por outro lado, noutro estudo um feto com acidemia metilmalônica foi tratado através da administração oral de 2 mg/dia de vitamina B12 (cianocobalamina) à mãe desde as 39 semanas de gestação até ao nascimento, verificando-se que esta dose e via de administração não foram suficientes para diminuir a excreção de ácido metilmalônico na urina materna.³⁹

DEFICIÊNCIA MÚLTIPLA DA CARBOXILASE RESPONSIVA À BIOTINA

A deficiência da holocarboxilase sintetase é a forma de início precoce da deficiência múltipla da carboxilase responsiva à biotina, um raro erro inato do metabolismo da biotina, caracterizada por taquipneia, dificuldades na alimentação, hipotonia, convulsões e letargia. As crianças com início precoce apresentam crises acidóticas com acidemia láctica, hiperamonémia e acidemia orgânica no período neonatal^{43,44}.

Como a biotina é essencial para estes doentes, a sua administração pré-natal tem sido relatada em gestações de fetos com deficiência da holocarboxilase sintetase⁴⁴. Está descrito um caso em que o feto foi tratado no terceiro trimestre da gestação, através da administração oral materna de 10 mg de biotina diariamente, e em que se demonstrou ausência completa de manifestações bioquímicas ou clínicas da doença ao nascimento⁴⁵. No entanto, noutro caso, em que o feto foi tratado a partir das 33 semanas de gestação, com 10 mg/dia de biotina, o peso fetal subiu de percentil e a gestação ocorreu sem intercorrências até ao parto, mas o recém-nascido apresentou acidose láctica e acidose metabólica, concluindo-se que a dose de biotina não foi suficiente para evitar as crises acidóticas neonatais⁴⁴.

Realça-se a importância da realização do diagnós-

tico pré-natal antes da iniciação da terapêutica pré-natal, pois apesar de não existirem relatos de teratogenicidade da biotina nos humanos, a experiência com este tratamento ainda é reduzida, não sendo prudente realizá-lo num feto sem patologia⁴⁵.

SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

A síndrome Smith-Lemli-Opitz é uma doença autossômica recessiva causada pela mutação no gene DHCR7, o qual codifica a enzima 7-dehidrocolesterol redutase, a última enzima na via de biossíntese do colesterol. O bloqueio da biossíntese do colesterol leva à acumulação de 7-desidrocolesterol e 8-desidrocolesterol e níveis reduzidos de colesterol em todos os tecidos e fluídos corporais⁴⁶. Embora presente noutros grupos étnicos, esta síndrome é mais frequente em caucasianos do Norte da Europa e apresenta uma incidência entre 1/20.000 a 1/70.000⁴⁷.

As características clínicas abrangem um amplo espectro, em que nas formas mais graves as crianças têm múltiplas malformações congénitas e risco de morte perinatal, enquanto nas formas mais ligeiras apresentam malformações *minor* e problemas de aprendizagem e comportamento⁴⁸.

Está descrito um único caso de um feto tratado com suplementação de colesterol através de transfusões intravenosas e intraperitoneais de plasma congelado fresco (nível de colesterol=219mg/dl) entre as 34 e as 37 semanas de gestação, no qual se demonstrou aumento dos níveis de colesterol no sangue fetal e do volume corpuscular médio nos eritrócitos fetais, sugerindo que o colesterol exógeno foi incorporado nos eritrócitos fetais. Adicionalmente, verificou-se melhoria na velocidade de crescimento pré-natal, com um aumento do percentil sete para o percentil 15⁴⁹.

Outras

MALFORMAÇÃO ADENOMATÓIDE CÍSTICA PULMONAR

A malformação adenomatóide cística pulmonar é caracterizada histologicamente pela proliferação anormal dos bronquíolos respiratórios terminais e uma diminuição das células alveolares normais⁵⁰. É uma situação rara que apresenta uma incidência de 1/10.000 a 1/35.000 gestações⁵¹.

