

O reumatologista revisita os:

Glicocorticóides (GC) e as doenças reumáticas do idoso: considerações gerais

A história dos glicocorticóides é inseparável da história da própria Medicina e, em especial, de especialidades médicas como a Reumatologia. Sua importância está ligada não só na melhora da qualidade de vida, como também na sobrevivência de pacientes com doenças que apresentam características imunológicas em sua etiopatogênese. Desde os primeiros estudos que demonstraram excelente resposta antiinflamatória da cortisona em pacientes com artrite reumatóide⁽¹⁾, já havia sido observado que seu uso não era isento de importantes efeitos adversos, principalmente quando utilizados indiscriminadamente em doses altas e por longos períodos. Apesar das múltiplas controvérsias, ainda existentes, em relação às suas indicações, tempo de uso, dose e tipo de corticosteróide a ser empregado, não há dúvida de que são fármacos de extrema importância na prática clínica e que o conhecimento de sua farmacologia clínica, indicações e efeitos indesejáveis podem nortear seu uso racional correto.

ASPECTOS FISIOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

Os corticosteróides são hormônios secretados pela região cortical das glândulas supra-renais. Os glicocorticóides (GC), que são os esteróides-alvo desta revisão, são produzidos pela zona fasciculada e envolvidos em diversas funções fisiológicas e na adaptação a situações de estresse.

O cortisol ou hidrocortisona é o principal GC natural circulante no ser humano. Sua síntese é regulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) secretado pela hipófise anterior em resposta à liberação, pelo hipotálamo, do neuropeptídeo denominado fator liberador de corticotrofina (CRH). O hormônio antidiurético (ADH), a ocitocina e as catecolaminas podem influenciar o ritmo circadiano da secreção de ACTH, assim como estados de febre, hipoglicemia, estresse e alteração do ciclo de sono-vigília.

O próprio cortisol atua sobre os receptores de GC presentes no hipotálamo e na hipófise, através de meca-

Sônia Maria Alvarenga Anti

Médica assistente e preceptora do Serviço de Reumatologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo - "Francisco Morato de Oliveira" (HSPE-FMO) e auxiliar de Ensino da Disciplina de Reumatologia da Faculdade de Medicina ABC (FMABC).

Rina Dalva N. Giorgi

Médica chefe da Seção de Diagnóstico e de Terapêutica do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO.

William Habib Chahade

Diretor técnico do Serviço de Reumatologia do HSPE-FMO. Monitor científico da OMS para a América do Sul da "The bone and joint decade: 2000-2010".

nismo de "feedback", inibindo a liberação de CRH e ACTH. Em situações de ansiedade, cirurgia, dor excessiva, infecções, traumatismos graves, queimaduras, hipovolemia e choque há aumento na liberação de ACTH e CRH e, conseqüentemente, do nível plasmático de cortisol em 15 a 20 vezes os valores basais (5-25 mg/100 ml de plasma). Nesses casos, o mecanismo de feedback não é efetivo.

O cortisol é produzido de forma rítmica, cíclica, com pico às 8 horas e mínima liberação entre as 18 e 24 horas para pessoas com hábito de dormir à noite. O ritmo circadiano obedece à função reguladora do eixo hipotalâmico-hipofisário. Indivíduos que dormem durante o dia e trabalham à noite apresentam o pico de cortisol entre 18 e 24 horas.

Por ser um derivado lipídico com baixa solubilidade plasmática, cerca de 80% do cortisol é transportado ligado a uma proteína plasmática carreadora específica, a globulina fixadora de cortisol-transcortina, 10% ligado à albumina e o restante circula em sua forma livre⁽²⁾. A afinidade da transcortina pelos análogos sintéticos do cortisol é menor que a afinidade pelo cortisol. Os GC ligados a transcortina e a albumina não são biologicamente ativos, sendo, portanto, a fração livre responsável pelos efeitos fisiológicos (ou farmacológicos no caso da

administração dos análogos do cortisol). Indivíduos com hipoalbuminemia devem receber doses mais baixas de GC do que indivíduos normais, para que sejam obtidos os mesmos resultados farmacológicos.

O metabolismo dos GC é hepático e sua eliminação na forma inativa ocorre por via renal. Menos de 1% do cortisol produzido é excretado em sua forma livre através da urina.

Tanto o cortisol quanto os seus análogos sintéticos são bem absorvidos pelo trato gastrointestinal. Se a via escolhida para a administração for a parenteral, será necessário o uso de ésteres solúveis em água (p. ex.: succinato sódico de hidrocortisona, fosfato de dexametasona). A absorção tópica varia conforme a dimensão da área exposta ao GC e na dependência da existência ou não de lesão cutânea que favoreça a absorção. A absorção sistêmica é baixa quando utilizada a via inalatória. O uso intra-articular e periarticular é realizado com frequência por reumatologistas e ortopedistas quando outras ações sistêmicas desses fármacos não são desejadas ou são contra-indicadas.

1. Parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos

Os GC podem ser classificados de acordo com sua meia-vida, potência e duração de ação. A caracterização de duração de ação, como curta, intermediária e longa, tem como base a duração da supressão do ACTH após dose única, com atividade antiinflamatória equivalente a 50 mg de prednisona. São considerados GC de ação curta: a cortisona e a hidrocortisona, pois suprimem o ACTH por 8 a 12 horas; ação intermediária: prednisona, prednisolona, metilprednisolona e triancino-

lona, suprimem o ACTH por 12 a 36 horas; e ação longa: dexametasona e betametasona, promovem supressão do ACTH por 36 a 72 horas.

A potência dos GC é avaliada pela sua afinidade aos receptores citoplasmáticos e duração de sua ação.

No Quadro 1 podem ser observadas características farmacológicas dos principais GC utilizados na prática clínica.

2. Mecanismo de ação dos glicocorticóides

Embora sua denominação tenha origem do seu efeito característico sobre o metabolismo dos carboidratos, os GC atuam praticamente sobre todos os órgãos e tecidos. O mecanismo fundamental que promove a transativação ou à transrepressão gênica se inicia com o hormônio, que é lipofílico, cruzando a membrana citoplasmática da célula-alvo por difusão passiva. No citoplasma os GC se ligam a receptores protéicos específicos – os receptores de GC (RGC), que são proteínas citoplasmáticas com estrutura contendo domínios comuns a outros membros da superfamília de receptores nucleares⁽⁶⁾. Atuam como fatores de transcrição, alterando a expressão dos genes-alvo em resposta a um sinal hormonal específico⁽⁶⁾.

O complexo glicocorticóide-receptor sofre transformação estrutural e se torna capaz de penetrar no núcleo celular, no qual se liga a regiões promotoras de certos genes, denominadas elementos responsivos aos GC, induzindo a síntese não somente de proteínas antiinflamatórias, como a lipocortina-1 e IκB, mas também de proteínas que atuam no metabolismo sistêmico (p. ex.: proteínas que promovem gliconeogênese). Este proces-

Quadro 1 - Características farmacológicas dos principais glicocorticóides^(3,4)

Glicocorticóide	Meia-vida plasmática (minutos)	Meia-vida biológica (horas)	Potência relativa*	
			Antiinflamatória	Mineralocorticóide
Hidrocortisona	80-120	8-12	1,0	1,0
Prednisona	200-210	12-36	3,5-4,0	0,8
Prednisolona	120-300	12-36	4,0	0,8
Deflazacort	120	24-36	2,5-3,5	0,25
Metilprednisolona	200	12-36	5,0	0-0,5
Triancinolona	0	12-36	5,0	0
Dexametasona	300	36-72	30	0
Betametasona	300	36-72	30	0

* Em comparação com a hidrocortisona (cortisol).

so é chamado de transativação. Os GC também atuam através do mecanismo genômico chamado de transrepressão, em que monômeros de moléculas de GC e receptores de GC interagem com fatores de transcrição, como a proteína ativadora 1 (AP-1) e o fator nuclear kB (NF-kB) por interação proteína-proteína e promovem efeito inibitório de suas funções. Por essa via, por exemplo,

a síntese de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), IL-2 e prostaglandinas é reduzida⁽⁷⁾.

Diversos estudos têm demonstrado que a maior parte dos efeitos clínicos procurados ao se administrar um GC, ou seja, o efeito antiinflamatório e imunossupressor é desencadeado por mecanismos de transrepressão,

Quadro 2 - Efeitos dos glicocorticóides

Efeitos fisiológicos

- Aumenta a glicose sérica e o glicogênio hepático
- Provoca resistência à insulina
- Reduz a síntese protéica e aumenta o catabolismo muscular
- Deprime a função tireoidiana
- Deprime a função reprodutiva e a síntese de hormônios sexuais
- Interfere na absorção intestinal de cálcio, antagonizando a ação intestinal da vitamina D
- Suprime a inflamação aguda
- Suprime a resposta imune tipo I - célula mediada
- Supressão relativa da resposta imune tipo II - humoral
- Acentua o comportamento de euforia
- Modula a permeabilidade da barreira hematoencefálica e a diversas substâncias

