

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO OESTE DO PARANÁ – UNIOESTE CAMPUS
CASCAVEL

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS – PCF

Revisão integrativa do uso de medicamentos corticosteroides para o
tratamento dos sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo

Lillian Amanda Gabarrão de Jesus

Cascavel – PR
2024

Lillian Amanda Gabarrão de Jesus

Revisão integrativa do uso de medicamentos corticosteroides para o tratamento dos
sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Oeste do Paraná, campus de Cascavel, em cumprimento aos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas na linha de pesquisa: Fármacos e medicamentos.

Orientador: Prof^o. Dr. Eduardo Borges de Melo

Coorientador: Prof^a Dra. Grasiela Piuvezam

Cascavel – PR

2024

Ficha de identificação da obra elaborada através do Formulário de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da Unioeste:

Gabarrão de Jesus, Lillian Amanda
Revisão Integrativa do uso de medicamentos
corticosteróides para o tratamento dos sintomas do Transtorno
do Espectro do Autismo / Lillian Amanda Gabarrão de Jesus;
orientador Eduardo Borges de Melo; coorientadora Grasiela
Piuvezam. -- Cascavel, 2024.
28 p.

Dissertação (Mestrado Acadêmico Campus de Cascavel) --
Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Centro de Ciências
Médicas e Farmacêuticas, Programa de Pós-Graduação em
Ciências Farmacêuticas, 2024.

1. Revisão Integrativa. 2. Transtorno do Espectro do
Autismo. 3. Tratamento dos sintomas do transtorno do espectro
do autismo . 4. Corticosteróides . I. Borges de Melo, Eduardo
, orient. II. Piuvezam, Grasiela , coorient. III. Título.

BIOGRAFIA RESUMIDA

Lillian Amanda Gabarrão de Jesus, natural de Umuarama, Paraná, nascida no ano de 1989. Coursou graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade Paranaense – Unipar, na cidade de Umuarama, Paraná, com conclusão no ano de 2010. Obtendo assim o título de bacharel em Farmácia e Bioquímica. Iniciou sua carreira profissional no ano de 2011, com o cargo de Farmacêutica auxiliar na empresa Seiva Farma, Farmácia de manipulação localizada na cidade de Umuarama, Paraná. Em 2013 ocupou o cargo de Farmacêutica responsável na Farmácia Cianorte, grupo Casofarma, localizada em Cianorte no Paraná. No ano de 2017 concluiu uma pós-graduação em Farmacologia aplicada à clínica na Universidade Unicesumar, em Maringá Paraná, e no mesmo ano uma pausa no trabalho. A partir de então ingressou no programa de pós-graduação *stricto sensu*, nível mestrado, Ciências Farmacêuticas na Universidade do Oeste do Paraná – Unioeste no ano de 2021. Desenvolve um projeto de revisão interativa com Orientador o Prof Dr Eduardo Borges de Melo, e coorientadora Graziela Piuvezam.

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por me capacitar e guiar em cada etapa deste caminho. Em sequência, dedico-o à minha família, pelo apoio incondicional e pela compreensão demonstrada ao longo desta jornada.

AGRADECIMENTOS

Expresso minha sincera gratidão a Deus pelas incontáveis bênçãos recebidas e pela força concedida para superar cada desafio até o presente momento. Estendo meus agradecimentos à minha família, cujo apoio inabalável em cada um dos meus projetos tem sido fundamental, destacando-se o papel imprescindível do meu esposo, Junior Jesus, em minha trajetória.

Um reconhecimento especial é direcionado ao meu orientador, Prof. Eduardo B. de Melo, cuja disponibilidade e contribuição valiosa de conhecimento foram cruciais para o desenvolvimento de um trabalho de qualidade. Agradeço também à minha coorientadora, Prof^a. Graziela Piuvezam, que, apesar dos desafios impostos pela distância, esteve sempre presente e compartilhou generosamente sua vasta expertise. Minha gratidão se estende ao Prof. Isaac Pimenta, por dedicar seu tempo e experiência, enriquecendo significativamente nossa colaboração com sua sabedoria.

Por fim, expresso meu agradecimento à Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste), por me oferecer não apenas uma oportunidade acadêmica, mas também todo o suporte estrutural necessário para a realização deste projeto. Esta jornada foi engrandecida pela contribuição de cada um desses indivíduos e instituição, aos quais serei eternamente agradecida.

Revisão integrativa do uso de medicamentos corticosteroides para o tratamento dos sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo

Resumo:

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma patologia do neurodesenvolvimento caracterizado por prejuízos persistentes tanto na comunicação quanto na interação social, associados à presença de padrões restritos e repetitivos do comportamento, interesses ou atividades. Os corticosteroides têm sido utilizados para tratar os sintomas centrais e associados ao TEA. Realizamos uma revisão integrativa de estudos que investigaram os efeitos clínicos do uso corticosteroides em relação a sua eficácia, segurança e efeitos adversos no tratamento do TEA. A busca foi realizada em quatro bases de dados, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science e Google Acadêmico. Nove estudos foram selecionados e analisados, apresentaram um baixo risco de viés e oito estudos eram compostos por crianças e adolescentes com TEA e um em modelo animal. Destarte, os artigos demonstraram que o uso dos corticosteroides reduziu de forma segura os sintomas do TEA, incluindo hiperatividade e irritabilidade. Além disso, foi demonstrado uma melhora nos comportamentos estereotipados e sociais, desta forma tratando os principais sintomas do TEA e sem efeitos adversos graves. O tratamento com corticosteroides pode ter efeitos promissores no tratamento de sintomas centrais e associados ao TEA, podendo ser utilizados sozinhos ou em combinação como outros fármacos ou mesmo com outras terapias não farmacológicas.

Palavra-chave: Comportamentos Estereotipados; Hiperatividade; Irritabilidade; Crianças e Adolescentes; Linguagem.

Systematic integrative of the use of corticosteroids for the treatment the symptoms of autism spectrum disorder

Abstract:

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental pathology characterized by persistent impairments in both communication and social interaction, coupled with the presence of restricted and repetitive patterns of behavior, interests, or activities. Corticosteroids have been used to treat symptoms associated with ASD. We conducted a systematic review of study investigating the clinical effects of corticosteroids use in relation to their efficacy, safety, and adverse effects in the treatment of ASD. The search was performed across four databases: PubMed, Scopus, Web of Science e Google Acadêmico. Nine studies were selected and analyzed, they presented a minimal risk of bias, and eight studies were composed of children and adolescents with ASD and one in an animal model. Thus, the articles proved that the use of corticosteroids safely reduced the symptoms of ASD, including hyperactivity and irritability. Furthermore, an improvement in stereotypical and social behaviors was shown, thus treating the core symptoms of ASD and without serious adverse effects. Treatment with corticosteroids may hold promising effects in managing central symptoms and those associated with ASD, either used alone or in combination with other medications or even non-pharmacological therapies.

Key words: Stereotypical Behaviors; Hyperactivity; Irritability; Children and Adolescents; Language.

SUMÁRIO

Lista de Símbolos e Abreviaturas	11
INTRODUÇÃO	12
OBJETIVO GERAL	16
OBJETIVO ESPECÍFICO.....	16
Capítulo 1.....	17
Revisão integrativa: corticosteroides para o tratamento dos sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo	17
CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
REFERÊNCIAS.....	37

Lista de Símbolos e Abreviaturas

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition	DSM-5
Hipotálamo-hipófise-adrenal	HPA
Gamma-AminoButyric Acid	GABA-A
Interleucina-6	IL-6
N-metil-D-Aspartato	NMDA
Transtorno do Espectro Autista	TEA

INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) pode ser caracterizado como um distúrbio do desenvolvimento neurobiológico que acarreta prejuízos na comunicação e interação social, bem como apresenta padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades de acordo com o DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition DSM-5; Lord et al., 2018). Destarte, pacientes com TEA geralmente exibem comportamentos repetitivos, como contar, tocar, repetir palavras, fatos e expressões, dificuldades para expressar seus sentimentos, maior sensibilidade a sons, luzes, cheiros ou contato. Esse tipo de comportamento favorece a exclusão social e limita as habilidades da criança, causando mais sofrimento aos familiares (Adler et al., 2015).

Atualmente, ocorre uma tendência de alta na prevalência dessa patologia, pois nas últimas décadas a sua taxa praticamente quadruplicou (Zablotsky, Black e Blumberg, 2017). Acredita-se que essa proporção seja a mesma em todas as origens raciais, étnicas ou socioeconômicas, embora a prevalência no sexo masculino possa ser até cinco vezes maior do que do sexo feminino (Christensen et al., 2016). Esse aumento constante da prevalência pode estar relacionado com o aprimoramento das ferramentas de triagem em crianças e adultos, bem como relacionado com melhores critérios de diagnóstico, escalas comportamentais e neuropsicológicas mais precisas.