A lesão é classificada em microcística ou macrocística em função da sua aparência na ecografia pré-natal. As microcísticas surgem como uma massa ecogénica sólida e podem regredir espontaneamente após as 26 a 28 semanas de gestação. Por outro lado, as lesões

macrocísticas contêm cistos individuais ou múltiplos, com 5mm ou mais de diâmetro, geralmente não regredem, ocorrendo acumulação de fluido dentro dos cistos, e condicionam um risco significativo de hipoplasia pulmonar, derrame pleural, hidrôpsia e morte fetal⁵².

A abordagem pré-natal é determinada pelo tipo e tamanho da lesão bem como pela presença de hidrôpsia fetal. Uma atitude expectante com avaliação ecográfica seriada é apropriada para lesões pequenas e não complicadas. No entanto, em lesões de alto risco (razão entre volume da lesão e perímetro cefálico superior a 1,6 e/ou hidrôpsia) uma intervenção pré-natal pode melhorar o prognóstico⁵⁰. Num estudo com 15 fetos de alto risco, 13 hidróticos e dois não hidróticos, foi efetuada terapêutica pré-natal com betametasona (12,5 mg, por via intramuscular materna, 2 doses), verificando-se que sete dos 13 fetos hidróticos (54%) responderam à administração de esteroides e que os dois fetos não hidróticos não desenvolveram hidrôpsia até ao nascimento. No entanto, sete dos 15 fetos (47%) tiveram morte perinatal⁵³. Noutro estudo foi administrada betametasona 12 mg por via intramuscular, em 2 doses separadas de 24 horas, a 13 fetos de alto risco, observando-se resolução da hidrôpsia em sete dos nove fetos hidróticos (78%) e da ascite em dois fetos não hidróticos. Após o tratamento, o crescimento das lesões desacelerou em oito dos 13 fetos (62%) e ocorreu regressão completa da lesão em três fetos⁵⁰. Num estudo retrospectivo foram comparados 24 fetos com hidrôpsia, 11 dos quais submetidos a ressecção fetal aberta e 13 a terapêutica pré-natal com betametasona. Os resultados mostraram que 10 dos 13 fetos (77%) que receberam terapêutica pré-natal e dois dos 11 fetos (18%) submetidos a ressecção fetal aberta tiveram resolução da hidrôpsia. A maioria dos fetos submetidos a ressecção fetal (89%) necessitou de suporte ventilatório, contrariamente, aos fetos que receberam terapêutica pré-natal, em que apenas um necessitou deste suporte⁵⁴.

HIPERPLASIA CONGÊNITA DA SUPRARRENAL

A hiperplasia congênita da suprarrenal é uma doença hereditária causada por um defeito numa das enzimas da via de formação de esteroides, sendo a deficiência da 21-hidroxilase responsável por 90-95% dos casos⁵⁵.

Na sua forma mais grave, denominada perdedora de sal ou clássica, a deficiência de aldosterona leva a perda de sal, hiponatremia, hipercalémia, acidose e morte. A produção deficiente de cortisol fetal leva à superprodução de ACTH, estimulando a suprarrenal fetal a

produzir androgénios em excesso, virilizando os fetos do sexo feminino. Os fetos masculinos afetados têm genitália externa normal, mas desenvolvem perda de sal, com risco de morte durante o primeiro mês de vida. A forma virilizante simples resulta de mutações mais leves em relação à forma clássica, mas apresenta deficiência de cortisol, níveis elevados de ACTH e virilização do sexo feminino. Os recém-nascidos do sexo masculino são anatomicamente normais e podem escapar ao diagnóstico até uma idade posterior. A forma não clássica pode surgir em mulheres adolescentes ou adultas com menstruações irregulares, infertilidade ou hirsutismo, podendo mesmo ser assintomática, sendo difícil a sua distinção com a síndrome dos ovários policísticos. Os homens com hiperplasia congênita da suprarrenal não clássica são assintomáticos⁵⁶.