Efeitos celulares

- Suprime a síntese e liberação hipotalâmica de corticotrofina e gonadotrofina
- Suprime a síntese e liberação pituitária do ACTH, TSH e GH
- Suprime a síntese e liberação do cortisol e androgênico
- Suprime a síntese e ação do estrógeno e testosterona
- Promove mudanças na síntese, liberação e ação de neurotransmissores e neuropeptídeos – particularmente catecolaminas, ácido γ -aminobutírico e prostaglandinas
- Suprime o crescimento dos osteoblastos e a produção de osteoprotegerina
- Promove a atrofia das fibras musculares tipo lib
- Diminui a proliferação de fibroblastos, síntese de DNA e colágeno
- Diminui a produção fibroblástica de fosfolipase A2, cicloxigenase-2, prostaglandinas e metaloproteinases
- Suprime a migração de neutrófilos, eosinófilos e monócitos
- Inibe a apresentação de antígenos pelos macrófagos aos linfócitos
- Suprime a ativação e diferenciação celular – macrófagos, células T, mastócitos, células "natural killer" e linfócitos B imaturos
- Aumenta a apoptose dos linfócitos T ativos e imaturos
- Suprime a produção de mediadores pró-inflamatórios – TNF- α , IL-1, IL-12, interferon γ , prostaglandinas e leucotrienos
- Reduz discretamente os níveis de imunoglobulinas, sem reduzir a produção específica de anticorpos

(Modificado de Klippel JH et al. Corticosteroids. In: Primer of rheumatic diseases. 12nd ed, Atlanta, Arthritis Foundation, 2001. p.593-8).

enquanto grande parte dos efeitos adversos é relacionada aos mecanismos de transativação⁽⁷⁾.

3. Efeitos da administração exógena de glicocorticóides

Uma das mais importantes funções fisiológicas dos GC é a resposta a agressões, as quais qualquer organismo vivo está exposto constantemente. Quando administramos um GC exógeno com intuito de obter ação antiinflamatória e/ou imunossupressora, estamos amplificando, em última análise, seu mecanismo de ação fisiológico.

No Quadro 2 podemos encontrar alguns dos efeitos fisiológicos e celulares dos GC e no Quadro 3 os efeitos dos GC no sistema cardiovascular.

COMO ADMINISTRAR OS GLICOCORTICÓIDES

Antes de ser iniciada a terapêutica com os GC uma série de considerações deve ser levantada, para que a relação risco/benefício do uso destes fármacos seja a melhor possível: se há certeza do diagnóstico da doença de base, se ela é grave ao ponto que justifique o uso dos GC por períodos prolongados, afastar possibilidade de infecção ativa concomitante e/ou de infecção oportunista em pacientes já em uso de algum imunossupres-

sor, avaliar possibilidade do desencadeamento de diabetes, intolerância a glicose e hipertensão arterial, identificar grupo de risco para desenvolvimento de osteoporose e promover esquemas preventivos, além de investigar antecedentes de distúrbios de comportamento⁽²²⁾.

O esquema posológico a ser escolhido varia de acordo com a gravidade da doença de base apresentada pelo paciente, presença de comorbidades, via de administração e fármaco disponível. Deve ser utilizada sempre a menor dose possível, pelo menor tempo necessário, sendo empregada atualmente a terapêutica com GC em doses baixa, média, alta ou pulsoterapias conforme o Quadro 4.

A administração de dose única matutina é recomendada com o objetivo de diminuir os efeitos adversos relacionados à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Também é recomendada a utilização de GC de meia-vida curta ou intermediária, assim como o uso da via oral. A administração intramuscular oferece biodisponibilidade variável e algumas vezes pouco previsível do fármaco, limitando sua utilização na prática clínica. A administração tópica (cutânea) é de utilidade nas enfermidades dermatológicas, respiratórias (GC inalatórios), nas doenças inflamatórias intestinais (GC sob forma de enemas) e nas doenças oculares (GC sob forma de colírios). É advogado que o uso dos GC em dias alterna-

Quadro 3 - Efeitos cardiovasculares dos glicocorticóides		
Sítio de ação	Via receptor de glicocorticóide	Via receptor mineralocorticóide
Musculatura vascular lisa	↑ contratilidade ⁸ ↓ proliferação ^{9,10} ↓ migração ¹²	↑ inflamação perivascular ¹¹ ↓ vasoconstrição ¹³
Célula endotelial	↓ vasodilatação endotélio dependente ↓ angiogênese ^{15,16}	↓ vasoconstrição ¹⁵
Miocárdio		↑ fibrose ^{17,18}
Macrófagos	↓ citocinas ¹⁹ ↑ apoptose ²⁰ ↓ fagocitose de neutrófilos apoptóticos ⁽²¹⁾	
Órgãos não cardiovasculares	Obesidade Hipertensão Dislipidemia Resistência a insulina Intolerância a glicose Protrombótico	Hipertensão Protrombótico

↑ aumento, ↓ diminui, ↓ tanto pode aumentar ou diminuir.

