

EFEITOS METABÓLICOS E MANUSEIO CLÍNICO DOS CORTICOSTERÓIDES

Orsine Valente

Duílio Ramos Sustovich

Álvaro N. Atallah

Os glicocorticóides são definidos como agentes esteróides possuindo ação antiinflamatória e imunossupressora, que podem ser utilizados em inúmeras doenças na prática médica diária.

O glicocorticóide em seres humanos é o cortisol, o qual é usado como referência padrão. Os maiores níveis ocorrem durante o sono antes de acordar, e os menores níveis à noite, antes do início do sono.

O cortisol é secretado intermitentemente através do dia por períodos que duram somente uns poucos minutos. Entre estes pulsos de secreção, o córtex adrenal pode não secretar qualquer cortisol por minutos a horas. A maior parte do cortisol (75%) é transportada no sangue por uma globulina ligadora do cortisol (CBG); 15% é ligado à albumina e os restantes 10% são cortisol livre.

Algumas situações como gravidez, uso de pílula anticoncepcional ou tratamento com estrógeno estimulam a produção de CBG pelo fígado, resultando em altas concentrações plasmáticas de cortisol sem hiperfuncionalismo funcional.

O cortisol é metabolizado no fígado, sendo que apenas 1% do cortisol é excretado na urina na forma ativa.

Através da introdução de um grupo metila, hidroxila, ou com flúor (F) na posição 9 alfa da cortisona pode-se produzir por meios sintéticos corticóides com diferentes potências antiinflamatórias e retentoras de sódio.

Devido ao maior uso do corticóide para doenças, foi conveniente produzir corticosteróides com grande potência antiinflamatória e menor atividade mineralocorticóide.

De utilidade prática é saber as doses equivalentes e a potência dos principais corticóides. (Tabela 1)

Tabela 1 - Potência relativa dos principais esteróides

	Atividade glicocorticóide	Atividade mineralocorticóide	Equivalência mg %
Hidrocortisona	1	1	20
Prednisona	4	0,7	5
Dexametasona	30	2	0,75
Metilprednisona	5	0,5	4

PRINCIPAIS EFEITOS DO CORTICÓIDE

Metabolismo dos Carboidratos: Os corticosteróides produzem uma tendência à hiperglicemia principalmente devido ao aumento da gliconeogênese hepática e antagonismo periférico à ação da insulina resultando em diminuição da captação de glicose no músculo e tecido gorduroso.

Classicamente os glicocorticóides podem induzir o aparecimento de diabetes, que é considerado ser moderado, estável, usualmente sem cetose, relacionado com a dose e a duração da administração. O diabetes na maioria das vezes é reversível com a parada da administração do corticóide, embora os indivíduos com predisposição genética possam permanecer diabéticos.

Metabolismo Protéico: O corticóide produz redução da massa muscular por inibição da síntese protéica e aumento do catabolismo protéico com balanço nitrogenado negativo.

Metabolismo Lipídico: Terapêutica com altas doses de corticóide podem provocar aumento do VLDL e LDL.

Efeitos no Crescimento: Crianças que recebem excesso de corticosteróide exibem atraso no crescimento. Isto ocorre por efeito direto no esqueleto, diminuição da absorção de cálcio no intestino e efeito antianabólico e catabólico nas proteínas dos tecidos periféricos. Além disso, os corticóides interferem com a secreção de GH e podem antagonizar diretamente algumas de suas ações periféricas.

Efeito no Na, K e Metabolismo da Água: Os corticóides promovem aumento da reabsorção de Na⁺ e excreção de K⁺ pelo rim. Altas doses por tempo prolongado podem produzir alcalose metabólica hipocalêmica. Os glicocorticóides aumentam o "clearance" de água livre devido a um efeito direto no túbulo renal e a um aumento na taxa de filtração glomerular. Os corticóides podem também inibir a secreção de hormônio antidiurético (ADH), mas não se sabe se diretamente ou por algum mecanismo indireto.