A administração de dexametasona pré-natal tem sido defendida com o propósito de melhorar ou eliminar a virilização genital nos fetos do sexo feminino afetados, reduzindo a necessidade de cirurgia reconstrutiva genital e o impacto psicológico da virilização⁵⁷. Uma vez que, a virilização da genitália externa em fetos femininos afetados começa às oito semanas de gestação, a dexametasona (20 µg/kg/dia) deve ser iniciada logo que a gravidez é confirmada. Além disso, a determinação do sexo deve ser realizada o mais precocemente possível e se o feto for do sexo masculino ou do sexo feminino não afetado, o tratamento deve ser interrompido⁵⁵. Num estudo francês que analisou 253 gestações a terapêutica pré-natal com dexametasona foi eficaz na redução ou mesmo eliminação da virilização em mulheres com hiperplasia congênita da suprarrenal, sendo a taxa de sucesso de 80%⁵⁶. Noutro estudo com 25 fetos do sexo feminino tratados com dexametasona, administrada até às nove semanas de gestação, 11 nasceram com genitais femininos normais e 11 com sintomas significativamente mais suaves que as suas irmãs não tratadas. Assim, 88% dos recém-nascidos do sexo feminino tratados pré-natalmente nasceram com genitais normais ou ligeiramente virilizados. Não foram observados efeitos colaterais significativos nas mães ou fetos⁵⁵.

No entanto, têm sido frequentemente levantadas dúvidas acerca da segurança da terapêutica pré-natal com dexametasona. Relativamente à segurança materna, vários estudos indicaram que o tratamento pré-natal com dexametasona está associado a complicações maternas modestas, nomeadamente, aumento do número de estrias, edema, maior apetite, desconforto gástrico ligeiro, alterações de humor e hipertensão

leve⁵⁷⁻⁶⁰. Em relação à segurança fetal, numa avaliação de 500 gestações, não foram encontradas diferenças em relação ao peso, comprimento e perímetro cefálico ao nascimento quando comparados recém-nascidos tratados com não tratados⁶¹. No entanto, um outro estudo relatou défices na memória de trabalho verbal em pacientes tratados com dexametasona, apesar de não encontrar diferenças na inteligência psicométrica, lateralização cerebral, codificação da memória ou memória a longo prazo⁶².

Adicionalmente, este tratamento levanta outra questão ética importante, nomeadamente a exposição de sete de oito fetos no primeiro trimestre (quatro do sexo masculino e três do sexo feminino) à dexametasona em altas doses para tratar um feto do sexo feminino afetado, sendo esta questão motivo de intenso debate⁵⁶.

CONCLUSÃO

As patologias fetais que podem justificar farmacoterapia pré-natal compreendem um grupo heterógeno de condições metabólicas, endócrinas e estruturais. No entanto, devido à falta de evidência de ensaios clínicos, para muitas das patologias incluídas nesta revisão não existe um consenso quanto à melhor opção terapêutica a adotar. Assim, por um lado, existem algumas patologias nas quais a experiência clínica acumulada permite orientar o tratamento, como por exemplo, a utilização de antiarrítmicos na taquicardia supraventricular fetal e o tratamento das patologias tiroideias fetais. Por outro lado, para condições mais raras, como alguns erros do metabolismo, não existe uma evidência clara da eficácia da terapêutica farmacológica pré-natal.

Desde a sua introdução que o objetivo de maximizar a eficácia do fármaco no feto e de minimizar a toxicidade na mãe tem sido uma tarefa desafiadora. Assim, o recurso a terapêuticas pré-natais implica uma análise cuidada acerca da segurança materna e fetal. Como as grávidas são expostas a fármacos dos quais não necessitam é fundamental avaliar o risco de complicações maternas, tais como o desenvolvimento de hipotireoidismo devido aos fármacos anti-tiroideus utilizados no hipertireoidismo fetal e os efeitos adversos associados ao uso de esteroides na hiperplasia congénita da suprarrenal e de antiarrítmicos nas taquiarritmias fetais. Relativamente à segurança fetal, é necessário ter presente a possibilidade de ocorrerem efeitos não terapêuticos associados aos fármacos, como por exemplo, a restrição de