(Modificado de Walker BR et al. Glucocorticoids and cardiovascular disease. Eur J Endocrinol 2007; 157:545-59).

Quadro 4 - Doses de glicocorticóides para o uso em pacientes com doenças reumatológicas

Dose baixa	≤ 7,5 mg em prednisona/dia ou equivalente
Dose média	> 7,5 mg, mas ≤ 30 mg em prednisona/dia ou equivalente
Dose alta	> 30 mg, mas ≤ 100 mg em prednisona/dia ou equivalente
Pulsoterapia	≥ 250 mg até 1,0 g em metilprednisolona/dia por um dia ou poucos dias (contínuos ou alternados)

dos também reduziria a ocorrência de eventos adversos, mas em enfermos reumáticos este esquema posológico pode desencadear a reagudização da doença, devendo, portanto, ser utilizado com cautela.

É chamada pulsoterapia a administração intravenosa de metilprednisolona na dose de 15 a 20 mg/kg/dose (com dose máxima de 1 g/dose) por três dias. A metilprednisolona deve ser adicionada a soro glicosado e administrada em tempo não inferior a 120 minutos. Por apresentar rápida ação antiinflamatória e imunossupressora, porém, com efeito, por curto espaço de tempo (≤ 30 dias), a pulsoterapia deve ser indicada a pacientes com doença grave e risco de vida ou com lesão de órgão-alvo nobre, pacientes que apresentem intensa atividade inflamatória não controlada com uso de GC oral associado a imunossupressores ou quando o aumento da dose oral do GC não for desejado. Acredita-se que a pulsoterapia possa reduzir parte dos eventos adversos da corticoterapia, não sendo isenta, porém, de eventos adversos que possam ocorrer durante a infusão, como distúrbios hidroeletrólíticos (em especial hipopotassemia), arritmias cardíacas, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca congestiva, distúrbios de comportamento e, mais tardiamente, predisposição a infecções. O principal cuidado que devemos ter durante o procedimento é com relação ao aumento da pressão arterial. Se ocorrer hipertensão, a diminuição da velocidade de gotejamento do soro e administração de furosemida em geral são o suficiente para o controle pressórico. Outra via de administração que pode ser utilizada, especialmente em pacientes com artropatias crônicas, é a via intra-articular. Dá-se preferência ao uso de GC de duração intermediária ou longa como a triancinolona hexacetona.

A suspensão ou redução das doses de GC deve ser lenta e gradual nos usuários crônicos do fármaco. A redução rápida e abrupta é temerosa pelo risco de reativação da doença de base e pela possibilidade do desencadeamento da síndrome da retirada do GC, ou síndrome de Addison iatrogênica, que será discutida posteriormente. A redução deve ser tanto mais lenta quanto maior o tempo e dose da corticoterapia. A redução de, por

Quadro 5 - Dose de equivalência entre os glicocorticóides

Glicocorticóide	Dose equivalente (mg)
Hidrocortisona	20
Cortisona	25
Prednisona	5
Prednisolona	5
Deflazacort	7,5
Metilprednisolona	4
Triancinolona	4
Dexametasona	0,75
Betametasona	0,6

exemplo, 60 mg de prednisona (ou seu equivalente) ao dia para 40 mg/dia pode ser feita em uma ou duas semanas, porém a partir de 20 mg/dia, a redução deverá ser mais lenta e gradual, demorando semanas para que seja atingida a suspensão do fármaco. Um dos esquemas propostos é que para pacientes em uso de dose ≥ 40 mg/dia de prednisona ou equivalente a redução seja de 10 mg por semana. Para dose diária de 20 a 40 mg/dia, seriam reduzidas 5 mg/semana; e em usuários de dose ≤ 20 mg/dia a redução seria ainda mais lenta.

O Quadro 5 apresenta as doses de equivalência entre os diferentes GC.

