

## EFEITOS COLATERAIS NO ORGANISMO HUMANO NO USO DE GLICOCORTICÓIDES

Marcelo Martins Siqueira<sup>1</sup>

Talitha Araújo Faria<sup>2</sup>

### RESUMO

Os glicocorticóides (GC) são hormônios classificados como endógenos, que são produzidos pelo organismo humano, ou podem ser sintetizados em laboratórios. Esses últimos dão origem a uma classe de medicamentos muito utilizados atualmente em diversos tipos de doenças ou ainda como tratamento profilático no caso de transplantes. Apesar da sua importância, o tratamento com esse tipo de medicamento, deve ser acompanhado pelo médico e o paciente muito bem orientado, pois podem causar vários efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida do paciente e até a colocam em risco. Antes de se iniciar a administração dos GC, é necessária uma avaliação detalhada do paciente, levando em consideração a relação risco benefício. Ao final do tratamento, a suspensão do mesmo deve receber igual atenção, para que não comprometa a produção do GC endógeno por parte do paciente.

**Palavras-chave:** Glicocorticoide. Administração. Efeitos adversos.

### ABSTRACT

Glucocorticoids (GC) are hormones classified as endogenous, which are produced by the human body, or can be synthesized in laboratories. The latter give rise to a class of drugs currently widely used in various types of diseases or as a prophylactic treatment in the case of transplants. Despite its importance, treatment with this type of medication must be accompanied by the doctor and the patient very well oriented, as they can cause several side effects that compromise the quality of life of the patient and even put them at risk. Before GC administration is initiated, a detailed assessment of the patient is necessary, taking into account the risk benefit ratio. At the end of the treatment, the suspension of the same should receive equal attention, so that it does not compromise the production of endogenous GC by the patient.

---

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

<sup>2</sup> Professora Orientadora do Curso de Farmácia da Faculdade Atenas

**Keywords:** Glicocorticoid. Management. Adverse effects.

## **INTRODUÇÃO**

Os glicocorticóides (GC) são hormônios que podem ser produzidos por via endógena, mas também são amplamente sintetizados em laboratórios para uso no tratamento de patologias. Os GC endógenos são hormônios esteroides e tem como melhor representante no nosso organismo, o cortisol ou hidrocortisona (DAMIANI et al., 2001 apud ANTONOW, 2007).

Estes fármacos são altamente indicados no tratamento de diversas doenças, tais como: doenças inflamatórias e autoimunes, câncer e transplantes de tecidos. Dentre as doenças inflamatórias, as aplicações mais típicas incluem asma, rinite alérgica, dermatite atópica, artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal (TORRES et al., 2012).

Devido à apresentação de sérios efeitos colaterais e possíveis complicações, a administração dessa classe de medicamento, assim como a suspensão do tratamento, deve ser feita da melhor forma possível e acompanhada por profissionais responsáveis, afim de garantir ao paciente o resultado esperado do tratamento e ainda possibilitar uma melhor qualidade de vida diante da utilização dos GC.

## **CARACTERIZAÇÃO GERAL E FARMACOLÓGICA DOS GLICOCORTICÓIDES**

Os glicocorticóides (GC) são hormônios que podem ser produzidos pelo organismo humano, via endógena, mas também são amplamente sintetizados em laboratórios para uso no tratamento de patologias. Os GC endógenos são hormônios esteroides e tem como melhor representante no nosso organismo, o cortisol ou hidrocortisona. São sintetizados no córtex da glândula adrenal (DAMIANI et al, 2001 apud ANTONOW, 2007). Os órgãos classicamente responsáveis pela síntese dos glicocorticóides são as adrenais, ou supra-renais, que são glândulas endócrinas localizadas sobre os rins. Há evidências de que outros órgãos, incluindo pele, intestino, timo e coração, podem ser capazes de sintetizar glicocorticóides, uma vez que já foi detectada a presença de enzimas esteroideogênicas, bem como níveis significativos de glicocorticóides, mesmo após adrenalectomia, nestes órgãos (TAVES et al, 2011 apud TORRES et al, 2012). 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) (ANTI et al, 2008).