Uma característica fundamental da fisiopatologia do TEA é a alteração na conectividade cerebral, tanto cortical quanto subcortical (Kana, Keller, Cherkassky, Minshew e Just, 2009). Estudos recentes demonstram que a conectividade aumentada entre os córtices sensoriais, o tálamo e os núcleos da base parecem estar implicados com a desregulação comportamental observada no TEA (Cerliani et al., 2015). Apesar da superconectividade, ocorre uma redução da eficiência da comunicação, inclusive no sistema de neurônios-espelho em adolescentes com TEA, essas alterações encefálicas estão diretamente relacionadas com a capacidade de formar representações cognitivas complexas necessárias para efetivamente abstrair, compreender a linguagem e responder a sinais sociais, que representam, coletivamente, os principais sintomas do TEA (Fishman, Keown, Lincoln, Pineda e Müller 2014; Baum et al., 2015).

O tratamento convencional inclui vários fármacos psicotrópicos, como antipsicóticos atípicos, inibidores seletivos, estimulantes e ansiolíticos. Entretanto, não

tratam diretamente o TEA, pois visam eliminar comportamentos inadequados, como agitação psicomotora, agressividade e sintomas obsessivos compulsivos (Canitano, 2008; Hurwitz et al., 2012; Stachnik, Gabay, 2010; Wink et al., 2010). Levando isso em consideração, os corticosteroides, como a prednisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona, vêm sendo utilizados no tratamento do TEA, pois possuem potentes propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antineoplásicas e são essenciais no tratamento de vários sinais e sintomas que acometem os pacientes com TEA (Wan et al., 2012).

A resposta do sistema ao estresse é mediada pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), desta forma, este sistema permite a adaptação ao meio ambiente. Estudos clínicos demonstraram a relação do eixo HPA com o TEA, pois a função anormal do eixo HPA em crianças com TEA apresentava uma taxa irregular de excreção de cortisol, sendo correlacionada com a gravidade dos sintomas do TEA (Lakshmi Priya et al., 2013). Inúmeros estudos avaliaram a capacidade de resposta do cortisol no TEA, demonstrando um *delay* do eixo HPA na resposta à manipulação fisiológica ou física.

A hiporresponsividade foi observada em estressores que envolviam componentes sociais. No entanto, a hiper-responsividade do eixo HPA também foi observada em situações envolvendo estímulos desagradáveis ou em alguns contextos sociais (Taylor e Corbett, 2015; Lakshmi Priya et al., 2013). Vale destacar que em um estudo clínico em crianças com TEA foi evidenciado disfunções no eixo HPA, logo, demonstrou-se um padrão irregular de excreção de cortisol, esse achado foi correlacionado com a gravidade dos sintomas do TEA (Lakshmi Priya et al., 2013).

Em um estudo clínico realizado com crianças com TEA, foram demonstrados efeitos positivos do tratamento com corticoide (prednisona), destacando os benefícios do tratamento na função cerebral relacionada com a linguagem e no desempenho comportamental (Duffy et al., 2014), bem como a prednisolona demonstra um efeito benéfico ao longo do tempo em crianças com TEA nas habilidades de linguagem receptiva e expressiva e nas manifestações comportamentais (Golla e Sweeney, 2014; Brito et al., 2021). Também foi demonstrado que o uso da prednisolona quando usada como adjuvante da risperidona, melhora a irritabilidade, hiperatividade, letargia e comportamento estereotipado em crianças com TEA (Malek et al., 2020).

Os corticosteroides, como a prednisolona, são uma classe de hormônios esteroides secretados pela glândula adrenal em resposta ao estresse. Desde a sua

descoberta na década de 1940, os corticosteroides têm sido utilizados para o tratamento de várias doenças imunes e/ou inflamatórias com base em seus efeitos imunossupressores e/ou anti-inflamatórios (Williams, 2018). Da mesma forma, foi demonstrado que esses fármacos causam uma melhora dos sintomas centrais e associados em indivíduos com TEA (Malek et al., 2020; Brito et al., 2021). No geral, os estudos sugeriram um efeito benéfico da prednisolona na irritabilidade, letargia, comportamento estereotipado e/ou hiperatividade em crianças com TEA.

Os mecanismos pelos quais a prednisolona e a pregnenolona agem na sua ação anti-inflamatória e/ou imunorreguladora ainda não foram completamente elucidados. Entretanto, sugere-se que os corticosteroides podem modular a ativação das micróglias, ou seja, podem exercer a modulação da atividade encefálica (Sugama et al., 2013), bem como aumentar o número de células Natural Killer (Eddy *et al.*, 2014) e reduzir os níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), nas primeiras semanas de administração.

A pregnenolona é um precursor do hormônio esteroide que é sintetizado em diferentes tecidos, como no encéfalo e nos linfócitos. Sabe-se que pode atuar como um agente anti-inflamatório e/ou imunorregulador em várias patologias neuro-inflamatórias (Murugan et al., 2019). Bem como apresenta um bom perfil de segurança e pode ocasionar melhoras significativas nos sintomas do TEA. Além disso, também é capaz de suprimir a ativação pró-inflamatória das células micróglias em humanos e em modelos animais (Aggelakopoulou et al., 2016; Ayatollahi et al., 2020) podendo justificar seus efeitos benéficos no tratamento do TEA.

Os neuroesteroides são esteroides que podem ser sintetizados no sistema nervoso central e diferem das ações clássicas dos receptores intracelulares, pois podem exercer ações rápidas na membrana celular por meio de interações alostéricas com o receptor GABA-A. A pregnenolona é um neuroesteroide que é metabolizado a partir do colesterol e o precursor de uma elevada gama de neuroesteroides. A administração por via oral em humanos, a pregnenolona é convertida em vários metabólitos. Entre eles, a alopregnanolona e o sulfato de pregnenolona (Sripada et al., 2013).

Sabe-se que a alopregnanolona regula os receptores GABA-A (Hosie et al., 2006) e, posteriormente, foi demonstrado que a forma sulfatada de pregnenolona modula os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) (Kostakis et al., 2013). Logo, as ações farmacológicas da alopregnanolona e do sulfato de pregnenolona podem ser

excelentes estratégias para o tratamento dos sintomas do TEA.

Levando isso em consideração, as revisões integrativas são excelentes ferramentas para demonstrar e sintetizar os achados científicos presentes na literatura, contribuindo, assim, para uma maior aplicabilidade nos tratamentos de inúmeras patologias. Levando em consideração que a etiologia do TEA ainda é desconhecida, sendo um transtorno multifatorial, os tratamentos apresentam severas limitações. Inúmeros estudos são realizados de maneira isolada, ou seja, cada tratamento pode se mostrar eficaz para uma gama limitada de sintomas do TEA. Portanto, este trabalho se justifica mediante a tentativa de identificar os efeitos do uso dos corticosteroides como tratamento para os sintomas do TEA. Assim, os achados podem contribuir para avaliar a eficácia desse tratamento.

OBJETIVO GERAL

Objetivamos demonstrar nesta revisão os efeitos do uso dos corticosteroides no tratamento do Transtorno do Espectro do Autismo.

OBJETIVO ESPECÍFICO

1. Avaliar através da literatura a elegibilidade das publicações científicas para o tratamento do Transtorno do Espectro do Autismo utilizado os corticosteroides.
2. Investigar através da literatura a eficácia do tratamento com corticosteroides nos sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo, como irritabilidade, agressividade, prejuízo na comunicação social e na interação social;
3. Verificar através da literatura se tratamento com corticosteroides é seguro para reduzir os sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo.

Capítulo 1

Revisão integrativa: corticosteroides para o tratamento dos sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo

Lillian Amanda Gabarrão de Jesus^I; Eduardo Borges de Melo^I

^IUniversidade Estadual do Oeste do Paraná – Unioeste. Cascavel, Paraná, Brasil.