1. Indicações para o uso de glicocorticosteróides em patologias reumáticas do idoso

Pela sua própria condição de longo tempo, trata-se de um paciente portador de comorbidades, em sua maioria, portanto submetidos a múltiplas medicações, fato este, por si só, que os tornam enfermos; desse modo o manejo terapêutico deve ser sempre cuidadoso. O paciente idoso apresenta uma farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) lentificada, devendo as doses de glicocorticosteróides indicadas correspon-

derem as menores doses possíveis para cada doença:

- **Polimialgia reumática:** ocorre principalmente em indivíduos acima de 50 anos, sendo mais predominante na mulher. Responde na quase totalidade dos pacientes a doses de 10 a 30 mg/dia em prednisona, porém raros pacientes necessitam de doses mais elevadas em torno de 40 a 60 mg/dia, em prednisona, em particular quando associados a arterite de células gigantes. A melhora clínica e normalização da VHS e da proteína C-reativa permitem uma redução de 2,5 mg/dia a cada 10 a 15 dias. Boa parte dos pacientes entra em remissão e descontinua o GC, enquanto outros se mantêm com doses baixas entre 5 e 2,5 mg/dia em prednisona.
- **Artrite de células gigantes:** também ocorre principalmente na população acima dos 50 anos e sua incidência vai aumentando com a idade. Os corticosteróides são o tratamento de eleição para estes pacientes e, devido a gravidade dos sinais e sintomas e o possível risco de cegueira a que estão submetidos, recomenda-se uma dose de 45 a 60 mg/dia em prednisona. O controle deve ser clínico e laboratorial (diminuição da VHS, proteína C-reativa) e estas doses devem ser utilizadas por períodos em torno de três a seis meses, para ser iniciada a redução gradual, em torno de 10% da dose inicial a cada uma a duas semanas.
- **Artrite reumatóide:** apresenta um pico de incidência entre a 4ª e a 6ª década. Nesta faixa etária existe uma tendência a acometer tanto a mulher como o homem em igual proporção e admite-se que a artrite reumatóide do idoso se manifeste através de um quadro clínico mais brando. O uso de CEs é coadjuvante no tratamento e não deve ultrapassar doses entre 5 e 10 mg/dia em prednisona. Em articulações refratárias a resposta a infiltração com triancinolona hexacetonida, nas doses entre 20 e 100 mg, dependendo do tamanho da articulação, apresenta resultados bem satisfatórios.
- **Outras doenças,** como o lúpus eritematoso sistêmico, a polimiosite/dermatomiosite, a poliarterite nodosa e a granulomatose de Wegener, necessitam de doses variáveis de prednisona via oral, conforme a gravidade do acometimento clínico, podendo também ser utilizada em forma de pulsoterapia com metilprednisolona, procurando minimizar os eventos adversos causados por doses persistentemente elevadas, por longos períodos. Na maior parte dos tratamentos, os imunossuppressores citostáticos exercem papel importante nestas enfermidades, bem como agem como

poupadores de doses altas persistentes de GC no controle terapêutico.

- **Osteoartrite/osteoartrose:** doença reumatológica mais prevalente no idoso, tem no corticosteróide intra-articular uma excelente indicação, principalmente nos acometimentos dos joelhos, onde uma infiltração com triancinolona hexacetonida (dose 60 a 100 mg) leva a uma melhora rápida da inflamação articular. Na nossa experiência, doses orais, baixas, de prednisona ou prednisolona (2 a 3 mg/dia) levam a uma melhora dos sintomas articulares e apresentam perfil de segurança mais adequado ao idoso, do que o uso de antiinflamatórios não hormonais inibidores de cicloxigenases (AINHs).
- **Doenças regionais,** como bursites, tendinopatias e entesopatias, apresentam rápido alívio com infiltração de corticosteróides local, sem os inconvenientes dos tratamentos com AINHs ou analgésicos prescritos por longo prazo.
- **Síndromes paraneoplásicas,** que se acompanham de oligo ou poliartrite, manifestações articulares das endocrinopatias e enfermidades microcristalinas quando presentes em pacientes idosos também se beneficiam do uso de corticosteróides em doses baixas, de 1,5 a 7,5 mg/prednisona oral/dia por períodos curtos, de até 30 dias.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diversos fármacos podem aumentar ou diminuir a ação farmacológica dos GC. O Quadro 6 apresenta algumas das principais interações medicamentosas.

MINIMIZANDO OS EFEITOS ADVERSOS

Como citado previamente, os GC não são isentos de efeitos adversos, especialmente quando utilizados em altas doses e por períodos prolongados. O perfil individual de sensibilidade está relacionado à frequência e gravidade destes efeitos. No Quadro 7 apresentamos os principais eventos adversos com o uso terapêutico dos GC.

