

GLICOCORTICOIDES: UMA META-ANÁLISE¹

GLUCOCORTICOIDES: A META-ANALYSIS

**Danielle Rotilli Antonow², Greice Ane Monteiro²
e Maria do Carmo dos Santos Araujo³**

RESUMO

Os glicocorticoides são hormônios esteroides, sintetizados no córtex da glândula adrenal. Seu uso é um assunto amplo e presente em todas as especialidades médicas. É uma das classes de medicamentos mais frequentemente usadas em razão das suas propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Neste trabalho, reúnem-se informações consagradas sobre as ações dos glicocorticoides, os quais apresentam efeitos adversos graves, especialmente quando altas doses da medicação e longo tempo de tratamento são requeridos aos pacientes, que devem ser cuidadosamente acompanhados e monitorados.

Palavras-chave: hormônios esteroides, anti-inflamatório esteroide.

ABSTRACT

Glucocorticoids are steroid hormones synthesized in the cortex of the adrenal gland. Their use is broad issue discussed in all health fields. They belong to a class of drugs frequently used due to their anti-inflammatory and immunosuppressive properties. This work gathers information on the actions of glucocorticoids, however they may present serious side effect, especially when high doses of the medication along the treatment are required by patients, who must be carefully monitored.

Keywords: *steroid hormones, steroidal anti-inflammatory.*

¹ Trabalho de Iniciação Científica - UNIFRA.

² Acadêmicas do Curso de Farmácia - UNIFRA.

³ Orientadora - UNIFRA.

INTRODUÇÃO

Corticoides são hormônios produzidos pela glândula suprarrenal. Existem duas classes de corticoides: mineralocorticoides e glicocorticoides (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 194). Os glicocorticoides (GC) pertencem à classe dos hormônios esteroides, com um núcleo básico, podendo ser naturais ou sintéticos.

Esses fármacos exercem profundos efeitos sobre quase todos os sistemas orgânicos e, em decorrência de suas ações diversificadas, encontram-se entre as classes de substâncias mais amplamente utilizadas na terapêutica (DAMIANI et al., 2001, p. 72). Os GC apresentam poderosos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores (BAVARESCO et al., 2005, p. 58), seu uso clínico e suspensão são complicados por inúmeros efeitos colaterais, alguns dos quais comportando riscos (KIRK et al., 2002).

É função do farmacêutico promover a assistência e assim garantir a qualidade e a eficácia dos medicamentos, orientar os pacientes quanto ao uso correto, aumentar sua adesão ao tratamento prescrito e prevenir efeitos colaterais ou interações medicamentosas. Dentro desse contexto, considerando o vasto uso dos GC na terapêutica, neste estudo, objetivou-se ampliar conhecimentos por meio de uma revisão bibliográfica sobre benefícios, efeitos colaterais e riscos da glicocorticoterapia.

METODOLOGIA

Foram realizadas revisões bibliográficas a partir de pesquisa em sites especializados em saúde e medicina, (Medline, Scielo, Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde), consulta de livros da especialidade e revistas especializadas, a fim de selecionar para a redação final as publicações mais pertinentes aos objetivos definidos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

No que se refere à classificação, Rang et al. (2003) descreve que os corticoides podem ser classificados em mineralocorticoides e glicocorticoides, sendo que o primeiro afeta o equilíbrio hidroelétrólítico com função específica na

regulação do volume de água do organismo do controle de excreção e reabsorção de sódio nos rins; e o segundo o metabolismo dos carboidratos e das proteínas. Em esteroides naturais, as duas atividades são totalmente separadas, entretanto alguns glicocorticoides exercem significativa influência sobre o equilíbrio hidroeletrólítico.

GLICOCORTICOIDES

Os glicocorticoides (GC) pertencem à classe dos hormônios esteroides, sintetizados no córtex da glândula adrenal com um núcleo básico (Figura 1).

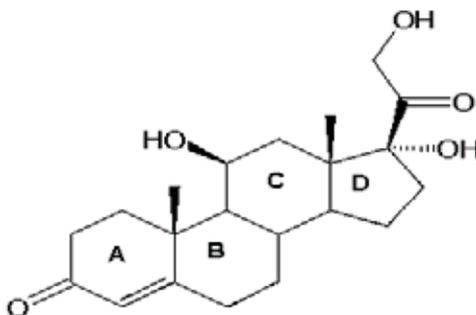


Figura 1 – Estrutura química do Cortisol. Fonte: Goodman e Gilman, 2003.