Manuscrito submetido para publicação na Revista Brasileira de Enfermagem (reben).
Qualis Ciências Farmacêuticas: A4



ARTIGO DE REVISÃO

Revisão integrativa: corticosteroides para o tratamento dos sintomas do Transtorno do Espectro do Autismo

RESUMO

Objetivos: Atualmente, não há um medicamento único para tratar os principais sintomas do transtorno do espectro do autismo (TEA). Nesse contexto, esta revisão integrativa investigou os efeitos clínicos do tratamento com corticosteroides para esse transtorno do neurodesenvolvimento. **Métodos:** Realizamos uma busca em quatro bases de dados, PubMed, Scopus, Web of Science e Google Acadêmico, por ensaios clínicos e estudos em modelos animais. Analisamos os efeitos do tratamento nos sintomas centrais e associados a esse transtorno, além dos efeitos adversos. **Resultados:** Nove estudos foram selecionados e analisados, sendo oito envolvendo crianças e adolescentes e um em modelo animal. Observamos que uso de corticosteroides reduziu de forma segura e efetiva os sintomas, incluindo comportamentos estereotipados e sociais, hiperatividade e irritabilidade. Além disso, não foram observados efeitos adversos graves. **Considerações finais:** Os corticosteroides apresentam efeitos promissores no tratamento e podem ser utilizados isoladamente ou em combinação com outros fármacos ou terapias não farmacológicas.

Descritores: Corticosteroides; Transtorno do Espectro do Autismo; Tratamento; Sintomas Principais; Sintomas Associados.

Descriptors: Corticosteroids; Autism Spectrum disorder, Treatment; Core Symptoms; Associated Symptoms.

Descriptores: Corticosteroides; Desorden del espectro autista; Tratamiento; Principales Síntomas; Síntomas Asociados.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) integra um conjunto de transtornos do neurodesenvolvimento para os quais, até o momento, não existe um tratamento específico disponível. Essa condição é identificada pelo comprometimento na interação social, comunicação verbal e não verbal, associado a comportamentos estereotipados e repetitivos, conforme definido pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5) da Associação Americana de Psiquiatria¹.

Diversos fatores estão relacionados a um aumento no risco de desenvolver TEA, incluindo o nascimento prematuro, exposição fetal a drogas psicotrópicas (como antidepressivos) e a exposição a inseticidas^{2,3}. O diagnóstico do TEA permanece, em grande parte, clinicamente subjetivo, embora várias escalas desenvolvidas tenham contribuído para aprimorar o processo de avaliação, proporcionando um diagnóstico mais preciso ao longo do tempo¹.

Os comportamentos repetitivos tendem a contribuir para a exclusão social e limitam as habilidades das crianças, causando angústia significativa para as famílias⁴. Um dado preocupante é a crescente prevalência do TEA, que praticamente quadruplicou nas últimas décadas⁵. Este aumento identificado pode ser atribuído ao aprimoramento das ferramentas de triagem em crianças e adultos, bem como a critérios de diagnóstico mais refinados e escalas comportamentais e neuropsicológicas mais precisas. Embora se acredite que essa proporção seja consistente em diferentes origens raciais, étnicas e socioeconômicas, destaca-se que a prevalência no sexo masculino pode ser até cinco vezes maior do que no sexo feminino⁶.

Uma característica fundamental da fisiopatologia do TEA é a alteração na conectividade cerebral, tanto cortical quanto subcortical⁷. Estudos recentes demonstram que a conectividade aumentada entre os córtices sensoriais, o tálamo e os núcleos da base parecem estar associados à desregulação comportamental observada⁸. Apesar dessa superconectividade, há uma redução na eficiência da comunicação, incluindo no sistema de neurônios-espelho em adolescentes com TEA. Essas alterações encefálicas estão diretamente relacionadas à capacidade de formar representações cognitivas complexas, essenciais para abstrair efetivamente, compreender a linguagem e responder aos sinais sociais, que, em conjunto, constituem os principais sintomas do TEA^{9,10}.

O tratamento farmacológico convencional abrange diversos psicotrópicos, como antipsicóticos atípicos, inibidores seletivos, estimulantes e ansiolíticos. Entretanto, é importante destacar que esses medicamentos não são específicos para o TEA, mas sim visam controlar comportamentos inadequados, tais como agitação psicomotora, agressividade e sintomas obsessivo-compulsivos^{11,12,13,14}. Este cenário evidencia a importância de pesquisas contínuas e

abordagens eficazes para o diagnóstico e tratamento do TEA, visando melhorar a qualidade de vida dos indivíduos afetados e oferecer suporte adequado às suas famílias.

Uma área de pesquisa que vem sendo avaliada é a relação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) com o TEA, relação está estabelecida por estudos clínicos. A resposta do organismo ao estresse é mediada pelo HPA, desempenhando um papel crucial na adaptação ao ambiente. A função anormal do eixo HPA em crianças com TEA resulta em uma taxa irregular de excreção de cortisol, correlacionando-se com a gravidade dos sintomas do TEA¹⁵.

Diversas pesquisas investigaram a capacidade de resposta do cortisol no TEA, revelando um retardo no eixo HPA diante de manipulações fisiológicas ou físicas. Além disso, observou-se uma hiporresponsividade em situações de estresse envolvendo componentes sociais. No entanto, é relevante notar que também foi documentada uma hiper-responsividade do eixo HPA em contextos que englobam estímulos desagradáveis ou determinados contextos sociais^{15,16}. Essas descobertas destacam a complexidade das respostas do eixo HPA no TEA, abrindo portas para investigações mais aprofundadas sobre como essas respostas contribuem para os sintomas observados nesse transtorno.

Levando essas informações em consideração, medicamentos corticosteroides como a prednisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona vêm sendo estudados como potencialmente úteis para o tratamento do TEA, pois possuem potentes propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antineoplásicas e são essenciais no tratamento de vários sinais e sintomas que acometem os pacientes com TEA¹⁷. Estudos já demonstraram que alguns destes medicamentos, isolados ou em combinação com fármacos de outras classes terapêuticas, levaram a efeitos positivos na função cerebral relacionada com a linguagem e no desempenho comportamental^{18,19,20,21}.

Vale ressaltar que os custos desses medicamentos não são elevados, logo contribui para os serviços públicos de saúde, bem como para a saúde coletiva, pois podem beneficiar inúmeros indivíduos. Dessa maneira, a utilização de corticoides, tanto isoladamente quanto em combinação com outros tratamentos, pode representar uma abordagem efetiva para melhorar aspectos comportamentais em crianças com TEA.

OBJETIVO

Considerando o exposto, este trabalho tem a proposta de realizar uma revisão integrativa para explorar a segurança e a efetividade dos medicamentos corticosteroides na gestão dos sintomas primários e secundários do TEA.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com coleta de dados realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico²². Para o levantamento dos estudos na literatura, realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed/Medline, Scopus, Web of Science e Google Acadêmico. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: Para a triagem dos estudos em língua inglesa, utilizaram-se os seguintes descritores: "autism spectrum disorder" OR "autism pharmacotherapy" OR "autism treatment" OR "corticosteroids treatment autism spectrum disorder". Já na seleção de artigos em língua portuguesa, foram empregados os descritores: "transtorno do espectro do autismo" OU "Tratamento para transtorno do espectro do autismo" OU "Corticosteroides transtorno do espectro do autismo" OU "Tratamento corticosteroide autismo".

Utilizamos como critério de inclusão, artigos redigidos em inglês e português e que tivessem como objetivo estabelecer uma relação entre o uso de medicamentos corticosteroides no tratamento do TEA, podendo ser conduzidos em modelos animais ou em humanos. Foram excluídos estudos de caso, capítulos de livros, comentários, cartas ao editor, revisões, assim como artigos publicados em revistas não indexadas, e artigos com dados ausentes ou incompletos.

Os estudos foram recuperados das bases de dados e foram verificados para detecção de duplicidades, que foram propriamente removidas. Em sequência, foi realizada por uma pesquisadora a leitura de título e resumo para identificar estudos que atendessem a pergunta de revisão. Os estudos incluídos nessa etapa tiveram o seu texto completo analisado para verificação dos critérios de elegibilidade.

Foram extraídos dos estudos por uma pesquisadora as informações para sua identificação (autor principal, ano de publicação, país em que foi conduzido), objetivo do estudo, desenho, tamanho amostral, tipo de corticoide utilizado, desfechos investigados e principais conclusões. Os dados foram sintetizados de maneira narrativa para produção da revisão.

