

Prof. Fernando.**Glicocorticóides.****Adrenal**

- É uma glândula muito complexa.
- Seu córtex também produz aldosterona, um mineralocorticóide que promove retenção salina.
- A liberação da aldosterona é controlada pelas concentrações de sódio e pela Angiotensina II.
- Sua medula libera adrenalina no sangue.

Os corticosteróides possuem efeitos metabólicos (interferem com lipídeos, glicídeos e proteínas), antiinflamatórios, imunossupressores e mineralocorticóides.

São substâncias fundamentais ao bom desempenho do músculo cardíaco e do músculo esquelético.

Apesar de apresentarem picos de concentração plasmática, os corticóides são liberados continuamente.

Uma vez que o tratamento com corticóides envolve doses centenas de vezes maiores do que as fisiológicas, sempre que há corticoterapia crônica, observam-se efeitos colaterais, principalmente aqueles relacionados com as ações metabólicas do medicamento.

Classificação geral dos corticosteróides

Esteróide	Metabolismo	Antiinflamatório	Mineralocorticóide	1/2 vida
Cortisol	1	1	1	8-12h
Prednisona	5	4	0,5	12-36h
Prednisona	5	4	0,5	12-36h
Metilprednisona	4	5	0,5	12-36h
Fludrocortisona (9alfa-fluorcortisol)	1	10	125	12-36h
Triancinolona	4	5	0,1	12-36h
Dexametasona	0,5	25	0,05	36-54h
Betametasona	0,5	25	0,05	36-54 h

- Fludrocortisona é utilizada somente quando há falência renal. Nesta circunstância, realiza-se tratamento com a droga por toda a vida ou efetua-se um transplante da glândula.
- Dexametasona e Betametasona não produzem retenção hidrossalina e apresentam uma meia vida longa.
- Atualmente, os corticóides na forma inalatória são utilizados em conjunto com agonistas beta-2-adrenérgicos nas crises de asma. Além disso, possuem largo emprego nas artrites, tendinites, pênfigo, etc.

Efeitos metabólicos dos glicocorticóides

Hidrocarbonetos: os efeitos visam preservar o fornecimento de glicose para o cérebro e coração no período de jejum, ou seja, apresentam uma ação anti-insulínica.

- Aumento da captação hepática de glicose.
- Glicogeniogênese.
- Gliconeogênese (formação de glicogênio a partir de lipídeos ou de proteínas).
- Redução da captação e utilização periférica (efeito anti-insulínico).
- Tendência à hiperglicemia.

No uso crônico de glicocorticóides em doses terapêuticas há uma tendência à hiperglicemia, ou seja, à Diabetes Iatrogênica. A glicose em taxas elevadas é muito agressiva no organismo, especialmente para o endotélio.

Aminoácidos

- Redução da síntese de proteínas e aumento do catabolismo.
- Transferência de aminoácidos para o plasma e fígado.
- Gliconeogênese: que implica num balanço nitrogenado negativo, uma vez que há mais consumo do que agregação de material protéico. Felizmente, os tecidos cardíaco e cerebral são preservados. Ao contrário do que ocorre nos ossos, mucosas e pele.
- Tecidos cardíaco e cerebral são poupados.

Lipídeos

- Efeito permissivo sobre efeitos lipolíticos das catecolaminas e outros hormônios.

- Aumento dos ácidos graxos livres no plasma (triglicérides) e sua utilização metabólica. O hipercorticismo crônico pode provocar aumento das taxas de triglicérides. Considerando que essas taxas só são preocupantes quando estão elevadíssimas (acima de 400 mg/dL), pode-se considerar que os efeitos mais importantes dos corticóides se dão sobre os glicídeos.

Efeitos mineralocorticóides

- Elevam a reabsorção de sódio e a excreção de potássio e hidrogênio. Assim, promovem retenção hidrossalina com hipocalcemia e tendência à alcalose.
- Aumentam a excreção renal de cálcio e inibem a absorção intestinal deste íon. Enfim, geram um balanço negativo de cálcio.

Obs₁: a liberação da aldosterona é estimulada pela Angiotensina II e também pela elevação da concentração plasmática de sódio. O SARA é ativado pela queda da concentração plasmática de sódio e pelo sistema simpático.

Obs₂: glicocorticóides incrementam a eliminação de água livre pelos rins.

Mecanismo de ação

Os glicocorticóides atravessam membranas celulares e uma vez dentro das células se ligam a transportadores citosólicos responsáveis por conduzi-los ao núcleo. A seguir, acoplam-se a receptores do DNA e estimulam a síntese de RNAm e a codificação de enzimas e proteínas.

Uma consequência importante desse mecanismo de ação dos corticóides é que seus efeitos não surgem imediatamente. As manifestações destas substâncias levam alguns minutos, ao contrário dos efeitos das drogas que agem em receptores beta, por exemplo.