O representante natural é o cortisol ou hidrocortisona (Figura 1) (DAMIANI et al., 2001, p. 72). Os GC sintéticos, desenvolvidos pela indústria farmacêutica, são muito semelhantes aos naturais, considerando-se a sua estrutura química. A diferença básica deve-se ao fato de que todos os GC sintéticos apresentam duas ligações duplas no anel “A” do ciclopentanoperhidrofenantreno (Figura 1), núcleo básico dos hormônios glicocorticoides (BAVARESCO et al., 2005, p. 58).

Os fármacos mais conhecidos são: cortisona, hidrocortisona, beclometasona, betametasona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona e triancinolona.

INÍCIO DO USO TERAPÊUTICO DOS CORTICOIDES

Craig e Stitzel (1996) apontam que o uso terapêutico de esteroides começou no início da década de 30, mesmo antes da observação clínica de que os

sintomas da artrite em mulheres eram aliviados quando elas ficavam grávidas, período em que ocorre hipersecreção adrenocortical. Eles foram introduzidos na prática médica em 1949, para o tratamento da artrite reumatoide. Suas indicações, desde então, se espalham pelas diversas especialidades médicas, incluindo a dermatologia, a endocrinologia, a oncologia e a oftalmologia (FINAMOR et al., 2002, p. 486).

Contudo, os efeitos colaterais foram sentidos em tratamentos prolongados, nos quais predominava a retenção de sódio com formação de edema (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 657).

MECANISMO DE AÇÃO

Os fármacos esteroides são habitualmente sintetizados a partir de substâncias encontradas em plantas da família *Liliaceae* e *Dioscoreaceae* (KATZUNG et al., 2003, p. 579) e imitam as ações do cortisol endógeno (FUCHS, WANNMACHER, 1998, p. 194). As modificações adicionais desses esteroides levaram à comercialização de um grande número de esteroides sintéticos com diferentes potências, alguns atributos especiais e amplo uso terapêutico (KATZUNG, 2003, p. 579).

Os adrenocorticoides ligam-se a receptores intracelulares citoplasmáticos específicos nos tecidos-alvo. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo, onde age como fator de transcrição ativando ou desativando genes, dependendo do tecido considerado. Esse mecanismo requer certo tempo para produzir o efeito. Há outros efeitos GC, tais como seu requisito para ações mediadas por catecolaminas como lipólise ou dilatação da musculatura brônquica e vascular, que são imediatos. A base dessas ações é desconhecida (HARVEY; CHAMPE, 1998, p. 272).

AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES NO METABOLISMO

Essa classe de fármacos, de uma maneira geral, apresenta vários efeitos uma vez que eles interferem no metabolismo geral do organismo (BAVARESCO et al., 2005, p. 58). No metabolismo de hidratos de carbono, os GC antagonizam várias ações periféricas da insulina, tendo potencial diabetogênico: aumentam a resistência à insulina, diminuindo a utilização

periférica de glicose e promovendo a neoglicogênese (produção de glicose a partir de substratos como aminoácidos, o que implica um importante efeito catabólico) (DAMIANI et al., 2001, p. 76).

Com relação ao metabolismo lipídico, seu efeito agudo é de ativar a lipólise, mas, a longo prazo, promove uma redistribuição característica do tecido adiposo (DAMIANI et al., 2001, p. 76).

No metabolismo protéico, os GC apresentam uma dualidade de ações, dependendo da dose administrada ou do nível sérico atingido: em doses fisiológicas, os GC atuam como agentes anabolizantes, incorporando proteína, mas em doses farmacológicas são fracamente catabólicos, promovendo intenso desgasto proteico (DAMIANI et al., 2001, p. 76).

No sistema músculo-esquelético, os GC reduzem os osteoblastos e aumentam a atividade osteoclástica, com perda da massa óssea. Reduzem a absorção intestinal de cálcio, antagonizando os efeitos da vitamina D, promovem calciúria e levam a um hiperparatireoidismo secundário, com aumento do paratormônio. O efeito final dessa série de eventos é uma pronunciada osteopenia e osteoporose, tanto mais intenso quanto mais acelerado for o período de crescimento: adolescentes em fase de estirão são mais prejudicados por tais efeitos e meninas são mais afetadas que meninos (DAMIANI et al., 2001, p. 76).