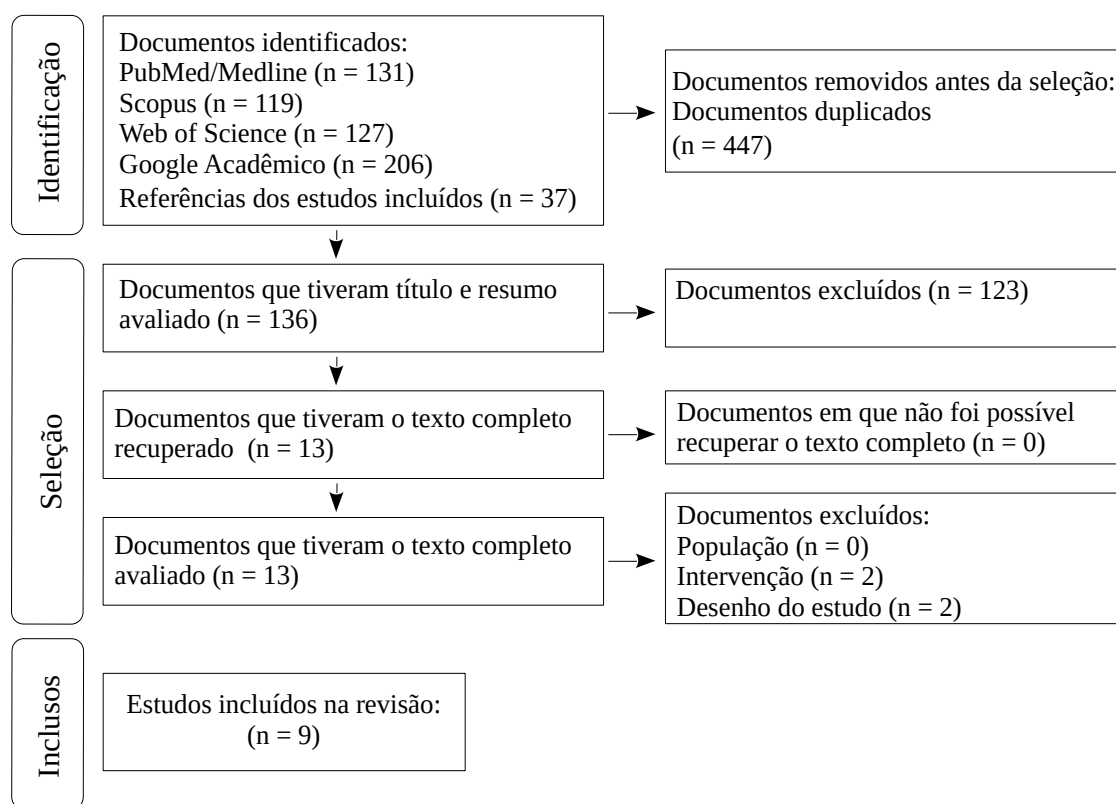
Para a análise crítica dos estudos incluídos, classificamos os níveis de evidência de acordo com Souza et al. (2010)²²: Nível 1: evidências resultantes da meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizados; Nível 2: evidências obtidas em estudos individuais com delineamento experimental; Nível 3: evidências de estudos quase-experimentais; Nível 4: evidências de estudos descritivos (não-experimentais) ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências provenientes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6: evidências baseadas em

opiniões de especialistas.

RESULTADOS

Foram identificados nas bases de dados 583 artigos referentes ao tratamento com corticosteroides para o TEA. Após a remoção de resultados duplicados restaram 136 artigos, dos quais nove estudos foram incluídos na revisão.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos



Os nove estudos que compõem esta revisão avaliaram o uso dos corticosteroides no tratamento do TEA com um total de 400 pacientes tratados, sendo que o tamanho da amostra nos estudos variou de 12 a 148 participantes. Compostas majoritariamente por crianças, com idades de 3 a 17 anos e de ambos os sexos. O peso dos participantes dos estudos variou de 20 a 45 kg (Quadro 1), exceto em um artigo que utilizou um modelo com ovelhas (Kuypers *et al.*, 2013²⁶) (Quadro 2).

Quadro 1. Estudos selecionados para a revisão integrativa sobre o uso de corticoides no tratamento do TEA.

Referências	Delineamento/ Número de pacientes	Idade média	Sexo	Objetivo	Corticosteroide investigado
Majewska <i>et al.</i> , 2014 ²³	Coorte n = 148	5,9±3,5 anos	Masculino: 79 Feminino: 69	Avaliar o potencial dos hormônios esteroides no autismo.	Pregnenolona
Fung <i>et al.</i> , 2014 ²⁴	Prospectivo n = 12	22,5±5,8 anos	Masculino: 10 Feminino: 2	Avaliar a tolerabilidade e eficácia da pregnenolona na redução da irritabilidade em adultos com TEA.	Pregnenolona
Duffy <i>et al.</i> , 2014 ¹⁸	Retrospectivo n = 44	4,5±2,2 anos	Masculino: 36 Feminino: 8	Avaliar os efeitos dos corticosteroides em crianças com autismo sobre a resposta evocada modulada em frequência de 4 Hz (FMAER) proveniente do córtex de linguagem do giro temporal superior, linguagem e comportamento do EEG.	Prednisona
Corbett <i>et al.</i> , 2016 ²⁵	Experimental n = 25	9,7±1,9 anos	Masculino: 22 Feminino: 3	Avaliar a relação entre cortisol e ocitocina em crianças com TEA sob condições basais e de estresse fisiológico (desafio com hidrocortisona).	Hidrocortisona
Ayatollahi <i>et al.</i> , 2020 ²⁷	Experimental n = 59	13,31±2,12 anos	Masculino: 36 Feminino: 23	Avaliar a eficácia e segurança da combinação de pregnenolona e risperidona em adolescentes com TEA.	Pregnenolona
Brito <i>et al.</i> , 2020 ²⁰	Experimental n = 38	4,8±1,3	Masculino: 38	Descrever o efeito da prednisolona na linguagem em crianças com transtorno do espectro do autismo.	Prednisolona
Malek <i>et al.</i> , 2020 ²¹	Experimental n = 26	6,34±2,07	Masculino: 25 Feminino: 1	Avaliar a eficácia e segurança da prednisolona como tratamento adjuvante à risperidona, em crianças com transtorno regressivo do espectro do autismo (TEA).	Prednisolona
Behmanesh <i>et al.</i> , 2019 ²⁸	Experimental n = 48	7,2±2,3	Masculino: 36 Feminino: 12	Investigar os potenciais efeitos benéficos da propentofilina, como tratamento adjuvante da risperidona, na gravidade e nas anormalidades comportamentais do transtorno do espectro do autismo (TEA).	Propentofilina

Referências	Delineamento/ Número de pacientes	Objetivo	Corticosteroide investigado
Kuypers <i>et al.</i> , 2013 ²⁶	Experimental n = 37	Avaliar em modelo animal o efeito dos glicocorticoides pré-natais na modulação da inflamação encefálica.	Betametasona

Os artigos selecionados identificaram que o uso dos corticosteroides no tratamento do TEA é efetivo e seguro para ambos os sexos. Esse tratamento acarreta numa melhora expressiva em diversos parâmetros, como por exemplo, na irritabilidade, comportamento estereotipado, linguagem e comportamento social (Quadro 3). Além disso, os efeitos benéficos dos corticosteroides no tratamento dessa patologia podem ser potencializados com a combinação de outras terapias, bem como os efeitos adversos mais comuns foram, tontura, dor abdominal, dor de cabeça, insônia e aumento do apetite. Vale ressaltar que não foram apresentados efeitos adversos graves com esse tratamento.

Quadro 3. Desfechos dos estudos, inclusos na revisão integrativa, sobre o uso de corticosteroides no tratamento do TEA.

Estudo	Intervenções	Desfecho	Conclusão	Nível de evidência
Majewska <i>et al.</i> , 2014 ²³	Pregnenolona (mais derivados) vs Dehidroepiandrosterona – DHEA vs Androstenediol vs Androstenedio na (mais derivados)	Associação entre o TEA e níveis elevados de diversos hormônios esteroides na saliva de crianças pré-púberes, ambos sexos.	Os níveis dos esteroides podem servir como biomarcadores de autismo para todas as crianças pré-púberes; favorece o tratamento com essa classe de medicamentos.	II
Fung <i>et al.</i> , 2014 ²⁴	Pregnenolona vs Placebo	A pregnenolona melhorou os parâmetros avaliados na escala ABC-I com 12 semanas de tratamento. Bem como nas variáveis de letargia e retraimento social.	A pregnenolona foi eficaz, segura e bem tolerada em indivíduos com TEA. Reduz a irritabilidade, melhora o funcionamento social e atenua as disfunções sensoriais. Bem como	II