Efeito no Metabolismo do Cálcio: Os corticóides diminuem a absorção intestinal e aumentam a excreção fecal de cálcio, devido ao efeito antivitaminas D a nível intestinal. No rim aumentam o "clearance" urinário de cálcio devido à combinação de aumento da filtração glomerular e diminuição da reabsorção tubular.

Corticóide e Resposta Inflamatória: Os corticóides são potentes agentes antiinflamatórios e isto se deve principalmente:

- 1 - Ao efeito de estabilização na membrana do lisossomo.
- 2 - Inibição da formação de cininas que causam vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e dor. As cininas têm origem a partir do cininogênio por ação da enzima calicreína. Os corticóides parecem atuar inibindo a ativação da calicreína.
- 3 - Inibem a proliferação de fibroblastos e reduzem a produção de colágeno.

Efeito do Corticóide no Eixo Hipotálamo - Pituitária - Adrenal (HPA): A duração da inibição do eixo HPA depende da preparação do esteróide usado, da dose administrada, do tempo de ingestão e se o corticóide é dado em uma ou duas doses diárias.

Há uma correlação direta entre a potência antiinflamatória e o grau de inibição produzido pelo esteróide. Neste sentido, o poder de inibição do eixo HPA segue a seqüência: dexametasona -> prednisona -> hidrocortisona.

A administração de doses terapêuticas de glicocorticóides leva à atrofia adrenocortical dentro de uma semana. A dose supressora do ACTH é qualquer dose maior do que a quantidade de secreção diária normal de cortisol (30 mg/dia) que é o equivalente a 7,5 mg de prednisona. Se esta dose de corticóide é dada VO ou EV, a supressão do ACTH dura somente algumas horas porque o cortisol é rapidamente metabolizado. Se no entanto esta mesma dose é feita intra-articular e ocorre liberação lenta do hormônio, a supressão pode durar muitos dias.

A supressão do eixo HPA é maior quando além da dose da manhã o paciente fez uso de uma dose à noite, que exerce grande ação supressora do ACTH. Com doses menores do que 7,5 mg de prednisona/dia a grande maioria dos pacientes mantém o eixo HPA responsivo.

A maioria dos casos na prática médica recuperam o eixo em poucos dias seguindo a retirada corticóide ou mesmo durante o curso da retirada se ela é gradual. Ocasionalmente se há supressão completa por longo período,

a recuperação pode ser retardada por semanas ou mesmo meses.

Tratamento por Longo Período: Antes de iniciarmos tratamento com corticóide, devemos afastar a presença de diabetes, hipertensão arterial, doença cardíaca, tuberculose pulmonar, que poderiam piorar com o uso de corticóide.

É difícil julgar com precisão a dose correta de corticóide nas respectivas doenças. No entanto, a dose de início deve ser a menor dose que seria esperado produzir uma melhora e gradualmente aumentar a dose se necessário.

Retirada da Terapêutica Corticóide: Quando se reduz abruptamente ou se retira totalmente os corticóides em pacientes que estão fazendo uso há muitos meses ou anos, as seguintes situações podem acontecer:

1 - Evidência bioquímica de supressão do eixo HPA com sintomas de insuficiência supra-renal.

2 - Recorrência da doença pelo qual os corticóides foram dados.

3 - Sintomas de dependência corticóide tanto física quanto psicológica com eixo HPA normal e provas laboratoriais não mostrando recorrência da doença de base.

4 - Evidência bioquímica de supressão do eixo HPA sem sintomas e sem recorrência da doença.

Após a retirada da terapêutica corticóide em pacientes que fazem uso desta droga há muitos meses ou anos o tempo de restauração do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) pode ser dividido em cinco estágios:

1 - No 1º mês os níveis de ACTH e cortisol estão diminuídos em relação aos valores normais.

2 - No segundo mês após a retirada, o ACTH retorna ao normal mas o cortisol permanece baixo.