BENEFÍCIOS DA TERAPÊUTICA COM GLICOCORTICOIDES

Desde a sua introdução na prática clínica, nos princípios de 1950, os GC têm representado importante e, muitas vezes, decisivo instrumento terapêutico no manejo de várias patologias (CALDAS; SCHRANK, 2001, p. 869). Eles são os mais potentes agentes anti-inflamatórios conhecidos e cada um de nós tem na memória casos em que os efeitos verdadeiramente “milagrosos” dos corticoides foram observados (DAMIANI et al., 2007).

Os GC tornaram-se agentes importantes no tratamento de numerosos distúrbios inflamatórios, alérgicos, hematológicos e outros distúrbios (KATZUNG, 2003, p. 579). O emprego principal é no alívio da dor e no combate às inflamações na artrite reumatoide (KOROLKOWAS; BURCKHAELTER, 1998, p. 202). Essa aplicação terapêutica estimulou o desenvolvimento de muitos esteroides sintéticos com atividade anti-inflamatória e imunossupressora (KATZUNG, 2003, p. 579).

Ação anti-inflamatória

Em 1952, os medicamentos a base de corticoides ou corticosteroides ganharam o status de grande descoberta, por causa de suas propriedades anti-inflamatórias (FÉLIX, 2006).

Os GC inibem a transcrição de várias citocinas, que são relevantes nas respostas inflamatórias, e a indução do gene codificador do COX-2 (Ciclo-Oxigenase 2) em monócitos, além de bloquearem a transcrição de uma forma de fosfolipase A2 induzida por citocinas, reduzirem a ativação, a proliferação e a sobrevivência de eosinófilos e linfócitos T e bloquearem a liberação de várias citocinas. Esse processo leva à morte celular ou apoptose (DAMIANI et al., 2001, p. 75).

Terapia tópica

Entre 1950 e 1960, reconheceu-se a eficácia da hidrocortisona tópica no tratamento de patologias cutânea inflamatória ou proliferativa (COSTA et al., 2005, p. 367). Eficazes, eles são capazes de curar alergia e dermatites em questão de dias (FÉLIX, 2006).

Homeostase

Os corticoides são responsáveis por diversos mecanismos regulatórios que proporcionam um equilíbrio orgânico diante das diversas situações de estresse que o organismo se depara no dia a dia (BAVARESCO et al., 2005, p. 58), fazendo conexão direta entre os sinais extracelulares e resposta transcricional (CRESPILHO et al., 2006, p. 113).

A resposta aos esteroides pode ser utilizada como indicador diagnóstico, assim como prognóstico, na síndrome nefrótica (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 665).

Asma

Na atualidade, os GC inalatórios são as medicações controladoras consideradas mais eficazes e, por isso, são recomendados para a asma persistente em qualquer estágio de gravidade (MOURA et al., 2002, p. 144). Eles proporcionam melhora dramática com poucas complicações (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 662).

Doenças linfoproliferativas

Os GC são empregados no tratamento de uma variedade de tumores em combinação com agentes citotóxicos, por exercerem efeitos inibitórios sobre a proliferação de linfócitos e com base em seu efeito sobre o metabolismo do cálcio e sua capacidade de reduzir a pressão intracraniana (BAVARESCO et al., 2005, p. 59).

Resposta imune

Numerosos derivados sintéticos de glicocorticoides são usados como agentes imunossuppressores. A prednisona e a prednisolona são as drogas de primeira escolha em esquemas de imunossuppressores terapêuticos (CARVALHO et al., 2003, p. 167).

Quando usados clinicamente para suprimir a rejeição de enxertos, os GC suprimem o desencadeamento e a produção de uma nova resposta imune com mais eficiência do que uma resposta já estabelecida, na qual ocorreu proliferação clonal (RANG et al., 2003, p. 475).

Crise addisoniana

O assunto corticoide é capaz de gerar controvérsia, porém um ponto fica bem estabelecido: sua indicação é incontestável como terapêutica substitutiva em pessoas que deixaram de ter sua produção de cortisol normal (DAMIANI et al., 2001, p. 77). Desde que a crise addisoniana é frequentemente desencadeada por processo infeccioso, o diagnóstico de infecção deve ser confirmado e, se presente, o uso de antibioticoterapia deve ser preconizado (CASTRO; ELIAS, 2003, p. 375).