Na membrana interna da mitocôndria dá-se o início da síntese dos glicocorticóides, onde o citocromo CYP11A transforma enzimaticamente o colesterol em pregnenolona. Para tal, o colesterol é transportado a partir da membrana mitocondrial externa pela proteína reguladora esteroideogênica aguda. Em humanos, a pregnenolona é enviada ao retículo endoplasmático rugoso e convertida em progesterona e 17- $\alpha$ -hidroxipregnenolona pelas enzimas 3 $\beta$ -HSD e CYP17, respectivamente. Em seguida, através de hidroxilações subsequentes, essas moléculas originam os esteroides, incluindo mineralocorticoides, glicocorticóides e hormônios sexuais (TORRES et al, 2012).

Os GC exógenos, diferem-se pela sua potência e tempo de ação, como podemos verificar na tabela a seguir:

**Tabela 1** – Doses equivalentes e duração de ação dos glicocorticóides mais usados na prática clínica

Composto (oral ou endovenoso)	Semivida biológica (horas)	Duração de ação	Dose equivalente (mg)
Hidrocortisona	8 – 12	Curta	20
Cortisona	8 – 12	Curta	25
Prednisona	12 – 16	Intermediária	5
Prednisolona	12 – 16	Intermediária	5
Metilprednisolona	12 – 16	Intermédia	4
Deflazacorte	12 – 16	Intermédia	7,5
Triancinolona	12 – 24	Intermédia	4
Betametasona	20 – 36	Longa	0,75
Dexametasona	20 – 36	Longa	0,75

Fonte: PAREDES & ALVES, 2016

## A ADMINISTRAÇÃO ADEQUADA DOS GLICOCORTICÓIDES

A terapia com glicocorticóides é empregada em diversas situações, incluindo doenças inflamatórias e autoimunes, câncer e transplantes de tecidos. Dentre as doenças inflamatórias, as aplicações mais típicas incluem asma, rinite alérgica, dermatite atópica, artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal (TORRES et al, 2012). Podem ser utilizados de forma substitutiva em casos de insuficiência adrenocortical ou no diagnóstico de doenças como a síndrome de *Cushing* e também serem empregados no tratamento agudo da hipoglicemia ou da hipercalcemia. São capazes de induzir a maturação celular (pneumócito

tipo II), diferenciação celular (linhagens da crista neural) ou mesmo a morte celular por apoptose, o que permite seu uso no tratamento de tumores, especialmente os de linhagem hematopoiética (LONG, 2007).

Os GC são um dos medicamentos mais utilizados como anti-inflamatório em função da sua eficácia no tratamento, no entanto, não há uma dose nem tempo de duração do tratamento previamente estipulada, tendo que se adequar o tratamento ao tipo de enfermidade apresentado pelo paciente (DAMIANI et al, 2001 apud ANTONOW, 2007).

Os GC são amplamente utilizados como imunossupressores, e essa ação se dá por uma série de efeitos no sistema imunológico celular. Eles produzem linfopenia, afetando predominantemente os linfócitos T, principalmente os T CD4, provocando uma inibição das respostas Th1 e Th2. Em níveis muito altos, como nos casos das pulsoterapias, os GC também alteram os linfócitos B. Mediante o uso dos GC, percebe-se também uma neutrofilia, e os eosinófilos e macrófagos diminuem em número e ação. A ação dos GC sobre linfócitos e macrófagos é maior que sobre os polimorfonucleares (PEREIRA et al, 2007).

## **OS EFEITOS ADVERSOS NO USO DE GLICOCORTICÓIDES**

Os glicocorticóides produzem um grande número de reações metabólicas, trazendo assim diversos efeitos colaterais indesejados. Alguns mais comuns, outros menos, porém todos merecem devida atenção. Dentre os efeitos que podem acarretar, podemos citar: desenvolvimento da diabetes, redistribuição do tecido adiposo se concentrando na face e abdômen, redução da massa muscular, osteoporose, hipertensão arterial, depressão, síndrome de *Cushing* (DAMIANI et al, 2001).

Os efeitos adversos causados pelos GC são observados em uma variedade de tecidos, suas intensidades variam de acordo com as doses administradas e a duração do tratamento. Sendo assim, como anti-inflamatórios, os GC são considerados como fármacos de segunda escolha, devendo ser utilizados somente quando o paciente não responde a outros tratamentos (ANTONOW et al, 2007).