crescimento no bloqueio cardíaco congénito associado à utilização de esteroides. Adicionalmente, apesar de não existirem relatos de teratogenicidade, a experiência com algumas terapêuticas, tais como a biotina, é ainda reduzida, o que implica maior preocupação. Por último, a terapêutica pré-natal levanta outra questão ética importante, ou seja a exposição de alguns fetos sem patologia a fármacos de que não necessitavam, como é exemplo a exposição à dexametasona em altas doses na hiperplasia congénita da suprarrenal.

BIBLIOGRAFIA

1. Liley A. Intrauterine Transfusion of Foetus in Haemolytic Disease. *BMJ* 1963;2:1107-1109.
2. Hui L, Bianchi DW. Prenatal pharmacotherapy for fetal anomalies: a 2011 update. *Prenat Diagn* 2011;31:735-743.
3. Staud F, Cervený L, Ceckova M. Pharmacotherapy in pregnancy; effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J Drug Target* 2012;20:736-763.
4. Mauro A, Casavola V, Guarnieri G, Calderoni G, Cicinelli R. Antenatal and postnatal combined therapy for autoantibody-related congenital atrioventricular block. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13.
5. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J, Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004;110:1542-1548.
6. Tunks RD, Clowse ME, Miller SG, Brancazio LR, Barker PC. Maternal autoantibody levels in congenital heart block and potential prophylaxis with antiinflammatory agents. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208.
7. Pisoni CN, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M, et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1147-1152.
8. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, Llanos C, Davis C, Buyon JP. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol*. 2009;103:1102-1106.
9. Breur J, Visser G, Kruize A, Stoutenbeek P, Meijboom J. Treatment of fetal heart block with maternal steroid therapy: case report review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:467-472.
10. Yildirim A, Tunaodlu F, Karaadaç A. Neonatal Congenital Heart Block. *Indian Pediatr* 2013;50.
11. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, et al. Evaluation of Transplacental Treatment for Fetal Congenital Bradyarrhythmia. *Circ J* 2012;76:469-476.
12. Maeno Y, Himeno W, Saito A, Hiraishi S, Hirose O, Ikuma M, et al. Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population: a multicentre experience. *Heart* 2005;91:1075-1079.
13. Izmirlı PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, As-

kanase AD, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1827--1830.

14. Morel N, Georgin-Lavialle S, Levesque K, Guettrot-Imbert G, Le Guern V, Le Bidois J, et al. Neonatal lupus syndrome: Literature review. *Rev Med Interne* 2015;36(3):159-166.

15. Falcão L. Taquiarritmias Fetais. São Paulo: Centro de Estudos de Medicina Fetal 2011.

16. Kang SL, Howe D, Coleman M, Roman K, Gnanaprasam J. Foetal supraventricular tachycardia with hydrops fetalis: a role for direct intraperitoneal amiodarone. *Cardiol Young* 2015;25:447-453.

17. Jaeggi ET, Carvalho JS, De Groot E, Api O, Clur SA, Rameloo L, et al. Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Pediatr Cardiol* 2011;124:1747-1754.

18. Van der Heijden LB, Oudijk MA, Manten GT, ter Heide H, Pistorius L, Freund MW. Sotalol as first-line treatment for fetal tachycardia and neonatal follow-up. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:285-293.

19. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, Gotteiner NL, Deal BJ, McGregor SN, et al. Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* 2004;109:375-379.

20. Montenegro N, Rodrigues T, Ramalho C, Campos DA. Taquiarritmias Supraventriculares. *Protocolos de Medicina Materno-Fetal*. 3 ed: Lidel; 2014:159-161.

21. Ribault V, Castanet M, Bertrand AM, Guibourdenche J, Vuillard E, Luton D, et al. Experience with intraamniotic thyroxine treatment in nonimmune fetal goitrous hypothyroidism in 12 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3731-3739.