Inflamação ocular

Os corticoides se constituem em terapêutica de escolha em diversas formas de inflamação ocular. Os benefícios alcançados durante a maioria dos tratamentos são muitos e estimulam sua utilização de forma cuidadosa (FINAMOR et al., 2002, p. 486).

HIV

Os GC também são usados no tratamento de distúrbios relacionados ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), incluindo exantema muco cutâneo, pneumonite intersticial linfóide e neuropatia periférica desmielinizante. A pneumonia por *Pneumocystis carinii* é a mais comum infecção com risco de vida associada à AIDS/SIDA (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 665).

Doenças colagenosas

Os esteroides são empregados no tratamento de doenças do colágeno, como lúpus eritematoso; em estados de hipersensibilidade ou alérgicos, como asma, síndrome neurótica, colite ulcerativa e doença de Crohn; na doença granulomatosa, como o sarcoide; e em uma ampla gama de afecções dermatológicas e oftálmicas (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 665).

Ação antiemética

Segundo Bavaresco et al. (2005), altas doses de dexametasona e metilprednisolona podem exercer ação antiemética desencadeada por mecanismo ainda não bem conhecido, mas acredita-se que envolva a inibição da síntese de prostaglandinas. Dessa forma, podem ser associados com a quimioterapia e a radioterapia para diminuir a emese, um efeito adverso bastante comum nesse tipo de tratamento (RANG et al., 2003 apud BAVARESCO et al., 2005, p. 59).

Síndrome de angustia respiratória

A maturação dos pulmões no feto é regulada pela secreção fetal de cortisol. O tratamento da mãe, com grandes doses de GC, reduz a incidência de síndrome de angústia respiratória em prematuros (KATZUNG, 2003, p. 581).

Manutenção cardiovascular

A importância dos GC na manutenção da função cardiovascular normal é enfatizada pelo fato de que a hipertensão, na insuficiência da suprarrenal pode necessitar de terapia com GC, mesmo depois da reposição hidroeletrólítica. Os GC

também são capazes de estimular diretamente o débito cardíaco e de potencializar as respostas da musculatura lisa vascular aos efeitos pressores das catecolaminas e de outros agentes vaso constritores (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 460).

Transmissão neuromuscular

Os GC exercem ação facilitadora sobre a transmissão neuromuscular, fator que pode contribuir para sua eficácia em vários distúrbios neuromusculares, incluindo polirradiculoneuropatias e paralisia de Bell (CRAIG; STITZEL, 1996, p. 665).

RISCOS E OU EFEITOS COLATERAIS DA TERAPIA COM GLICOCORTICOIDES

Ao lado de esperados benefícios, há risco de potenciais efeitos adversos (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 194), nos quais o mesmo mecanismo de ação dos GC é responsável pela cura e, também, pelos efeitos colaterais que surgem por uso indevido (FÉLIX, 2006). Esses efeitos são observados em uma variedade de tecidos orgânicos, na dependência de doses empregadas e, sobretudo, de duração do tratamento (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 194).

Levando-se em conta que as reações adversas são numerosas, os GC são considerados como fármacos de segunda escolha, devendo ser reservados para pacientes com artrite reumatoide moderada a grave e que não respondam a outros agentes anti-inflamatórios (KOROLKOVAS; BURCKHAELTER, 1998, p. 202). Os pacientes em uso de GC devem ser cuidadosamente acompanhados e monitorados (FINAMOR et al., 2002, p. 486).

Síndrome de Cushing

A síndrome cushingoide clássica é caracterizada pela redistribuição da gordura corporal, “cara de lua”, crescimento aumentado de pelos, acne, insônia e aumento do apetite (HARVETY; CHAMPE, 1998, p. 276-277), hipertensão, hiperlipidemia e intolerância à glicose, um grupo de anormalidades relacionadas com a síndrome metabólica (PAULI et al., 2006, p. 218).

Pacientes com doença de Cushing sem tratamento têm taxa de mortalidade quatro vezes maior por complicações vasculares. Os fatores de risco

para aterosclerose persistem até pelo menos cinco anos após a normalização do cortisol sérico na doença de Cushing, da mesma forma que em pacientes tratados com corticosteroides por longos períodos (FREITAS; SOUZA, 2007, p. 66).

Tecido adiposo

Esses fármacos também alteram o metabolismo e a redistribuição das gorduras (RANG et al., 2003, p. 475).