			apresenta efeitos colaterais mais leves em comparação com outros tratamentos farmacológicos.	
Duffy <i>et al.</i> , 2014 ¹⁸	Prednisolona vs Placebo	A terapia com esteroides melhora os indicadores eletrofisiológicos da função cerebral específica da linguagem. Além disso, os sintomas relacionados demonstra-se uma melhora no desempenho da linguagem e do comportamento.	O tratamento com prednisona é eficiente para tratar os sintomas do autismo, especificamente a linguagem.	I
Corbett <i>et al.</i> , 2016 ²⁵	Hidrocortisona vs Placebo	Houve um aumento significativo na ocitocina durante a condição experimental (hidrocortisona). Os resultados demonstram que a ocitocina reduz os níveis de estresse durante a administração de hidrocortisona. Logo, interage com a capacidade social de crianças com TEA. O efeito moderador diminuído da ocitocina sobre o cortisol também pode desempenhar um papel contributivo no aumento do estresse frequentemente observado em crianças com TEA.	O tratamento com hidrocortisona modula os efeitos da ocitocina no comportamento social, bem como a interação funcional e na modulação do estresse.	II
Kuypers <i>et al.</i> , 2013 ²⁶	Controle vs LPS vs Betametasona vs Betametasona pré + LPS	O tratamento com glicocorticoides antenatais administrados antes do LPS reduziram os efeitos da inflamação intrauterina no encéfalo fetal. Os resultados demonstram que a betametasona antes do LPS pode prevenir os efeitos inflamatórios.	A betametasona antenatais administrados antes da inflamação intra-amniótica reduziram a resposta inflamatória cerebral após LPS intraamniótico e preveniram lesões no hipocampo e na substância branca no cérebro fetal.	II
Ayatollahi <i>et al.</i> , 2020 ²⁷	Pregnenolona vs Placebo	O tratamento com pregnenolona melhorou significativamente	A administração de pregnenolona demonstrou ser eficiente no	II

		escalas de irritabilidade, tratamento em pacientes estereotipia e adolescentes com TEA. hiperatividade. Não houve efeitos adversos graves entre os grupos.	
Brito <i>et al.</i> , 2020 ²⁰	Prednisolona vs Placebo	O tratamento aumentou o O tratamento gerou II escore global de Avaliação efeitos positivos mesmo do Desenvolvimento da com uma dose baixa e Linguagem. Bem como o com o número de total de atos comunicativos participantes baixo. também foi positivo. Já os efeitos colaterais foram leves.	
Malek <i>et al.</i> , 2020 ²¹	Risperidona + prednisolona vs Risperidona + placebo	O tratamento foi capaz de O tratamento com II melhorar os sintomas para prednisolona foi eficaz no os escores de irritabilidade, tratamento do TEA, tanto + letargia, estereotipia e comportamental quanto subescalas de molecular. hiperatividade. Da mesma forma, o tratamento induziu um declínio significativo para todos os marcadores inflamatórios avaliados.	
Behmane <i>et al.</i> , 2019 ²⁸	Risperidona + propentofilina vs Risperidona + placebo	O tratamento gerou A terapia de combinação II resultados melhores nas de risperidona com pontuações da escala de propentofilina foi eficaz + irritabilidade e CARS. em melhorar a pontuação da subescala de irritabilidade em pacientes com TEA em comparação com o grupo placebo.	

DISCUSSÃO

Os corticosteroides, como a prednisolona, constituem uma classe de hormônios esteroides secretados pela glândula adrenal em resposta ao estresse. Desde sua descoberta na década de 1940, essas substâncias têm sido empregadas no tratamento de diversas doenças imunes e/ou inflamatórias, devido aos seus efeitos imunossupressores e/ou anti-inflamatórios³⁰. Os mecanismos exatos pelos quais a prednisolona e a pregnenolona exercem suas ações anti-inflamatórias e/ou imunorreguladoras ainda não foram completamente elucidados. Contudo, diversos estudos, utilizando tanto modelos animais quanto seres humanos, sugerem que os corticosteroides podem modular a ativação das micróglia, indicando sua capacidade de exercer

modulação na atividade encefálica³¹. Além disso, foi observado que essas substâncias podem aumentar o número de células *Natural Killer*³² e reduzir os níveis sanguíneos de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), nas primeiras semanas de administração. Essas descobertas sugerem que os corticosteroides podem ter efeitos imunomoduladores e anti-inflamatórios, influenciando vários componentes do sistema imunológico.

Destacam-se nesta revisão integrativa dois ensaios clínicos randomizados e controlados investigaram a eficácia da prednisolona na melhora dos sintomas centrais e associados em indivíduos com TEA^{20,21} (Quadros 1 e 3). De maneira geral, esses estudos indicaram um efeito benéfico da prednisolona em comparação ao placebo, especialmente na redução da irritabilidade, letargia, comportamento estereotipado e/ou hiperatividade em crianças com TEA. Esses achados apontam para o potencial terapêutico dos corticosteroides no tratamento dos sintomas do TEA, embora sejam necessárias mais pesquisas para compreender completamente seus efeitos e mecanismos subjacentes.

Alguns estudos investigaram a aplicabilidade dos corticosteroides no tratamento do TEA, sugerindo múltiplas vias pelas quais estes fármacos podem influenciar sintomas centrais e associados da condição. Majewska *et al.* (2014)²³, nesse sentido, identificaram uma associação entre o TEA e níveis elevados de diversos hormônios esteroides na saliva de crianças pré-púberes, apontando para o potencial desses níveis hormonais como biomarcadores de autismo, o que, por sua vez, favorece o tratamento com esta classe de medicamentos. Este sugere uma abordagem mais direcionada e personalizada para o tratamento do TEA, baseada em perfis hormonais.

Os resultados dos estudos incluídos nesta revisão integrativa sobre o uso de tratamento com corticosteroides no TEA indicam que a administração de pregnenolona/prednisona pode estar associada a melhorias na irritabilidade, hiperatividade e comportamentos estereotipados em crianças e adolescentes com TEA. Além disso, o tratamento com prednisolona demonstrou associação com melhorias nos sintomas de irritabilidade, hiperatividade, letargia e estereotipia, além de alterações significativas nos níveis séricos de citocinas. A combinação de risperidona com propentofilina também se mostrou eficaz, principalmente para a melhoria da irritabilidade.

Adicionalmente, em um modelo animal, o tratamento com betametasona demonstrou prevenir efeitos inflamatórios no encéfalo. Esses dados (Quadro 2 e 3) fornecem uma visão abrangente dos resultados obtidos nos estudos revisados e sugerem a eficácia do uso de corticosteroides em diferentes abordagens terapêuticas para o TEA.

Os resultados de estudos clínicos indicam que crianças com TEA podem apresentar disfunções no eixo HPA, evidenciadas por um padrão irregular de excreção de cortisol,

correlacionado com a gravidade dos sintomas do TEA¹⁵. Nesse contexto, o tratamento com prednisona foi associado a melhorias em indicadores específicos de funções encefálicas eletrofisiológicas relacionadas à linguagem, medidos pela Resposta Evocada Auditiva Modulada em Frequência (FMAER), bem como no desempenho comportamental¹⁸.

Outros estudos clínicos também demonstraram que o tratamento com prednisona ao longo do tempo resulta em melhorias significativas nas habilidades de linguagem, expressão e comportamento social em crianças com TEA^{19,20}. Além disso, a prednisolona, quando utilizada como complemento à risperidona, mostrou melhorar a irritabilidade, hiperatividade, letargia e comportamento estereotipado em crianças com TEA regressivo²¹.

Importante destacar também que estudos em modelos animais^{26,33,34} indicam que os corticosteroides podem prevenir os efeitos inflamatórios no cérebro. Em conjunto, essas descobertas sugerem que o tratamento farmacológico com corticosteroides pode proporcionar benefícios para crianças com TEA, oferecendo perspectivas promissoras para intervenções terapêuticas. No entanto, é fundamental realizar mais pesquisas para consolidar essas evidências e entender melhor os mecanismos subjacentes a esses efeitos positivos.

A pregnenolona, um precursor do hormônio esteroide, é sintetizada em diversos tecidos, incluindo o encéfalo e os linfócitos. Sua capacidade de atuar como agente anti-inflamatório e/ou imunorregulador em várias patologias neuroinflamatórias é reconhecida³⁵. Nesta revisão, apenas um estudo randomizado e controlado por placebo investigou a eficácia da pregnenolona no tratamento dos sintomas centrais e relacionados em indivíduos com TEA²⁷. Neste estudo, 59 crianças e adolescentes com TEA foram aleatoriamente alocados para o tratamento com risperidona + placebo (n = 29) ou risperidona + pregnenolona (n = 30), sendo acompanhados por um período de 10 semanas. Ao longo do tratamento, os indivíduos que receberam risperidona + pregnenolona apresentaram melhorias nos quadros de irritabilidade, comportamento estereotipado e hiperatividade, em comparação com aqueles tratados com risperidona + placebo. A pregnenolona demonstrou um perfil de segurança favorável e foi bem tolerada, com efeitos colaterais leves a moderados, incluindo alterações no apetite, erupção cutânea, dor de cabeça ou dor abdominal. Em outro estudo, foi proposto que a pregnenolona também é capaz de suprimir a ativação pró-inflamatória das células micróglia em humanos e modelos animais³⁶, o que pode justificar seus efeitos benéficos no tratamento do TEA.