22. Stewart CJ, Constantatos S, Joolay Y, Muller L. In utero treatment of fetal goitrous hypothyroidism in a euthyroid mother: a case report. *J Clin Ultrasound* 2012;40:603-606.

23. Agrawal P, Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002 May;19(5):501-5.

24. Borgel K, Pohlenz J, Holzgreve W, Bramswig JH. Intrauterine therapy of goitrous hypothyroidism in a boy with a new compound heterozygous mutation (Y453D and C800R) in the thyroid peroxidase gene. A long-term follow-up. *J Obstet Gynecol* 2005;193:857-858.

25. Batra CM. Fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Oct;17(Suppl 1):S50-54.

26. Parilla BV, Hanif F, Hasbani K, Iannucci T. Fetal tachycardia treated successfully with maternally administered propylthiouracil. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:968051.

27. Srisupundit K, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Luewan S, Tongsong T. Fetal therapy in fetal thyrotoxicosis: a case report. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23(2):114-116.

28. Sato Y, Murata M, Sasahara J, Hayashi S, Ishii K, Mitsuda N. A case of fetal hyperthyroidism treated with maternal administration of methimazole. *J Perinatol*. 2014 Dec;34(12):945-947.

29. Van Karnebeek CD, Stockler-Ipsiroglu S, Jaggamantri S, Assmann B, Baxter P. Lysine-Restricted Diet as Adjunct Therapy for Pyridoxine-Dependent Epilepsy: The PDE Consortium Con-

sensus Recommendations. *JIMD Rep*. 2014;15:1-11.

30. Van Karnebeek CD, Jaggamantri S. Current treatment *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Feb;17(2):335.

31. Bok LA, Been JV, Struys EA, Jakobs C, Rijper EA, Willemssen MA. Antenatal treatment in two Dutch families with pyridoxine-dependent seizures. *Eur J Pediatr*. 2010 Mar;169(3):297-303.

32. Rankin P, Harrison S, Chong W, Boyd S, Aylett S. Pyridoxine-dependent seizures: a family phenotype that leads to severe cognitive deficits, regardless of treatment regime. *Dev Med Child Neurol*. 2007 Apr;49(4):300-305.

33. Hartmann H, Fingerhut M, Jakobs C, Plecko B. Status epilepticus in a neonate treated with pyridoxine because of a familial recurrence risk for antiquitin deficiency: pyridoxine toxicity? *Dev Med Child Neurol* 2011;53:1150-1153.

34. Koning TJ, Klomp LWJ, Van Oppen ACC, Beemer FA, Dorland L, van den Berg IET, et al. Prenatal and early postnatal treatment in 3-phosphoglycerate-dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2004;364:2221-2222.

35. Tabatabaie L, Klomp LW, Rubio-Gozalbo ME, Spaapen LJ, Haagen AA, Dorland L, et al. Expanding the clinical spectrum of 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2011;34:181-184.

36. Kraoua I, Wiame E, Kraoua L, Nasrallah F, Benrhouma H, Rouissi A, et al. 3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: description of two new cases in Tunisia and review of the literature. *Neuropediatrics* 2013;44:281-285.

37. Cavicchi C, Donati MA, Funghini S, la Marca G, Malvaigia S, Ciani F. Genetic and biochemical approach to early prenatal diagnosis in a family with mut methylmalonic aciduria. *Clin Genet* 2006;69:72-76.

38. Huemer M, Simma B, Fowler B, Suormala T, Bodamer OA, Sass JO. Prenatal and postnatal treatment in cobalamin C defect. *J Pediatr* 2005;147:469-472.

39. Soda H, Ohura T, Yoshida I, Aramaki S, Aoki K. Prenatal diagnosis and therapy for a patient with vitamin B12-responsive methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:295-298.

40. Zab R, Leupold D, Fernandez M, Wendel U. Evaluation of prenatal treatment in newborns with cobalamin-responsive methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis* 1995;18:100-101.