É recomendada a monitorização anual da densidade mineral óssea através da densitometria óssea, bem como a administração de suplementação de cálcio e vitamina D. O uso de bifosfonatos está indicado para pacientes com diagnóstico de osteoporose e que precisam manter a corticoterapia. Neste grupo de pacientes devemos sempre encorajar a prática de atividade física e exposição solar (quando esta não for contra-indicada). Em crian-

Quadro 6 - Interações entre glicocorticóides e outras medicações

Fármaco	Interação	Conseqüência
Fenitoína, barbitúricos carbamazepina, rifampicina	Aceleram o metabolismo hepático dos GC	Podem ↓ o efeito farmacológico
Antiácidos	↓ biodisponibilidade dos GC	Podem o ↓ efeito farmacológico
Insulina, hipoglicemiantes orais, anti-hipertensivos, medicações para glaucoma, hipnóticos, antidepressivos	Têm suas necessidades aumentadas pelos GC	Alterações da glicemia, pressão arterial, pressão intra-ocular
Digitálicos (na hipocalcemia)	GC podem facilitar a toxicidade associada à hipocalcemia	Pode haver acentuação da alteração eletrolítica
Estrogênios e contraceptivos	Aumentam a meia-vida dos GC	↑ efeito farmacológico
Antiinflamatórios não esteróides	↑ da incidência de alterações gastrointestinais	↑ da incidência de úlcera
Vacinas e toxóides	Atenuam a resposta	Potencialização da replicação dos microrganismos em vacina de vírus vivos
Diuréticos depletadores de potássio	Acentuação da hipocalcemia	Repercussão clínica devido à toxicidade digital devido à hipocalcemia
Salicilatos	↓ dos níveis plasmáticos	↓ da eficácia do salicilato

↑ aumentar; ↓ diminuir.

Quadro 7 - Eventos adversos com o uso prolongado de glicocorticóides ou naqueles utilizando doses média e alta

Glândula adrenal	Atrofia adrenal, síndrome de Cushing
Sistema músculo-esquelético	Miopatia, osteoporose, osteonecrose, retardo do crescimento
Sistema cardiovascular	Dislipidemia, hipertensão arterial, trombose, vasculite
Sistema nervoso central	Mudanças de comportamento, cognição, memória, humor (psicoses CEs induzida), atrofia cerebral
Sistema digestório	Sangramento gastrointestinal, úlcera péptica, pancreatite
Sistema imune	Imunossupressão, ativação de viroses laterais
Tegumento	Atrofia cutânea, eritema, hipercerose, dermatite perioral, retardo na cicatrização, petéquias, acne, estrias violáceas, telangectasias
Olhos	Catarata, glaucoma
Rins	Aumento da retenção de sódio e na excreção de potássio
Outros	Hiperglicemia, aumento do risco de infecções sérias

ças pode ocorrer retardo do crescimento. Devemos, na medida do possível, utilizar recursos para minimizá-lo, como: dose única matinal; menor tempo de tratamento; associação de fármacos modificadores da doença de base ou mesmo uso de pulsoterapia (para o controle da

doença de base e no sentido de reduzir ou retirar o GC oral). O uso do deflazacort também pode ser uma opção. Nesta faixa etária a prática de atividade física e a suplementação de cálcio e vitamina D são essenciais.

Orientação quanto à dieta hipossódica, hipocalórica

e hipogordurosa e uso de anti-hipertensivos, hipolipemiantes, hipoglicemiantes e prática de atividade física são úteis no controle da pressão arterial, obesidade, dislipidemia, resistência periférica a insulina e diabetes.

Deve-se estar alerta quanto à possibilidade do uso crônico de GC “mascarar” possíveis sintomas infecciosos. A suscetibilidade para infecções por microrganismos intracelulares, fungos e *Pneumocystis jiroveci* é maior. Para pacientes submetidos à pulsoterapia, a administração prévia de antiparasitários, em especial contra estrongilóides, é recomendada.

Pacientes com queixas dispépticas podem beneficiar-se do uso de antiácidos, inibidores dos receptores H2 ou inibidores da bomba de prótons.

Avaliação oftalmológica sempre deve ser realizada com intuito de detecção precoce de catarata subcapsular e glaucoma.

Nas infiltrações periarticulares utilizar GC com maior solubilidade e menor volume, para que em pacientes com subcutâneo escasso seja reduzido o risco de despigmentação cutânea e atrofia subcutânea. Nas preparações de uso cutâneo se deve evitar o uso de GC fluorados para diminuir as atrofia cutâneas.

Insuficiência adrenal

O retorno da função normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em usuários crônicos de GC pode demorar até 12 meses. Sempre que for feita a redução/suspensão da dose do GC devem ser avaliados os sintomas da deficiência de GC, que se apresenta classicamente com febre, náuseas, vômitos, hipotensão, hipoglicemia, hipercalemia e hiponatremia. Pode ocorrer reativação da doença de base e alguns pacientes podem desenvolver mialgia, artralgia, perda de peso e cefaléia.