Os neuroesteróides, esteroides sintetizados no sistema nervoso central, diferem das ações clássicas dos receptores intracelulares, pois podem exercer ações rápidas na membrana celular por meio de interações alostéricas com o receptor GABA-A. A pregnenolona é um neuroesteroide que se origina do colesterol e serve como precursor para uma variedade de

neuroesteroides. Quando administrada por via oral em humanos, a pregnenolona é convertida em vários metabólitos, incluindo a alopregnanolona e o sulfato de pregnenolona³⁷.

Foi demonstrado que a alopregnanolona regula os receptores GABA-A³⁸, e subsequentemente foi evidenciado que a forma sulfatada de pregnenolona modula os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)³⁹. Assim, as ações farmacológicas da alopregnanolona e do sulfato de pregnenolona surgem como estratégias promissoras para o tratamento dos sintomas do TEA. Essa compreensão dos mecanismos de ação dos neuroesteroides abre caminho para investigações mais aprofundadas e potenciais intervenções terapêuticas visando aliviar os sintomas associados ao TEA.

A administração oral de pregnenolona pode estar associada a uma maior excitabilidade nos circuitos neuronais responsáveis pelo sistema límbico³⁷. Em comparação com o placebo, a alopregnanolona (medida após a ingestão de pregnenolona) foi associada ao aumento da atividade no córtex pré-frontal medial dorsal e à sua conectividade com a amígdala. Esse aumento na conectividade resultou em uma redução nos sintomas de ansiedade. Vale ressaltar que a pregnenolona demonstrou efeitos positivos no tratamento de vários transtornos psiquiátricos, conforme evidenciado em estudos anteriores^{40,41,42}. Essa compreensão do impacto da pregnenolona no sistema nervoso central abre perspectivas interessantes para potenciais aplicações terapêuticas em uma variedade de condições psiquiátricas, incluindo o TEA.

Limitações do Estudo

A principal limitação desse estudo se encontra nas etapas de coleta de dados, que não foram realizadas de maneira pareada e independente, o que poderia aumentar o risco de viés de seleção dos trabalhos. Outro fator que pode colaborar com esse viés é a inclusão somente de artigos indexados. Por outro lado, esse critério garante a inclusão de publicações feitas em periódicos com um processo mais robusto de revisão por pares.

Contribuições para a Área

Os achados dessa revisão possibilitam a compreensão dos efeitos do uso dos corticosteroides no tratamento dos sintomas centrais e associados do TEA. Demonstrando ser um tratamento seguro e efetivo, assim essa revisão integrativa aproxima os campos teóricos e práticos, colaborando para um tratamento mais seguro, eficiente e qualificado. Além disso, também pode incentivar o desenvolvimento de terapias combinadas com os corticosteroides para serem implementadas na prática clínica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Estes estudos coletivamente sugerem que os corticosteroides, seja como monoterapia ou em combinação com outros medicamentos, representam uma abordagem promissora para o tratamento do TEA, abrindo caminho para intervenções mais eficazes e personalizadas baseadas em perfis biomarcadores específicos. Contudo, são fundamentais futuras pesquisas para elucidar os mecanismos subjacentes, otimizar as dosagens e regimes terapêuticos, e minimizar possíveis os efeitos colaterais, garantindo assim intervenções seguras e efetivas para indivíduos com TEA.

REFERÊNCIAS

- 1 Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):508-520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30078460; PMCID: PMC7398158.
- 2 Sharma SR, Gonda X, Tarazi FI. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacol Ther*. 2018 Oct; 190:91-104. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.05.007. Epub 2018 May 12. PMID: 29763648.
- 3 Biosca-Brull J, Pérez-Fernández C, Mora S, Carrillo B, Pinos H, Conejo NM, Collado P, Arias JL, Martín-Sánchez F, Sánchez-Santed F, Colomina MT. Relationship between Autism Spectrum Disorder and Pesticides: A Systematic Review of Human and Preclinical Models. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 May 13;18(10):5190. doi: 10.3390/ijerph18105190. PMID: 34068255; PMCID: PMC8153127.
- 4 Adler BA, Wink LK, Early M, Shaffer R, Minshawi N, McDougle CJ, Erickson CA. Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: a chart review study. *Autism*. 2015 Jan;19(1):102-6. doi: 10.1177/1362361314524641. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24571823.
- 5 Zablotsky B, Black LI, Blumberg SJ. Estimated Prevalence of Children with Diagnosed Developmental Disabilities in the United States, 2014-2016. *NCHS Data Brief*. 2017 Nov;(291):1-8. PMID: 29235982.
- 6 Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, Daniels J, Durkin MS, Fitzgerald RT, Kurzius-Spencer M, Lee LC, Pettygrove S, Robinson C, Schulz E, Wells C, Wingate MS, Zahorodny W, Yeargin-Allsopp M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveill Summ*. 2016 Apr 1;65(3):1-23. doi: 10.15585/mmwr.ss6503a1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(15):404. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Nov 16;67(45):1279. PMID: 27031587; PMCID: PMC7909709.
- 7 Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci*. 2009;4(2):135-52. doi: 10.1080/17470910802198510. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18633829; PMCID: PMC3086301.
- 8 Cerliani L, Mennes M, Thomas RM, Di Martino A, Thioux M, Keyzers C. Increased Functional Connectivity Between Subcortical and Cortical Resting-State Networks in Autism Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2015 Aug;72(8):767-77. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0101. PMID: 26061743; PMCID: PMC5008437.
- 9 Fishman I, Keown CL, Lincoln AJ, Pineda JA, Müller RA. Atypical cross talk between mentalizing and mirror neuron networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. 2014 Jul 1;71(7):751-60. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.83. PMID: 24740586; PMCID: PMC4404406.
- 10 Baum SH, Stevenson RA, Wallace MT. Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Prog Neurobiol*. 2015

- Nov;134:140-60. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.007. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26455789; PMCID: PMC4730891.
- 11 Canitano R, Scandurra V. Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008 Aug;4(4):723-30. doi: 10.2147/ndt.s1450. PMID: 19043516; PMCID: PMC2536539.
 - 12 Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;(3):CD008372. doi: 10.1002/14651858.CD008372.pub2. PMID: 22419332.
 - 13 Stachnik J, Gabay M. Emerging role of aripiprazole for treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2010 Sep 15;1:105-14. doi: 10.2147/AHMT.S9819. PMID: 24600266; PMCID: PMC3915889.
 - 14 Wink LK, Plawecki MH, Erickson CA, Stigler KA, McDougale CJ. Emerging drugs for the treatment of symptoms associated with autism spectrum disorders. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010 Sep;15(3):481-94. doi: 10.1517/14728214.2010.487860. PMID: 20470188; PMCID: PMC2923687.
 - 15 Lakshmi Priya MD, Geetha A, Suganya V, Sujatha S. Abnormal circadian rhythm and cortisol excretion in autistic children: a clinical study. *Croat Med J*. 2013 Feb;54(1):33-41. doi: 10.3325/cmj.2013.54.33. PMID: 23444244; PMCID: PMC3583392.
 - 16 Taylor JL, Corbett BA. A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Nov;49:207-28. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.07.015. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25108163; PMCID: PMC4165710.
 - 17 Wan ES, Qiu W, Baccarelli A, Carey VJ, Bacherman H, Rennard SI, Agustí A, Anderson WH, Lomas DA, DeMeo DL. Systemic steroid exposure is associated with differential methylation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 15;186(12):1248-55. doi: 10.1164/rccm.201207-1280OC. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23065012; PMCID: PMC3622442.
 - 18 Duffy FH, Shankardass A, McAnulty GB, Eksioglu YZ, Coulter D, Rotenberg A, Als H. Corticosteroid therapy in regressive autism: a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol*. 2014 May 15;14:70. doi: 10.1186/1471-2377-14-70. PMID: 24885033; PMCID: PMC4022403.
 - 19 Golla S, Sweeney JA. Corticosteroid therapy in regressive autism: Preliminary findings from a retrospective study. *BMC Med*. 2014 May 15;12:79. doi: 10.1186/1741-7015-12-79. PMID: 24884537; PMCID: PMC4022409.
 - 20 Brito AR, Vairo GPT, Dias APBH, Olej B, Nascimento OJM, Vasconcelos MM. Effect of prednisolone on language function in children with autistic spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2021 Jan-Feb;97(1):22-29. doi: 10.1016/j.jped.2019.10.012. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32330433; PMCID: PMC9432069.
 - 21 Malek M, Ashraf-Ganjouei A, Moradi K, Bagheri S, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Prednisolone as Adjunctive Treatment to Risperidone in Children With Regressive Type of Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Clin Neuropharmacol*.