## **EFEITOS ADVERSOS ENDOCRINOLÓGICOS**

Alguns dos efeitos secundários dos GC acontecem no sistema endócrino: a tireóidea sofre ação dos GC, desregulando a produção hormonal, no entanto, não há manifestações de hipotireoidismo. As gônadas também são afetadas, no homem há o

comprometimento da produção da testosterona, diminuindo a libido, os pêlos corporais e ainda apresentação de testículos amolecidos; nas mulheres, há a inibição da ovulação e amenorreia (PEREIRA et al, 2007).

O aparecimento de diabetes pode ser induzido pelos GC, uma vez que estes provocam uma série de fatores que colaboram tais como o aumento da gliconeogênese hepática, o antagonismo periférico à ação da insulina, resultando na diminuição da captação da glicose nos músculos e tecido adiposo, diminuição da sensibilidade à insulina e a diminuição da secreção da mesma pelas células- $\beta$ , e, favorecem o aumento de ácidos gordos livres com a consequente lipotoxicidade a afetando negativamente a função da célula- $\beta$  (PAREDES & ALVES, 2006).

Segundo Pereira et at. (2007), uma das complicações mais graves em tratamentos prolongados, e que merece maior atenção, é a insuficiência aguda da supra-renal, causada pela supressão do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA). A retirada brusca do GC nesse caso fará com que o paciente apresente uma série de sintomas que poderão até levar a risco de vida, tais como: gastrintestinais, desidratação, hiponatremia, hipercalemia, perda de peso, letargia e hipotensão. A restauração do eixo HPA após a retirada do GC em pacientes que usaram a droga por muito tempo, se faz da seguinte forma:

- No 1º mês os níveis de ACTH e cortisol estão diminuídos em relação aos valores normais.
- No 2º mês o ACTH retorna ao normal, mas o cortisol permanece baixo.
- Do 2º ao 4º mês o nível de ACTH se torna supranormal, em esforço para aumentar o cortisol, que ainda permanece baixo.

## **EFEITOS ADVERSOS REUMATOLÓGICOS**

A ação dos GC nos ossos pode acontecer de duas formas: indireta quando citamos a diminuição da absorção intestinal de cálcio, o aumento da eliminação do cálcio na urina, a redução na secreção do hormônio do crescimento e as alterações no metabolismo dos esteroides sexuais e da pulsatilidade do hormônio da paratireoide; e direta, quando o próprio tecido ósseo sofre ação direta desses esteroides, contribuindo para o aparecimento da osteoporose, e conseguinte fratura secundária (SARINHO & MELO, 2017).

Além do aparecimento da osteoporose, a utilização dos GC, mesmo em doses relativamente pequenas, pode apresentar como consequência nos pacientes mais jovens, o

retardo no crescimento, uma vez que eles comprometem o desenvolvimento do esqueleto pela baixa absorção do cálcio (PAREDES & ALVES, 2016).

### **EFEITOS ADVERSOS GASTROINTESTINAIS**

Mesmo sendo utilizado durante curtos períodos, os GC geralmente causam intolerância gástrica, no entanto, a probabilidade de levar à uma hemorragia digestiva ou úlcera péptica, é baixa. Quando associado a anti-inflamatórios não hormonais, os GC podem causar sangramentos digestivos. Esse risco pode ainda permanecer aumentado em casos de neoplasia maligna, em pacientes idosos e pacientes com histórico de úlcera digestiva. Nesses casos, recomenda-se tratamento profilático, porém ainda não se sabe qual o melhor medicamento a ser utilizado, bloqueador H<sub>2</sub> ou inibidor da bomba de prótons, levando em consideração os efeitos colaterais, dosagem e custo. O uso de antiácidos, pela sua fraca proteção digestiva, deve ser evitado (PEREIRA et al, 2007).