Sistema Muscular

Os GC promovem a redução da massa muscular (VON MÜHLEN, 2006), o que leva os pacientes a queixarem-se de fraqueza (HARVEY; CHAMPE, 1998, p. 273).

Sistema Digestório

A corticoterapia prolongada induz ao aumento na produção de ácido clorídrico pela mucosa gástrica (FREITAS; SOUZA, 2007, p. 68) e pepsina e podem exacerbar úlceras (HARVEY; CHAMPE, 1998, p. 273). Perfuração e hemorragia gastrointestinal são efeitos colaterais graves (FINAMOR et al., 2002, p. 484).

Sistema Nervoso Central

Os efeitos sobre o Sistema Nervoso Central influenciam o status mental e causam modificações do humor e do psiquismo (VON MÜHLEN, 2006). Em contraste com as alterações psíquicas secundárias, há uma hipersecreção de corticosteroides endógenos, em que a depressão é mais comum. A administração de glicocorticoides a pacientes com função suprarrenal normal produz, habitualmente, uma leve elevação do humor, às vezes euforia, irritabilidade, aumento da atividade motora, insônia e, em uma porcentagem menor, psicose (ALHEIRA; BRASIL, 2005, p. 182).

Há pessoas que se tornam dependentes psicológicas dos corticoides, usando-os sem indicação médica precisa (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 200).

Sistema Tegumentar

Quanto mais potentes, maior a penetração na pele do paciente e maior a possibilidade de efeitos colaterais (FÉLIX, 2006). GC em excesso inibem os fibroblastos, levando à perda de colágeno e tecido conjuntivo, provocando adelgaçamento da pele, púrpuras, equimoses, formação de estrias e distúrbios de cicatrização (FREITAS; SOUZA, 2007, p. 67), além de excesso de pelos pelo corpo (FÉLIX, 2006).

Efeitos imunossupressores

O uso de GC deprime a resposta imunitária e isso expõe o indivíduo ao perigo de contrair infecções bacterianas, fúngicas e virais. Sua influência sobre tuberculose, candidíase e herpes simples está bem documentada (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 201). O efeito anti-inflamatório crônico afeta a cicatrização e reparação tecidual (RANG et al., 2003, p. 476).

Edema e insuficiência cardíaca

Quando administrado em doses superiores às quantidades fisiológicas, os esteroides provocam certo grau de retenção de sódio e líquido e perda de potássio. Em pacientes com cardiopatia, mesmo a ocorrência de pequenos graus de retenção de sódio pode resultar em insuficiência cardíaca congestiva (KATZUNG, 2000, p. 583).

Sistema Ósseo

Os GC têm um súbito impacto sobre as propriedades materiais do osso, atuam, ainda, sobre a apoptose dos osteócitos (GREGÓRIO, 2006). A rápida perda óssea está relacionada a fatores como a dose e o tempo de duração da terapia. Sabe-se que essa perda é maior nos primeiros 6 meses de tratamento, podendo persistir caso o paciente esteja em uso de doses mais elevadas de GC (LANNA et al., 2003, p. 11).

Efeitos colaterais em crianças

Crianças com asma leve podem ser mais suscetíveis aos efeitos colaterais, como retardo do crescimento, devido ao alcance mais periférico da droga que,

consequentemente, ocasiona maior absorção pulmonar, ou mesmo podendo acontecer com as formas moderadas e graves, a partir da melhora da função pulmonar (MOURA et al., 2002, p. 145).

Nas situações em que se usa GC para evitar ou minimizar os efeitos virilizantes da hiperplasia congênita de suprarenal, os efeitos colaterais assumem particular importância no comprometimento do feto, por exemplo, interferindo em seu crescimento, já que essa faixa etária pediátrica é caracterizada pelo crescimento estatural (DAMIANI et al., 2007). Os GC inibem a secreção do hormônio de crescimento e, em caso de uso por tempo prolongado, eles podem interferir no desenvolvimento estatural normal dos pequenos (FÉLIX, 2006).

Pressão arterial

A hipertensão arterial ocorre em percentual que varia de 15 a 20% dos indivíduos em uso crônico de GC, devido à retenção salina e ao aumento da reatividade vascular. Os GC aumentam a sensibilidade da musculatura lisa vascular a substâncias como as catecolaminas e a angiotensina II; ocorre, também, diminuição da dilatação endotelial mediada pelo óxido nítrico (FREITAS; SOUZA, 2007, p. 67).