Atenção

Novamente é importante salientar a diferença entre a liberação de microgramas de corticóides momento a momento pelo córtex adrenal e a administração de doses elevadas na terapêutica com essas drogas.

Os corticóides são utilizados terapêuticamente para atenuar as respostas inflamatória, imune e alérgica. Desse modo, os efeitos metabólicos dessas drogas são na realidade efeitos colaterais e sempre acompanham a corticoterapia crônica.

Normalmente os corticóides são administrados concomitantemente aos AINES uma vez que doses elevadas destes últimos contribuem sensivelmente para gastrite e esofagite.

Os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides são mais intensos do que aqueles promovidos pelos AINES.

Efeitos antiinflamatórios e imunossupressores dos glicocorticóides

1. Afetam todos os tipos de reações inflamatórias, independentemente de terem sido causadas por microrganismos, agentes químicos ou estímulos físicos.
2. Inibem as manifestações iniciais da inflamação (hiperemia, infiltração e edema).
3. Inibem os estágios subseqüentes de reparo, cicatrização e as reações proliferativas observadas na inflamação crônica.
4. Inibem respostas imunes exageradas como as observadas nas doenças por hipersensibilidade ou doenças auto-imunes.
5. Promovem supressão da rejeição de enxertos devido à inibição da resposta auto-imune.
6. Inibem migração de leucócitos e acumulação no local da inflamação. Inibe a liberação de monócitos e a formação de macrófagos. Isto é bom se a reação inflamatória for exagerada.
7. Redução da atividade e eficácia de leucócitos e macrófagos que são ativados por citocinas.
8. Menor produção de colágeno e glicosaminoglicanos. Ou seja, matriz extracelular.
9. Aumentam a liberação de neutrófilos pela medula óssea e elevação suas taxas plasmáticas. Assim, **o indivíduo que faz corticoterapia crônica (que não é incomum) deve ter seu hemograma observado com outros olhos:** esse aumento de neutrófilos não indica neutrofilia (infecção aguda).
10. Redução da produção de eosinófilos e basófilos. Seqüestro de linfócitos dentro dos sistemas retículo endotelial, ou seja, caem as taxas plasmáticas de linfócitos.
11. Discreta elevação das taxas plasmáticas de hemácias e hemoglobina.

Efeitos sobre vasos sanguíneos, células inflamatórias e mediadores (sem importância para prova)

1. Menor formação de citocinas IL-1, IL-8, TNF-gama e GM-CSF. Redução na ativação dos componentes do complemento no plasma.
 2. Inibição da transcrição do DNA e da síntese da COX e da LOX. Inibe produção de prostanóides e leucotrienos.
 3. Menor liberação de histamina pelos basófilos.
 4. Menor vasodilatação e exsudação. Efeito vasoconstritor sobre os vasos de menor calibre (potencializa efeito das catecolaminas).
 5. Inibição da proliferação de células T auxiliares devido a menor produção de IL-1 e IL-2.
- Ou seja, possuem efeitos mais amplos do que os AINES.

A corticoterapia feita uma, duas ou três vezes não gera efeitos colaterais.

Efeitos colaterais

Os efeitos colaterais decorrem do prolongamento dos efeitos farmacológicos. Só se manifestam com doses elevadas e administração por um longo período.

1. Inibição da resposta inflamatória: pode permitir infecção intercorrente potencialmente séria. Reparo e cicatrização podem ser afetados (ao contrário, os cremes que contém corticóides praticamente não afetam cicatrização).
2. Inibição da capacidade da hipófise de secretar ACTH e da supra-renal de secretar glicocorticóides. A recuperação plena das glândulas pode levar mais de dois meses. Por isso, a retirada do medicamento deve ser gradual, programada para 1-2 meses.
3. Tendência à hiperglicemia, hiperlipemia e hipoproteinemia. Pode gerar Diabetes e Cushing iatrogênicos.
4. Redistribuição da gordura corporal para a região da face, pescoço e abdômen.
5. Retenção hidrossalina, hipertensão arterial e edema (efeito mineralocorticóide). Se o corticóide tiver efeito mineralocorticóide esses efeitos vão aparecer. Hoje existem corticóides novos que não possuem tantos desses efeitos colaterais.
6. Inibem atividade osteoblástica e estimulam a atividade osteoclástica. Assim, podem causar osteoporose.
7. Estrias, púrpuras, equimoses.
8. Hirsutismo e Acne (Efeito androgênico).
9. Hipertensão intracraniana e glaucoma (?)

OBS: apesar dessa suposição, é indicado no edema cerebral pelo efeito de liberar água livre.

10. Incidência de catarata é mais elevada em pacientes tratados com corticóides (?)
11. Eventualmente foram observados estados de excitação, euforia e condição psicótica (?)
12. Ulceração péptica não é efeito colateral freqüente. Assim, faz-se uso associado com AINES, de maneira cautelosa.