### **EFEITOS ADVERSOS CARDIOLÓGICOS**

Para que aconteça a utilização dos GC em forma de pulso, deve-se realizar com antecedência uma anamnese adequada afim de se averiguar a história cardiológica do paciente, pois esse tipo de tratamento pode trazer transtornos de ordem cardiovascular, tais como arritmias atriais e ventriculares, isquemia miocárdica e parada cardíaca, tanto por arritmias como por hipotensão (PEREIRA et al, 2007).

Quando as doses utilizadas são maiores do que as quantidades fisiológicas, os GC provocam retenção de sódio e líquido e perda de potássio. Em pacientes cardiopatas, esses efeitos podem resultar em insuficiência cardíaca congestiva. Outro efeito que merece atenção, é a hipertensão arterial, que pode ocorrer em 15 a 20% dos pacientes em uso crônico de GC, em função da retenção de sódio e o aumento da reatividade vascular (ANTONOW et al, 2007).

### **EFEITOS ADVERSOS DERMATOLÓGICOS**

O uso crônico dos glicocorticoides levam à perda de colágeno e tecido conjuntivo, diminui a reepitelização e a angiogênese, com consequente formação de equimoses, estrias e

comprometimento do processo de cicatrização de feridas. Em geral, as estrias são bem características, apresentando cor avermelhada a púrpura, deprimidas e largas, entre 0,5 a 2 cm. É comum também o aumento do crescimento de pêlos sobre o abdome, mamas, tórax e parte superior das coxas. Infecções cutâneas fazem parte também dos efeitos do uso dos GCs, sendo mais comumente causadas por *Stafilococos* e herpes vírus, infecções fúngicas mucocutâneas também são frequentes. Menos comum, mas também possíveis, a urticária e erupção maculopapular (PEREIRA et al, 2007).

## **EFEITOS ADVERSOS OFTALMOLÓGICOS**

Embora não esteja totalmente determinada a dose e tempo de administração dos GC necessários, eles podem estar associados ao aparecimento de catarata subcapsular posterior, sendo que crianças apresentam maior tendência a desenvolver o quadro, com doses e tempos menores de administração. O conceito de dose segura para se evitar a catarata não existe, devendo-se utilizar a menor dose possível. Diante do seu surgimento, o correto é tentar suspender o tratamento, sendo que se o quadro for inicial, pode haver regressão, em alguns casos, observa-se progressão mesmo após a suspensão (PEREIRA et al, 2007).

Além de catarata, o uso crônico de GC sistêmico pode ocasionar glaucoma, que se dá por diminuição da drenagem do humor aquoso e acúmulo de glicosaminglicanos na malha trabecular. Para que se tenha esses efeitos, não se tem determinada ainda, a dosagem e o tempo de uso dessa classe de GC (PEREIRA et al, 2007).

## **EFEITOS ADVERSOS HEMATOLÓGICOS**

Um dos efeitos que merece atenção é a alteração hematológica, onde podemos citar o aumento dos leucócitos polimorfonucleares untravasculares e a redução do número de linfócitos, monócitos e eosinófilos circulantes. Há também a diminuição da migração de células inflamatórias para os locais de lesão, sendo assim, os GC são considerados importantes por sua ação anti-inflamatória, no entanto, o paciente fica mais suscetível a infecções após administração crônica (PEREIRA et al, 2007).

Pelo fato de causarem alterações nas células do sistema imunológico, os GC inibem os linfócitos e monócitos, alterando as reações de hipersensibilidade tardia da

tuberculose. São necessárias doses diárias de apenas 15 mg para comprometer o resultado do teste tuberculínico (PPD), sendo assim, recomenda-se a realização do mesmo antes do início da administração dos GC (FREITAS & SOUZA, 2007).

## **GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO**

Tanto na gestação quanto na amamentação, os benefícios do uso dos GC devem ser maiores do que os riscos. Durante a gestação, com exceção do primeiro trimestre, os GC são considerados relativamente seguros, sendo classificados na categoria C, com baixo potencial teratogênico (PEREIRA et al, 2007).

Durante a amamentação, o uso da prednisona, triancinolona e betametasona são considerados seguros. Já a dexametasona e deflazacort devem ser evitados. A medilprednisolona pode ser utilizada, desde que em doses baixas (menos que 8 mg/dia) e pelo menos 4 horas antes da amamentação (DAMIANI et al, 2001).