Tumores

O efeito dos GC sobre o tumor não é somente benéfico, sendo, inclusive, bastante controverso. O tratamento com dexametasona pode induzir resistência parcial a certos quimioterápicos por inibição da apoptose em linhagens de gliomas e astrocitomas, dessa forma, diminuindo o efeito de fármacos antitumorais clássicos, levando, assim, a uma provável redução da eficácia do tratamento em pacientes com glioma (BAVARESCO et al., 2005, p. 59).

Sistema hemostático

Os GC podem aumentar a coagulação sanguínea acarretando fenômenos trombóticos. Há aumento da fragilidade capilar (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 200). O uso prolongado de corticoides pode, ainda, ocasionar distúrbios de coagulabilidade vascular.

Sistema Ocular

A pressão intraocular pode apresentar elevação em pacientes suscetíveis, em decorrência de alteração na drenagem trabecular do humor aquoso. Em longo prazo e altas doses, pode induzir a formação de catarata (FREITAS; SOUZA, 2007, p. 68), inclusive aumentando a frequência de casos dessa doença (HARVEY; CHAMPE, 1998, p. 276).

A resistência clínica ao tratamento após aplicação prolongada e ininterrupta de GC varia com a potência e concentração do fármaco, verificando-se que elevada potência e concentração se associam a desenvolvimento mais rápido de taquifilaxia. Esse fenômeno não se constata em relação aos efeitos colaterais, que tendem a se acentuar (COSTA et al., 2005, p. 368).

CUIDADOS NA PRESCRIÇÃO DA TERAPÊUTICA COM GLICOCORTICOIDES

Pacientes com hipertensão arterial ou insuficiência cardíaca congestiva devem receber atenção especial e ser tratados com cautela, sendo aconselhável a diminuição da ingesta de sal e o suplemento oral com potássio (KATZUNG, 2000, p. 583).

Pacientes com risco de osteoporose devem ter suas dietas suplementadas com cálcio. Uso clínico é visto com bastante restrição em pacientes com doenças graves do aparelho digestivo. Orienta-se sempre a administração junto às refeições para evitar sintomas dispépticos. Em pacientes diabéticos, pode haver a necessidade de reajustes na posologia de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais (FINAMOR et al., 2002, p. 484).

Seu uso é contraindicado em pacientes com infecção fúngica sistêmica e deve-se evitar o uso de vacinas com vírus vivos durante o tratamento (FINAMOR et al., 2002, p. 484). Devido a riscos inerentes, alguns princípios devem reger indicação e escolha de corticoides:

- 1 - só devem ser indicados em doenças ou manifestações definitivamente responsivas a eles;
- 2 - só devem ser usados após tentativas com medicamentos de menor risco;

- 3 - empregam-se as menores doses eficazes em esquemas que propiciem resultado desejado, não acarretando maiores efeitos adversos;
- 4 - melhora sintomática e não remissão completa de doença deve ser o objetivo terapêutico;
- 5 - a descontinuação do tratamento prolongado deve ser lenta e gradual, a fim de permitir reativação funcional progressiva do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 195).

A idade do paciente é considerada importante, pois esses efeitos tóxicos, como a hipertensão, estão mais propensos a ocorrerem em indivíduos idosos e debilitados, em especial naqueles com doença cardiovascular subjacente (CRAING; STITZEL, 1996, p. 663).

CUIDADOS NA RETIRADA DO MEDICAMENTO

Há várias manifestações associadas à retirada de corticoides. Uma delas é o recrudescimento da doença básica. Outra consiste na insuficiência adrenal (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 201), que pode levar ao óbito com extrema rapidez (KIRK et al., 2002), decorrente de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que se segue à suspensão rápida de tratamento. Pode haver, também, sintomas caracterizados como síndrome de abstinência. Uma condição mais raramente associada com redução ou suspensão de corticoides é o pseudo tumor cerebral, manifesto por hipertensão intracraniana e papiledema. Há variações individuais no tempo requerido para recuperação funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, o que pode ocorrer em semanas, meses ou até mesmo em um ano ou mais (FUCHS; WANNMACHER, 1998, p. 201).

Portanto, a retirada do medicamento deve ser lenta, mas também é necessário que se procure um médico para que ele estabeleça um sistema de diminuição das doses até retirar totalmente a medicação (KIRK et al., 2002).