3 - Do 2º ao 5º mês após a retirada, o nível de ACTH se torna supranormal num esforço para aumentar o cortisol que ainda permanece baixo.

4 - Do 5º ao 9º mês após a retirada do corticóide o cortisol normaliza, mas os níveis de ACTH permanecem elevados em diversos pacientes.

5 - Após nove meses o cortisol e o ACTH se normalizam completamente.

Velocidade de Retirada Corticóide: Abrupta redução ou retirada pode ser realizada quando corticosteróides têm sido dados, em altas doses por somente poucos dias, tais como o tratamento do choque ou uso em cirurgias.

Quando o paciente faz uso de prednisona 40 a 60 mg por 2 a 4 semanas, pode-se reduzir a 15 mg em 4 a 5 dias e o restante em uma semana.

Nos pacientes que fazem uso da droga por vários meses, temos utilizado reduzir 2,5 mg por dia até a dose chegar a 15 mg. Em seguida reduzimos 1 mg por dia até alcançar 5 mg. Finalmente 1 mg por semana até a retirada total. Em geral consegue-se o retorno do eixo HPA ao normal na maioria dos pacientes impedindo com isto que os sintomas de retirada corticóide ocorram.

Quando o tratamento com corticóide se faz por muitos anos em doenças como a artrite reumatóide, LES ou na

asma crônica, os últimos 5 mg devem ser retirados na dose de 1 mg por mês.

EFEITOS DA RETIRADA CORTICÓIDE

Perda de peso: Isto é devido à diminuição do apetite e do tecido gorduroso. Com isto freqüentemente o paciente fica com a aparência envelhecida e/ou preocupado de estar sofrendo de outra doença.

Paniculite: Dor e nódulos pruriginosos têm sido descritos após retirada corticóide, usualmente em pacientes tomando altas doses e por longo tempo de administração. Os nódulos desaparecem espontaneamente em poucos dias.

Conjuntivite: Alguns pacientes sem evidência prévia de doença ocular pode desenvolver uma conjuntivite transitória bilateral com a retirada corticóide, principalmente quando ela é rápida. Este quadro evoluiu para a cura sem tratamento.

Pseudo-reumatismo esteróide: A síndrome consiste de anorexia, náuseas, letargia, dor articular e dor e fraqueza muscular. O cortisol plasmático é usualmente normal.

A causa desta síndrome é provavelmente relacionada à dependência dos tecidos a altas doses de corticóide. Os sintomas desaparecem em poucos dias, mas, se persistirem, podem ser aliviados por aumento da dose do corticóide e posteriormente retirada mais gradual.

PULSOTERAPIA

Em algumas situações clínicas de doenças auto-imunes, como no LES ou rejeição a transplantes que não respondem a doses imunossupressoras clássicas e que estão evoluindo com perda da função renal ou em casos de anemia hemolítica auto-imune, que, apesar da imunossupressão, evolui com grave anemia, deve-se avaliar possibilidade de pulsoterapia. O corticóide usado para isto é a metilprednisona na dose de 1 g EV/dia diluído em 100 ml de soro glicosado por um período de 1 a 5 dias dependendo da doença de base e da resposta apresentada pelo paciente.

Procedimentos que diminuem os efeitos colaterais

Como para todos os medicamentos que são prescritos, a indicação da terapêutica corticóide deve ser muito bem avaliada em relação ao seu custo-benefício. Os efeitos colaterais incluindo a supressão do eixo HPA podem ser minimizados com as seguintes condutas:

1 - Usar as menores doses possíveis pensadas para bloquear a doença de base.

2 - Usar somente a dose da manhã, evitando a dose noturna, que exerce uma maior atividade supressora do eixo HPA.

3 - Usar dose única em dias alternados.

4 - Evitar uso de dexametasona

Apesar destas sugestões, achamos que em terapêutica não existem regras preestabelecidas e que em cada caso o médico usando bom senso e após cuidadosa avaliação tomará a melhor conduta para o paciente.