## **ORIENTAÇÕES PARA O DESMANE DO PACIENTE EM USO DE GLICOCORTICÓIDES**

Tendo em vista os diversos e graves efeitos que os glicocorticóides podem trazer, deve-se ter alguns cuidados essenciais durante a sua administração e ainda na retirada do tratamento. O tipo de GC, posologia e administração deve ser muito bem avaliada de acordo com o diagnóstico do paciente; sempre que possível, associar outros fármacos que potencializam o efeito, tendo em vista diminuir o tempo de tratamento usando GCs. Deve-se atentar aos efeitos colaterais, usando fármacos que os previnam ou diminuam, uma vez que alguns podem ser altamente perigosos. O mesmo cuidado que se tem ao adotar o tratamento, também deve observado ao efetuar a suspensão do mesmo, planejando sempre sua retirada, a qual pode trazer sérios problemas, como a reativação da doença base, caso não seja feito de forma correta (LONG, 2007).

Quando as doses utilizadas forem menores que 7,5 mg de prednisona por dia, a grande maioria dos pacientes mantém o eixo HPA responsivo. A maioria dos pacientes que recebem GC por menos de três semanas recupera o eixo em sete a dez dias (PEREIRA et al, 2007)



## CONCLUSÕES

Sendo os GC de suma importância no tratamento de várias doenças e condições, mas tendo em vista os efeitos colaterais durante a utilização e após a retirada dos mesmos, faz-se necessário uma avaliação da dosagem correta, tempo de duração do tratamento e desmame ao final do mesmo. Assim, deve-se fazer uma orientação adequada ao paciente, afim de amenizar os possíveis efeitos, porém garantindo o resultado esperado.

Nesse sentido é necessário o acompanhamento e avaliação por um profissional da farmácia, pois esse saberá avaliar a se a dosagem e forma de tomar estão corretas, garantindo assim um melhor resultado do tratamento e menores efeitos adversos, principalmente ao realizar a retirada desse tipo de fármaco 25

## REFERÊNCIAS

- ANTI, Sônia Maria Alvarenga; GIORGI, Rina Dalva Neubarth; CHAHADE, Wiliam Habib. **Anti-inflamatórios hormonais: Glicocorticóides.** Einstein. 2008; 6 (Supl 1): S159-S65.
- ANTONOW, Danielle Rotilli; MONTEIRO, Greice Ane; ARAUJO, Maria do Carmo dos Santos. **Glicocorticoides: uma meta-análise.** Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 8, n. 1, p. 51-68, 2007.
- DAMIANI, Durval; KUPERMAN, Hilton; DICHTCHEKENIAN, Vaê; MANNA, Thaís Della; SETIAN, Nuvarte. **Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício.** Pediatria (São Paulo) 2001; n.1. p.: 71-82.
- FREITAS, Thais Helena Proença; SOUZA, Daniella Abbruzzini Ferreira. **Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos.** An Bras Dermatol. 2007; v.82, n.1. p.63-70.
- LONG, Carlos Alberto. **Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais.** J. Pediatr. (Rio J.), Nov. 2007. v.83 no.5 suppl.0.
- PAREDES, Sílvia; ALVES, Marta. **Abordagem e Tratamento da Hiperglicemia Induzida por Glicocorticóides.** Acta Med Port 2016 Sep; v.29, n9: p.556-563.
- PEREIRA, Ana Lúbia Cardozo; BOLZANI, Flávia Clarissa Bortolini; STEFANI, Mariane; CHARLÍN, Raúl. **Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura.** Med Cutan Iber Lat Am 2007;V.35, n.1; p:35-50.
- SARINHO, Emanuel Sávio Cavalcanti; MELO, Verônica Maria Pinho Pessoa. **Doença óssea induzida pelos glicocorticoides: mecanismos e importância na prática pediátrica.** Rev. paul. pediatr. v.35 no.2 São Paulo Apr./June 2017 Epub May 29, 2017.
- TORRES, Rafael Carvalho; INSUELA, Daniella Bianchi Reis; CARVALHO, Vinicius de Farias. **Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides.** Corpus et Scientia, Rio de Janeiro, out. 2012. v. 8, n. 2, p. 36-51