Quando se propõe um esquema de retirada de GC, parte-se do princípio de que o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal esteja suprimido e a retirada deve ser lenta (DAMIANI et al., 2001, p. 82). No entanto, o uso de GC por até sete dias, em qualquer dose, permite uma retirada abrupta (DAMIANI et al, 2001, p. 82).

Outro ponto a ser avaliado é o aspecto endocrinológico versus a doença de base. Considerando-se exclusivamente o ponto de vista endócrino, se for reduzida abruptamente qualquer dose de GC à dose fisiológica (6 a 8 mg/m²/dia de hidrocortisona por via endovenosa ou 10 a 15mg/m²/dia por via oral), ou, em situações de estresse, a três vezes o fisiológico, serão suprimidas as necessidades básicas de GC sem causar problemas de insuficiência adrenal. Assim, os esquemas de retirada de GC contemplam ambos os aspectos: o endócrino e o da doença de base. A tabela 1 tem sido usada como base para a retirada da medicação (DAMIANI et al., 2001, p. 82):

Tabela 1 – Retirada do glicocorticoide.

Dose de prednisona	Rítmo de retirada
> 20mg/dia	¼ da dose a cada 4 dias
Entre 10 e 20 MG/dia	2,5mg por semana
< 10mg/dia	2,5mg a cada 2 semanas

Kountz (1997) propôs um esquema de retirada que se baseia na recuperação do eixo, testada por estímulo com ACTH, como se demonstra na figura 2 (KOUNTZ et al., 1997 apud DAMIANI et al., 2001, p. 81):

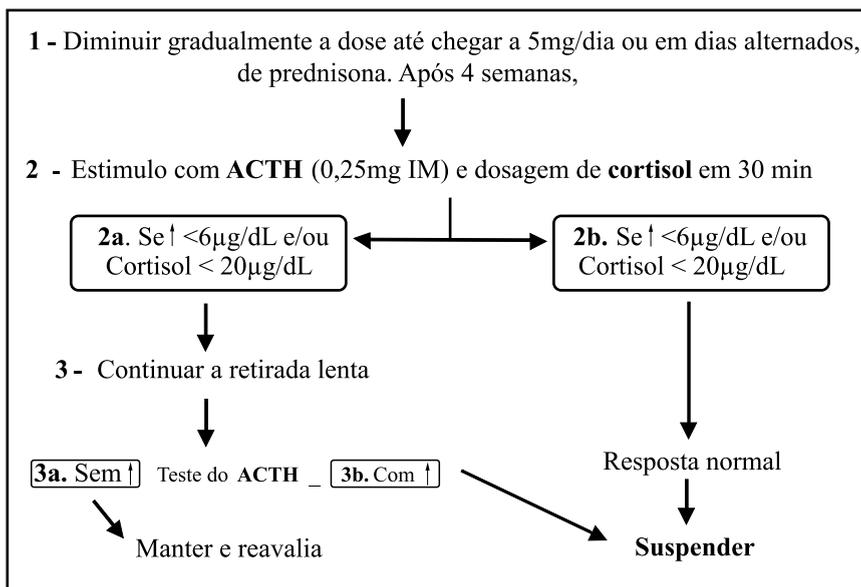


Figura 2 - Algoritmo para retirada ambulatorial de corticoides.

O esquema gradual de retirada de corticoides visa à recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal que, em casos de uso em doses farmacológicas por mais de três meses, leva cerca de nove meses para se recuperar, conforme descrito no Quadro 1 (DAMIANI et al., 2007).

Quadro 1- Recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal após tratamento prolongado com corticosteroide.

Tempo após a suspensão do esteroide (meses)	Níveis de “Cortisol” plasmático	Níveis de ACTH plasmático	Resposta adrenal ao ACTH exógeno
1	Baixo	Baixo	Diminuída
2-5	Baixo	Elevado	Diminuída
6-9	Normal	Normal	Diminuída
9	Normal	Normal	Normal

Em algumas situações, com a retirada do GC ocorre um quadro sindrômico chamado de “síndrome da retirada do glicocorticoide” e sempre que as doses de GC forem manipuladas deve-se considerar essa possibilidade (DAMIANI et al., 2001, p. 82).