Enfermos sob corticoterapia podem necessitar de dose suplementar de GC quando expostos a situações de estresse, como anestesia geral, procedimento cirúrgico, trauma e na vigência de processos infecciosos. Uma das formas de suplementação é a administração de 100 mg de hidrocortisona a cada 6/8 horas por 72 horas em pacientes submetidos à cirurgia de grande porte e 50 a 100 mg de hidrocortisona a cada 6/8 horas por 12 a 24 horas em procedimentos de menor porte. Após uso deste esquema o paciente retorna ao uso da dose habitual.

A PROCURA DE NOVOS GLICOCORTICÓIDES

O atual conhecimento de que os efeitos adversos da corticoterapia são relacionados a mecanismos de transativação, enquanto os procurados efeitos antiinfla-

matórios e imunomoduladores são relacionados aos mecanismos de transrepressão, faz com que novas pesquisas sejam continuamente realizadas a fim de que sejam desenvolvidos GC que atuem na transrepressão e apresentem baixa atividade na transativação. Estes seriam os chamados “glicocorticóides dissociados” ou glicocorticóides agonistas seletivos (selective glucocorticoid agonist - SEGRA). Os primeiros SEGRA (RU24858, RU24782 e RU40066) apresentavam boa dissociação *in vitro*, sem, porém manter esta característica *in vivo*. Outros compostos como o A276575 e o ZK 216348 parecem ser mais promissores. O A276575 e seus quatro enantiômeros apresentam cerca de 5% da capacidade de transativação da dexametasona⁽²³⁾. O composto ZK 216348 demonstrou ser 60 vezes mais fraco que a prednisolona e 300 vezes mais fraco que a dexametasona com respeito à transativação, além de *in vivo* desencadear menor frequência de eventos adversos (indução de atrofia cutânea, ganho de peso e hiperglicemia), quando comparado a prednisolona. Apesar desse perfil de maior segurança, o ZK 216348 e a prednisolona apresentam similar efeito sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal⁽²⁴⁾.

Os nitroesteróides ou NO-glicocorticóides são também uma classe promissora. Os efeitos antiinflamatórios do óxido nítrico (NO), como redução da adesão dos leucócitos ao endotélio vascular, redução da ativação de mastócitos e supressão da síntese de mediadores inflamatórios, são alguns dos mecanismos propostos. O NO parece exercer sinergismo antiinflamatório quando associado aos GC^(7,25).

Outra maneira de se melhorar o perfil de segurança dos GC seria usá-los com carregadores, como os lipossomos, que são pequenas vesículas com bicamada lipídica e núcleo hidrofílico, que podem “abrigar” os GC em seu interior. A ligação de polímeros hidrofílicos na superfície dos lipossomos previne sua rápida degradação. Alguns lipossomos ligados a polímeros podem apresentar meia-vida de até 50 horas, sendo efetivos por longo período. Três importantes aspectos devem ser considerados no desenvolvimento de GC ligados a lipossomos:

1. Acúmulo seletivo no sítio inflamatório;
2. Alta concentração por período prolongado no sítio inflamatório – que promove ações genômicas e não genômica (normalmente não obtidas nas doses tradicionalmente utilizadas de GC);
3. Embora a concentração sistêmica do GC permaneça relativamente alta, existem menos efeitos adversos porque o esteróide está encapsulado no lipossomo⁽⁷⁾. Diversos estudos em modelo animal têm sido desen-

volvimentos com prednisona e metilprednisona encapsuladas em lipossomos, porém os resultados ainda não podem ser extrapolados em termos de eficácia e segurança em humanos. Estudos também estão sendo realizados com pró-drogas de GC, que exerceriam seu efeito após biotransformação no órgão-alvo.