41. Meer S, Spaapen M, Fowler B, Jakobs C. Prenatal treatment of a patient with vitamin B12 responsive methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1990;117:923-926.

42. Ampola M, Mahoney M, Nakamura E, Tanaka K. Prenatal Therapy of a Patient with Vitamin-B12-Responsive Methylmalonic Acidemia. *N Engl J Med* 1975;293:313-317.

43. Phuc T, Elaina J, Laurie N, William N. Prenatal diagnosis of holocarboxylase synthetase deficiency by assay of the enzyme in chorionic villus material followed by prenatal treatment. *Clin Chim Acta* 1999;284:59-68.

44. Yokoi K, Ito T, Maeda Y, Nakajima Y, Kurono Y, Sugiyama N, et al. A case of holocarboxylase synthetase deficiency with insufficient response to prenatal biotin therapy. *Brain Dev* 2009;31:775-778.

45. Phuc T, John B, William N. Prenatal Diagnosis and Treatment of Holocarboxylase Synthetase Deficiency. *Prenat Diagn* 1999;19:108-112.

46. Fliesler SJ. Antioxidants: The Missing Key to Improved

Therapeutic Intervention in Smith-Lemli-Opitz Syndrome? Hereditary Genet. 2013;2:119.

47. Ayse Y, Frank T, Aysu K. Neonatal Congenital Heart Block. Indian Pediatr 2013;50.

48. DeBarber AE, Eroglu Y, Merkens LS, Pappu AS, Steiner RD. Smith-Lemli-Opitz syndrome. Expert Rev Mol Med 2011;13:e24.

49. Irons M, Nores J, Stewart T, Craig S, Bianchi D, D'Alton M, et al. Antenatal therapy of Smith-Lemli-Opitz syndrome. Fetal Diagn Ther 1999;14:133-137.

50. Curran PF, Jelin EB, Rand L, Hirose S, Feldstein VA, Goldstein RB, et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cystic adenomatoid malformations. J Pediatr Surg 2010;45:145-150.

51. Reis AR, Ribeiro FB, Schultz R. Congenital cystic adenomatoid malformation type I. Autops Case Rep 2015;5:21-26.

52. Min JY, Won HS, Lee MY, Suk HJ, Shim JY, Lee PR, et al. Intrauterine therapy for macrocystic congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Obstet Gynecol Sci 2014;57:102-108.

53. Morris LM, Lim FY, Livingston JC, Polzin WJ, Crombleholme TM. High-risk fetal congenital pulmonary airway malformations have a variable response to steroids. J Pediatr Surg 2009;44:60-65.

54. Loh KC, Jelin E, Hirose S, Feldstein V, Goldstein R, Lee H. Microcystic congenital pulmonary airway malformation with hydrops fetalis: steroids vs open fetal resection. J Pediatr Surg 2012;47:36-39.

55. Toshihiro T, Kenji F. Prenatal Diagnosis and Treatment of Steroid 21-Hydroxylase Deficiency. Clin Pediatr Endocrinol. 2008;17:95-102.

56. Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. Am J Obstet Gynecol 2013;208:354-359.

57. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4133-4160.

58. Maria N, Ann C, Jihad O, Ian M, Monina C, Amanda G, et al. Prenatal Diagnosis for Congenital Adrenal Hyperplasia in 532 Pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2001:5651-5657.

59. Maguelone F, Yves M, Michel D. Prenatal Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia. Trends Endocrinol Metab 1998;9:284-289.

60. Svetlana L, Anna W, The-Hung B, Martin R, Mikael H. Long-Term Somatic Follow-Up of Prenatally Treated Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:3872-3880.

61. Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: A paradigm for prenatal diagnosis and treatment. Ann N Y Acad Sci 1389 2010;1192:5-11.

62. Hirvikoski T, Nordenstrom A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzen EM, Wedell A, et al. Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:542-548.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ana Costa

E-mail: rita_cur@hotmail.com

RECEBIDO EM: 16/02/2016

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 05/05/2016