2020 Mar/Apr;43(2):39-45. doi: 10.1097/WNF.0000000000000382. PMID: 32168067.

22 Souza, M. T., da Silva, M. D., & de Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8(1). <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

23 Majewska MD, Hill M, Urbanowicz E, Rok-Bujko P, Bieńkowski P, Namysłowska I, Mierzejewski P. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;23(6):485-98. doi: 10.1007/s00787-013-0472-0. Epub 2013 Sep 17. PMID: 24043498; PMCID: PMC4042015.

24 Fung LK, Libove RA, Phillips J, Haddad F, Hardan AY. Brief report: an open-label study of the neurosteroid pregnenolone in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord*. 2014 Nov;44(11):2971-7. doi: 10.1007/s10803-014-2144-4. PMID: 24849255; PMCID: PMC4194260.

25 Corbett BA, Bales KL, Swain D, Sanders K, Weinstein TA, Muglia LJ. Comparing oxytocin and cortisol regulation in a double-blind, placebo-controlled, hydrocortisone challenge pilot study in children with autism and typical development. *J Neurodev Disord*. 2016 Aug 18;8:32. doi: 10.1186/s11689-016-9165-6. PMID: 27540420; PMCID: PMC4989357.

26 Kuypers E, Jellema RK, Ophelders DR, Dudink J, Nikiforou M, Wolfs TG, Nitsos I, Pillow JJ, Polglase GR, Kemp MW, Saito M, Newnham JP, Jobe AH, Kallapur SG, Kramer BW. Effects of intra-amniotic lipopolysaccharide and maternal betamethasone on brain inflammation in fetal sheep. *PLoS One*. 2013 Dec 17;8(12):e81644. doi: 10.1371/journal.pone.0081644. PMID: 24358119; PMCID: PMC3866104.

27 Ayatollahi A, Bagheri S, Ashraf-Ganjouei A, Moradi K, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Does Pregnenolone Adjunct to Risperidone Ameliorate Irritable Behavior in Adolescents With Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial? *Clin Neuropharmacol*. 2020 Sep/Oct;43(5):139-145. doi: 10.1097/WNF.0000000000000405. PMID: 32947424.

28 Behmanesh H, Moghaddam HS, Mohammadi MR, Akhondzadeh S. Risperidone Combination Therapy With Propentofylline for Treatment of Irritability in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clin Neuropharmacol*. 2019 Nov/Dec;42(6):189-196. doi: 10.1097/WNF.0000000000000368. PMID: 31725473.

29 Moustafa D, Neale H, Ostrowski SM, Gellis SE, Hawryluk EB. Topical corticosteroids for noninvasive treatment of pyogenic granulomas. *Pediatr Dermatol*. 2021 Nov;38 Suppl 2:149-151. doi: 10.1111/pde.14698. Epub 2021 Jul 16. PMID: 34272756.

30 Williams DM. Clinical Pharmacology of Corticosteroids. *Respir Care*. 2018 Jun;63(6):655-670. doi: 10.4187/respcare.06314. PMID: 29794202.

31 Sugama S, Takenouchi T, Fujita M, Kitani H, Conti B, Hashimoto M. Corticosteroids limit microglial activation occurring during acute stress. *Neuroscience*. 2013 Mar 1;232:13-20. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.12.012. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23262242.

32 Eddy JL, Krukowski K, Janusek L, Mathews HL. Glucocorticoids regulate natural killer cell function epigenetically. *Cell Immunol*. 2014 Jul;290(1):120-30. doi: 10.1016/j.cellimm.2014.05.013. Epub 2014 Jun 18. PMID: 24978612; PMCID: PMC4128186.

- 33 Wang X, Sun Z, Yang T, Lin F, Ye S, Yan J, Li T, Chen J. Sodium butyrate facilitates CRHR2 expression to alleviate HPA axis hyperactivity in autism-like rats induced by prenatal lipopolysaccharides through histone deacetylase inhibition. *mSystems*. 2023 Aug 31;8(4):e0041523. doi: 10.1128/msystems.00415-23. Epub 2023 Jun 26. Erratum in: *mSystems*. 2023 Oct 26;8(5):e0091523. PMID: 37358267; PMCID: PMC10469781.
- 34 Kirsten TB, Lippi LL, Bevilacqua E, Bernardi MM. LPS exposure increases maternal corticosterone levels, causes placental injury and increases IL-1B levels in adult rat offspring: relevance to autism. *PLoS One*. 2013 Dec 2;8(12):e82244. doi: 10.1371/journal.pone.0082244. PMID: 24312647; PMCID: PMC3846733.
- 35 Murugan S, Jakka P, Namani S, Mujumdar V, Radhakrishnan G. The neurosteroid pregnenolone promotes degradation of key proteins in the innate immune signaling to suppress inflammation. *J Biol Chem*. 2019 Mar 22;294(12):4596-4607. doi: 10.1074/jbc.RA118.005543. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30647133; PMCID: PMC6433066.
- 36 Aggelakopoulou M, Kourepini E, Paschalidis N, Simoes DC, Kalavrizioti D, Dimisianos N, Papathanasopoulos P, Mouzaki A, Panoutsakopoulou V. ER β -Dependent Direct Suppression of Human and Murine Th17 Cells and Treatment of Established Central Nervous System Autoimmunity by a Neurosteroid. *J Immunol*. 2016 Oct 1;197(7):2598-609. doi: 10.4049/jimmunol.1601038. Epub 2016 Aug 22. PMID: 27549171.
- 37 Sripada RK, Marx CE, King AP, Rampton JC, Ho SS, Liberzon I. Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits. *Biol Psychiatry*. 2013 Jun 1;73(11):1045-53. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.12.008. Epub 2013 Jan 21. PMID: 23348009; PMCID: PMC3648625.
- 38 Hosie AM, Wilkins ME, da Silva HM, Smart TG. Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites. *Nature*. 2006 Nov 23;444(7118):486-9. doi: 10.1038/nature05324. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17108970.
- 39 Kostakis E, Smith C, Jang MK, Martin SC, Richards KG, Russek SJ, Gibbs TT, Farb DH. The neuroactive steroid pregnenolone sulfate stimulates trafficking of functional N-methyl D-aspartate receptors to the cell surface via a noncanonical, G protein, and Ca²⁺-dependent mechanism. *Mol Pharmacol*. 2013 Aug;84(2):261-74. doi: 10.1124/mol.113.085696. Epub 2013 May 28. PMID: 23716622; PMCID: PMC3716320.
- 40 Marx CE, Keefe RS, Buchanan RW, Hamer RM, Kilts JD, Bradford DW, Strauss JL, Naylor JC, Payne VM, Lieberman JA, Savitz AJ, Leimone LA, Dunn L, Porcu P, Morrow AL, Shampine LJ. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009 Jul;34(8):1885-903. doi: 10.1038/npp.2009.26. Epub 2009 Apr 1. PMID: 19339966; PMCID: PMC3427920.
- 41 Osuji IJ, Vera-Bolaños E, Carmody TJ, Brown ES. Pregnenolone for cognition and mood in dual diagnosis patients. *Psychiatry Res*. 2010 Jul 30;178(2):309-12. doi: 10.1016/j.psychres.2009.09.006. Epub 2010 May 21. PMID: 20493557.
- 42 Ritsner MS, Gibel A, Shleifer T, Boguslavsky I, Zayed A, Maayan R, Weizman A, Lerner V. Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as an adjunctive treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, randomized, controlled, 2-center, parallel-group trial. *J Clin Psychiatry*. 2010 Oct;71(10):1351-62. doi: 10.4088/JCP.09m05031yel. Epub

2010 Jun 15. PMID: 20584515.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conduzimos uma revisão sistemática que selecionou estudos que investigaram os efeitos clínicos do uso corticosteroides no TEA nos últimos 10 anos. Através da análise de nove estudos selecionados, demonstramos que o uso dos corticosteroides reduziu os sintomas característicos do TEA, como hiperatividade, irritabilidade e comportamentos estereotipados, bem como melhoram o comportamento e a interação social, além do componente da linguagem. O tratamento com corticosteroides mostrou-se eficiente, seguro e promissor no tratamento de sintomas relacionados ao TEA. Vale ressaltar que esse tratamento não apresentou efeitos adversos graves.