Enquanto aguardamos o desenvolvimento de novos GC com máximo efeito antiinflamatório e imunossupressor e baixos riscos, devemos continuar a usar os GC tradicionais com a certeza de que, utilizados de maneira racional, seus benefícios são maiores que seus possíveis efeitos adversos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polley HF, Slocumb CH. Behind the scenes with cortisone and ACTH. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 471-7.
2. Kirwan JR. Systemic corticosteroids in rheumatology. In: Klippel J & Dieppe PA (eds). *Rheumatology*, 2nd Ed, London, Mosby 1998. v1, p. 6. 36.1-6.
3. Jacobs JWG, Bijlsma JWJ. Glucocorticoid therapy. In: *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th Ed, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005. v.1, p. 859 - 876.
4. Schimmer BP, Parker KL. Hormônio adrenocorticotrófico: esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais hormonais. In: Hardman GJ & Limbird LE (eds). *Goodman & Gilman's. As bases farmacológicas da terapêutica*. 9a Ed, Rio de Janeiro, McGraw-Hill, 1996. p. 1082-1102.
5. Wright AP, Zilliacus J, McEwan IJ, Dahlman-Wright K, Almlöf T, Carlstedt-Duke J, et al. Structure and function of the glucocorticoid receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 47 (1-6):11-19.
6. de Kloet ER, Sutanto W, van den Berg DT, Carey MP, van Haarst AD, Hornsby CD, et al. Brain mineralocorticoid receptor diversity: functional implications. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 47 (1-6):183-190.
7. Song IH, Gold R, Straub RH, et al. New Glucocorticoids on the horizon: repress, don't activate! *J Rheumatol* 2005; 32: 1199-1207.
8. Sudhir K, Jennings GL, Esler MD, Korner PI, Blombery PA, Lambert GW, Scoggins B & Whitworth JA. Hydrocortisone-induced hypertension in humans: pressor responsiveness and sympathetic function. *Hypertension* 1989; 13: 416-421.
9. Longenecker JP, Kilty LA & Johnson LK. Glucocorticoid influence on growth of vascular wall cells in culture. *J Cell Physiol* 1982; 113: 197-202.
10. Longenecker JP, Kilty LA & Johnson LK. Glucocorticoid inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation: influence of homologous extracellular matrix and serum mitogens. *J Cell Biol* 1984; 98: 534-540.
11. Joffe HV & Adler GK. Effect of aldosterone and mineralocorticoid receptor blockade on vascular inflammation. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 31-37.
12. Goncharova EA, Billington CK, Irani C, Vorotnikov AV, Tkachuk VA, Penn RB, Krymskaya VP & Panettieri RA. Cyclic AMP-mobilizing agents and glucocorticoids modulate human smooth muscle cell migration. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 19-27.
13. Adler GK & Williams GH. Aldosterone: villain or protector? *Hypertension* 2007; 50: 31-32.
14. Mangos G, Walker BR, Kelly JJ, Lawson J, Webb DJ & Whitworth JA. Cortisol inhibits cholinergic dilatation in the human forearm: towards an explanation for glucocorticoid-induced hypertension. *Am J Hypertension* 2000; 13: 1155 -1160.
15. Small GR, Hadoke PWF, Sharif I, Dover AR, Armour D, Kenyon CJ, Gray GA & Walker BR. Preventing regeneration of glucocorticoids by 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 enhances angiogenesis. *PNAS* 2005; 102: 12165-12170.
16. Folkman J & Ingber DE. Angiostatic steroids. Method of discovery and mechanism of action. *Ann Surg* 1987; 206: 374-383.
17. Funder JW. RALES, EPHESUS and redox. *Steroid Biochem and Mol Biol* 2005; 93 (2): 121-125.
18. Brilla CG & Weber KT. Mineralocorticoid excess, dietary sodium, and myocardial fibrosis. *J Lab Clin Med* 1992; 120: 893-901.
19. Galon J, Franchimont D, Hiroi N, Frey G, Boettner A, Ehrhart-Bornstein M, O'Shea JJ, Chrousos GP & Bornstein SR. Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells. *FASEB J* 2002; 16 (1): 61-71.
20. Yeager MP, Guyre PM & Munck AU. Glucocorticoid regulation of the inflammatory response to injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 799-813.
21. Rossi A, Liu Y, Cousin JM, Dransfield I, Seckl JR, Haslett C & Savill J. Glucocorticoids promote non-phlogistic phagocyte clearance of apoptotic leucocytes. *J Immunol* 1999; 162: 3639-3646.
22. Domingues JG, Martínez-Sánchez FG. Terapêutica de las enfermedades reumáticas. Corticoides In: Molina JT (eds): *Tratado Iberoamericano de Reumatología*. Global Solution system, SL.1999, p. 172-177.
23. Lin Cw, Nakane M, Stashko M et al. Trans-activation and repression properties of the novel nonsteroid glucocorticoid receptor ligand 2,5-dihydro-9-hydroxy-10-methoxy-2,2,4-trimethyl-5-(1-methylcyclohexen-3-yl)-1H-[1]benzopyrano(3,4-f)quinoline (A276575) and its four stereoisomers. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 297-303.
24. Schacke H, Schottelius A, Docke WD et al. Dissociation of transactivation from transrepression activity by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:227-232.
25. Morand EF. Effects of glucocorticoids on inflammation and arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2007; 19:302-397.