CONCLUSÃO

Este estudo foi muito importante, pois se reuniu uma gama de conhecimentos sobre os GC em um único trabalho. Esses fármacos são amplamente utilizados na terapia devido às suas atividades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Associados a esses importantes efeitos benéficos destacam-se os efeitos adversos que devem ser avaliados quando prescritos e os cuidados necessários durante a retirada desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

- ALHEIRA, F. V.; BRASIL, M. A. A. O papel dos glicocorticóides na expressão dos sintomas de humor – uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v. 27, n. 2, maio/ago., p. 177-186, 2005.
- BAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BASTTASTINI, A. M. O. Glicocorticóides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma**, v. 17, n. 7/9, p. 58-60, 2005.

CALDAS, D.; SCHRANK, Y. Cushing syndrome after abusive use of a nasal preparation containing dexamethasone: A case report. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 67, n. 6, nov./dez., p. 868-871, 2001.

CARVALHO, A. A. T.; FIGUEIRA, M. A. S.; MELO, S. H. L. Transplante renal: a influência da terapia imunossupressora na prevalência de manifestações estomatológicas. **Odontologia. Clín.-Científ.**, Recife, v. 2, n. 3, set./dez., p. 165-174, 2003.

CASTRO, L.; ELIAS, L. L. K. Insuficiência Adrenal Crônica e Aguda. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, abr./dez., p. 375-379, 2003.

COSTA, A. D.; MACHADO, S.; SELORES, M. Corticóides tópicos Considerações gerais e sua aplicação na patologia cutânea. **Revista Portuguesa de Clínica Geral**, v. 21, p. 367-373, 2005.

CRAIG, C. R.; STITZEL, R. E. **Farmacologia Moderna**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996. p. 657-669.

CRESPILHO, D. M. et al. Efeitos do treinamento físico sobre aspectos metabólicos e imunológicos em ratos administrados com dexametasona. **Biosci. J.**, Uberlândia, v. 22, n. 2, maio/ago., p. 109-118, 2006.

DAMIANI, D. et al. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. **Pediatria**, São Paulo, v. 1, p. 71-82, 2001.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D.; KUPERMAN, H. **O que se deve saber antes de prescrever corticóides**. 2007. Disponível em: <<http://www.respidemmelhor.com.br>>. Acesso em: maio 2007.

FELIX, L. **O efeito colateral de remédios de uso livre**. 2006. Disponível em: <http://cvirtual-anvisa.bireme.br/tikiprint_article.php?articleID=593>. Acesso: set. 2006.

FINAMOR, L. P.; FINAMOR, F. JR. ; MUCCIOLI, C. Corticoterapia e uveítes. **Arquivo Brasileiro de Oftalmologia**, 65. ed., São Paulo, p. 483-486, 2002.

FREITAS, T. H. P.; SOUZA, D. A. F. Costicosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos: **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 1, p. 63-70, 2007.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 194-201, 1998.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A. G. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p. 422- 424, 2003.

GREGÓRIO, L. H. **Osteoporose induzida por glicocorticóides**. 2006. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/artigos_osteoo_016php> Acesso em: set. 2006.

HARVEY, R. A.; CHAMPE, P. **Farmacologia Ilustrada**. Porto Alegre: Artmed, p. 272-277, 1998.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica & Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003. p. 300. p. 574-587.

KIRK, L. F. et al. Cushing's disease: clinical manifestations and diagnostic evaluation. **Am Fam Physician**, feb., v. 65, n. 3, p. 386, 2002.

KOROLKOVAS, A.; BURCKHAELTER, J. H. **Química Farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 182-215; 684-691.

LANNA, C. M. M.; MONTENEGRO, R. M. JR.; PAULA, F. J. A. Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticoide. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 47, n. 1, fev., p. 9-18, 2003.

MOURA, J. A. R.; CAMARGOS, P. A. M.; BLIC, J. Tratamento profilático da asma. **Jornal de Pediatria**, v. 78, p. 141-150, 2002.

PAULI, J.R. et al. Glicocorticóides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. **Rev. Port. Cien. Desp.**, v. 6, n. 2, p. 217-228, 2006.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora, 2003. p. 262-265; 396-399; 467-479.

VON MÜHLEN, C. A. **Anti-inflamatórios esteróides**. Disponível em: <http://www.drgate.com.br/.../atlas/reprodutor/index.php?option=com_content&task=view&id=172&Itemid=67>. Acesso em: set. 2006.