REFERÊNCIAS

- Adler BA, Wink LK, Early M, Shaffer R, Minshawi N, McDougle CJ, et al. Drug-refractory aggression, self-injurious behavior, and severe tantrums in autism spectrum disorders: a chart review study. *Autism*. 2015;19:102-6
- Aggelakopoulou M, Kourepini E, Paschalidis N, et al. ER β dependent direct suppression of human and murine Th17 cells and treatment of established central nervous system autoimmunity by a neurosteroid. *J Immunol*. 2016;197(7):2598– 609
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Arlington: American Psychiatric Publishing; 2013
- Ayatollahi A, Bagheri S, Ashraf-Ganjouei A, et al. Does pregnenolone adjunct to risperidone ameliorate irritable behavior in adolescents with autism spectrum disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial? *Clin Neuropharmacol*. 2020;43(5):139–45.
- Baum, S., Stevenson, R., & Wallace, M. (2015). Behavioral, perceptual, and neural alterations in sensory and multisensory function in autism spectrum disorder. *Progress in Neurobiology* 134, 140–160.
- Brito A, Teixeira Vairo GP, Henriques Dias AP, et al. Effect of prednisolone on language function in children with autistic spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97(1):22–9
- Canitano R. Risperidone in the treatment of behavioral disorders associated with autism in children and adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:723-30.
- Cerliani, L., Mennes, M., Thomas, R. M., Di Martino, A., Thioux, M., & Keyzers, C. (2015). Increased functional connectivity between subcortical and cortical resting-state networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 72(8), 767–777.
- Christensen, D. L., Baio, J., Van Naarden, B. K., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., Centers for Disease Control and Prevention (2016). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveillance Summaries* 65(3), 1–23.
- Corbett, B.A., Bales, K.L., Swain, D., Sanders, K., Weinstein, T.A.R., Muglia, L.J., 2016. Comparing oxytocin and cortisol regulation hydrocortisone challenge pilot study in children with autism and typical development. *J. Neurodev. Disord*. 1–12. <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9165-6>.
- Duffy, F.H., Shankardass, A., McAnulty, G.B., Eksioglu, Y.Z., Coulter, D., Rotenberg, A., Als, H., 2014. Corticosteroid therapy in regressive autism: a retrospective study of effects on the Frequency Modulated Auditory Evoked Response (FMAER), language, and behavior. *BMC Neurol*. 14, 70

- Eddy JL, Krukowski K, Janusek L, et al. Glucocorticoids regulate natural killer cell function epigenetically. *Cell Immunol.* 2014;290(1):120–30.
- Fishman, I., Keown, C. L., Lincoln, A. J., Pineda, J. A., & Müller, R. A. (2014). Atypical cross talk between mentalizing and mirror neuron networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 71(7), 751–760.
- Fung Lawrence K, Robin A Libove, Jennifer Phillips, Francois Haddad, Antonio Y Hardan. Brief report: an open-label study of the neurosteroid pregnenolone in adults with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2014 Nov;44(11):2971-7.
- Golla, S., Sweeney, J.A., 2014. Corticosteroid therapy in regressive autism: preliminary findings from a retrospective study. *BMC Med.* 12, 79. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-79>.
- Behmanesh Helen, Hossein Sanjari Moghaddam, Mohammad-Reza Mohammadi. (2019) Risperidone Combination Therapy With Propentofylline for Treatment of Irritability in Autism Spectrum Disorders: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clin Neuropharmacol.* nov/dec; 42(5): 189-196.
- Hosie AM, Wilkins ME, da Silva HM, Smart TG. Endogenous neurosteroids regulate GABAA receptors through two discrete transmembrane sites. *Nature.* 2006; 444:486–489.
- Hurwitz R, Blackmore R, Hazell P, Williams K, Woolfenden S. Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:1- 28.
- Jöls, M., 2018. Corticosteroids and the brain. *J. Endocrinol.* 238, R121–R130.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of theory of mind regions in autism during mental state attribution. *Social Neuroscience* 4(2), 135–152
- Kostakis E, et al. The neuroactive steroid pregnenolone sulfate stimulates trafficking of functional N-methyl D-aspartate receptors to the cell surface via a noncanonical, G protein, and Ca²⁺ dependent mechanism. *Molecular Pharmacology.* 2013; 84:261–274. [10.1124/mol.113.085696](https://doi.org/10.1124/mol.113.085696)
- Kuypers, E., Jellema, R.K., Ophelders, D.R.M.G., Dudink, J., Nikiforou, M., Wolfs, T.G.A. M., Nitsos, I., Pillow, J.J., Polglase, G.R., Kemp, M.W., Saito, M., Newnham, J.P., Jobe, A.H., Kallapur, S.G., Kramer, B.W., 2013. Effects of intra-amniotic lipopolysaccharide and maternal betamethasone on brain inflammation in fetal sheep. *PLoS One* 8, e81644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081644>.
- Lakshmi Priya, M.D., Geetha, A., Suganya, V., Sujatha, S., 2013. Abnormal circadian rhythm and cortisol excretion in autistic children: a clinical study. *Croat. Med. J.* 54, 33–41.
- Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet.* 2018 Aug 11;392(10146):508-520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2. Epub 2018 Aug 2. PMID: 30078460; PMCID: PMC7398158.

Majewska, Maria Dorota, Martin Hill, Ewa Urbanowicz, Paulina Rok-Bujko, Przemysław Bieńkowski, Irena Namysłowska, Paweł Mierzejewski. Marked elevation of adrenal steroids, especially androgens, in saliva of prepubertal autistic children. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014 Jun;23(6):485-98.

Malek, M., Ashraf-Ganjouei, A., Moradi, K., Bagheri, S., Mohammadi, M.-R., Akhondzadeh, S., 2020. Prednisolone as adjunctive treatment to risperidone in children with regressive type of autism spectrum disorder. *Clin. Neuropharmacol*. 43, 39–45

Marx CE, et al. Proof-of-concept trial with the neurosteroid pregnenolone targeting cognitive and negative symptoms in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34:1885–1903.10.1038/npp.2009.26

Murugan S, Jakka P, Namani S, et al. The neurosteroid pregnenolone promotes degradation of key proteins in the innate immune signaling to suppress inflammation. *J Biol Chem*. 2019;294(12):4596–607.

Moustafa, Danna, Holly Neale, Stephen M Ostrowski, Stephen E Gellis, Elena B Hawryluk. Topical corticosteroids for noninvasive treatment of pyogenic granulomas. *Pediatr Dermatol*. 2021 Nov;38 Suppl 2:149-151.

Osuji IJ, Vera-Bolanos E, Carmody TJ, Brown ES. Pregnenolone for cognition and mood in dual diagnosis patients. *Psychiatry Research*. 2010; 178:309–312.10.1016/j.psychres.2009.09.006

Ritsner MS, et al. Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as an adjunctive treatment in schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, double-blind, randomized, controlled, 2-center, parallel-group trial. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2010; 71:1351–1362.10.4088/JCP.09m05031yel

Sripada RK, Marx CE, King AP, Rampton JC, Ho SS, Liberzon I. Allopregnanolone elevations following pregnenolone administration are associated with enhanced activation of emotion regulation neurocircuits. *Biological Psychiatry*. 2013; 73:1045–1053.10.1016/j.biopsych.2012.12.008

Stachnik J, Gabay M. Emerging role of aripiprazole for treatment of irritability associated with autistic disorder in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2010;1:105-14.

Sugama S, Takenouchi T, Fujita M, et al. Corticosteroids limit microglial activation occurring during acute stress. *Neuroscience*. 2013;232:13–20.

Taylor, J., Corbett, B., 2015. A review of rhythm and responsiveness of cortisol in individuals with autism spectrum disorders. *Psychoneuroendocrinology* 207–228.

Figueiredo Tiago. (2021) The Recurrence of Motor Tics Mediated by Oral Prednisolone Use in Autistic Children: A Case Report. jul-aug; 44(4): 145-147.

Wan ES, Qiu W, Baccarelli A, et al. Systemic steroid exposure is associated with differential methylation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care*

Med. 2012;186:1248–1255.

Williams DM. Clinical pharmacology of corticosteroids. *Respir Care*. 2018;63(6):655–70

Wink LK, Plawecki MH, Erickson CA, Stigler KA, McDougale CJ. Emerging drugs for the treatment of symptoms associated with autism spectrum disorders. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2010;15:481-94.

Zablotsky, B., Black, L. I., & Blumberg, S. J. (2017). Estimated prevalence of children with diagnosed developmental disabilities in the United States, 2014–2016. NCHS Data Brief, no 291. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics