

Reações adversas da corticoterapia prolongada

Giovanna Xavier de **ALMEIDA**¹, Nathalie Ferreira Silva de **MELO**², Patricia Maria Wiziack **ZAGO**¹

RESUMO

Os corticosteroides, fármacos derivados do hormônio cortisol, são muito empregados na prática clínica como parte do tratamento de doenças de origem inflamatória, alérgica, imunológica oncológica. Apesar de seus benefícios terapêuticos, devem ser empregados com cautela visto que esses fármacos estão associados a um perfil muito extenso de efeitos adversos, alguns deles graves e outros esteticamente indesejáveis. Osteoporose, hiperglicemia, dislipidemia, infecções, doenças cardiovasculares, Síndrome de Cushing, imunossupressão e distúrbios psiquiátricos estão entre os mais graves efeitos adversos após terapia sistêmica, prolongada ou com altas doses, de corticosteroides. Esta revisão descritiva da literatura ressalta os principais efeitos adversos relacionados ao uso desses medicamentos, apresentando as recomendações atuais para o seu emprego, bem como as orientações quando da necessidade de interrupção de sua terapia.

Palavras-chave: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos. Corticosteroides. Síndrome de Cushing. Hiperglicemia. Osteoporose.

INTRODUÇÃO

Desde a sua descoberta na década de 40, os corticosteroides estão entre os fármacos mais utilizados no mundo, apresentando eficácia para o tratamento de várias doenças inflamatórias e imunológicas, incluindo asma, reações alérgicas variadas, dermatites, artrite reumatoide e alguns casos de câncer [1]. No entanto, o uso sistêmico e crônico dessas medicações mostrou-se limitado, uma vez que está associado a diversos efeitos colaterais severos e que estão muitas vezes associados às ações catabólicas dos corticosteroides em tecidos mesenquimais, incluindo atrofia da pele, fraqueza muscular e osteoporose [2].

A gravidade e intensidade de efeitos adversos associados aos corticosteroides está relacionada, entre outros fatores, ao tempo de uso da medicação e à dose empregada [3]. Verifica-se que para potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, doses mais altas dessas medicações são necessárias [4]. Assim, empregados para o tratamento de manifestações iniciais ou tardias da inflamação, em doenças autoimunes ou para a supressão da rejeição de enxertos o paciente certamente desenvolverá algum efeito adverso [5].

Embora sejam menos graves, os efeitos adversos locais dos corticosteroides são mais frequentes do que os efeitos sistêmicos. O seu uso tópico pode ocasionar afinamento da epiderme e derme, dermatite perioral e eritema, bem como o glaucoma ocular [6]. O uso inalatório pode desencadear rouquidão, disfonia e fragilidade na voz, enquanto a administração intra-articular pode resultar em atrofia subcutânea no local da injeção, exacerbação da calcificação intra-articular e lesão de cartilagem [7,8].

¹ Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras, Curso de Odontologia. Av. Dona Renata, 71, 13606-134, Araras, SP, Brasil. Correspondence to: PMW Zago. E-mail: <patricia.zago@slmandicararas.edu.br>.

² Faculdade Anhanguera de Sorocaba, Curso de Farmácia. Sorocaba, SP, Brasil.

Como citar este artigo

Almeida GXA, Melo NFS, Zago PMW. Reações adversas da corticoterapia prolongada. InterAm J Med Health. 2025;8:e20250242.d <http://doi.org/10.31005/ijmh.v8i.242>



Verifica-se que o clínico deve usar a menor dose e o menor tempo possível para a terapia com corticosteroides a fim de se prevenir os seus efeitos adversos [9]. Ao mesmo tempo, uma vez iniciada a terapia com esses fármacos, há a necessidade de um adequado e bem estabelecido protocolo para a interrupção do tratamento, pois ao alterarem o eixo regulatório hipotálamo-hipófise-adrenal, responsável pela secreção do cortisol, outro grave efeito adverso pode ocorrer: a síndrome da retirada do corticoide [10,11].

Assim, essa revisão descritiva elenca informações, principalmente para a classe médica prescritora e pacientes usuários, sobre os riscos associados ao uso de corticosteroides.

MATERIAL E MÉTODOS

Artigos científicos datados até 2020 foram pesquisados na base de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde [MedLine], *Scientific Electronic Library Online* [SciELO], Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde [Lilacs] com os seguintes descritores: "corticoides", "corticosteroides", "glicocorticoides", "corticoterapia", "efeitos adversos", "uso prolongado de corticosteroides".

REVISÃO DE LITERATURA

Hormônios Suprarrenais e seu Mecanismo Regulatório

A glândula suprarrenal produz diferentes tipos de hormônios. Seu córtex é responsável pela produção do glicocorticoide cortisol e do mineralocorticoide aldosterona, os chamados hormônios esteroides. Os mineralocorticoides regulam o balanço hidroeletrólítico do organismo e os glicocorticoides atuam no metabolismo de carboidratos e proteínas além de regularem, de forma muito potente, os mecanismos imunológicos do corpo [12].

O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal [HHSR] controla a função glandular do córtex da suprarrenal e, conseqüentemente, mecanismos vitais, como equilíbrio das concentrações de sal e água do organismo, gasto de energia, crescimento celular, comportamento sexual e controle do sistema imunológico [5]. Por fim, a medula da suprarrenal, é responsável pela produção de norepinefrina e epinefrina, em resposta ao estímulo simpático [13].

Assim, tanto a deficiência quanto a produção excessiva de hormônios pelas adrenais promovem inúmeros descontroles corporais e é por isso, que, muitas vezes, é necessário se iniciar uma terapia com o uso de corticosteroides com o objetivo de controlar rigorosamente as condições do organismo e de normalizar o seu funcionamento. O uso continuado de doses supra-fisiológicas de corticosteroides pode suprimir o eixo HHSR, promover o aparecimento de anormalidades hidroeletrólíticas, hipertensão, hiperglicemia, aumento da suscetibilidade a infecções, osteoporose, miopatia, transtornos do comportamento, cataratas, alterações e parada do crescimento além de provocar a redistribuição de gordura corporal e o aparecimento de estrias e equimoses com maior frequência [11].

Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides têm como principal função o aumento da reabsorção de íons sódio pelos túbulos distais dos rins, que promove aumento simultâneo da eliminação de íons potássio e hidrogênio [5].

A aldosterona é considerada o principal mineralocorticoide. A regulação de sua síntese e de sua liberação é controlada tanto pela concentração eletrolítica do plasma sanguíneo quanto pela atividade do sistema da angiotensina II, peptídeo integrante do sistema renina-angiotensina-aldosterona [SRAA] responsável por aumentar a síntese e a liberação de aldosterona. O hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] também estimula a secreção de aldosterona, em menor grau. Quando a concentração de íon sódio está alta ou a de íon potássio elevada, as glândulas suprarrenais recebem estímulo direto para secreção de aldosterona. A baixa concentração plasmática de íon sódio ativa o SRAA, estimulando a produção

de angiotensina II por esse mecanismo. Depois de sintetizada, a aldosterona atua em seus órgãos-alvo quando atinge seus receptores intracelulares, presente em poucos tecidos do corpo [5].

Os receptores de mineralocorticoides estão presentes nos rins e no epitélio transportador do cólon e da bexiga. Quando a aldosterona interage com essas estruturas, são produzidas proteínas encarregadas de ativarem processos fisiológicos que aumentam a eliminação de íon potássio. Seu efeito no influxo de íons sódio é rápido e não depende do genoma [5].

Glicocorticoides: estrutura, regulação e efeitos fisiológicos

Os glicocorticoides são hormônios secretados de maneira pulsátil e continuada na corrente sanguínea, seguindo o ritmo circadiano, não sendo armazenados nas adrenais. Sua liberação é influenciada pelo hormônio adrenocorticotrófico [ACTH], secretado pela hipófise. Já a secreção do ACTH é regulada pelo hormônio liberador da corticotrofina [CRH] e pela vasopressina [AVP], ambos liberados pelo hipotálamo. Assim, glicocorticoides, ACTH, AVP e CRH atuam em conjunto para promover o funcionamento do HHSR. Depois de sintetizados, os glicocorticoides atingem seus órgãos-alvo e promovem feedback negativo no próprio HHSR, inibindo a secreção de ACTH e CRH [12,13].

A estrutura molecular dos glicocorticoides é composta basicamente pelo ciclopentanoperidrofenantreno, molécula derivada do colesterol constituída por três anéis hexano e um anel pentano [Figura 1]. Todos os glicocorticoides existentes, sejam eles naturais ou sintéticos, resultam de modificações dessa estrutura básica. As moléculas que sofrem variações devem possuir um grupo 11-hidroxilo para que exerçam seu efeito. Cada uma das modificações da molécula possui diferente potência, meia vida, metabolismo e efeitos mineralocorticoides associados [14].

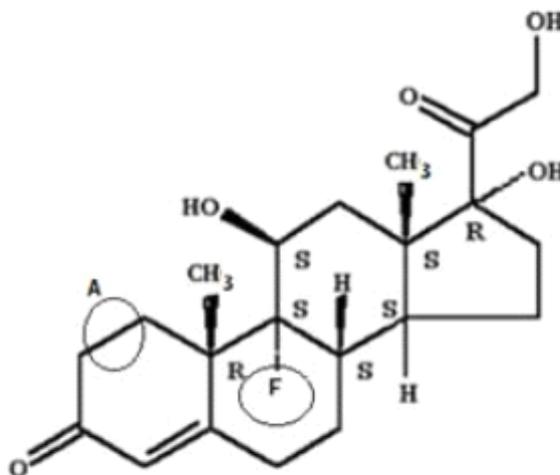


Figura 1. Molécula do cortisol [glicocorticoide] e as alterações estruturais que ela pode sofrer [A-F] para ter suas atividades glicocorticoide e mineralocorticoide alteradas.

Fonte: Adaptado de Pereira et al., 2007 [14].

Os glicocorticoides são reguladores funcionais de praticamente todos os tecidos do organismo, e a regulação do metabolismo energético corporal é o seu efeito fisiológico mais conhecido. Ressaltam-se ainda os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores [15,16].

Glicocorticoides exógenos: Farmacocinética

Os fármacos sintetizados a partir do cortisol são denominados glicocorticoides exógenos ou corticosteroides. Diversos são os corticosteroides sintéticos existentes, sendo a hidrocortisona [cortisol], prednisolona e dexametasona os

mais comumente utilizados [5]. Todos eles se diferem quanto a sua potência anti-inflamatória e podem ser classificados em três grandes grupos de acordo com sua duração de ação [Tabela 1]. Os medicamentos de curta duração têm meia-vida entre oito a doze horas, os de intermediária duração têm meia-vida entre doze e trinta e seis horas e os de longa duração têm meia-vida entre trinta e seis e setenta e duas horas. Eles são comparados entre si quanto a sua potência anti-inflamatória tendo como referência a hidrocortisona, considerada com potência de valor um. A hidrocortisona é escolhida como base de comparação porque é um fármaco sintético idêntico ao cortisol natural [11].

Tabela 1. Potência anti-inflamatória e tempo de duração da ação dos corticosteroides.

Composto	Potência anti-inflamatória	Duração da ação
Hidrocortisona	1	C ¹
Cortisona	0,8	C
Prednisona	4	I ²
Prednisolona	4	I
Metilprednisolona	5	I
Triancinolona	5	I
Betametasona	25	L ³
Dexametasona	25	L

Legenda: ¹Tempo de meia-vida biológica curta [8-12 h]; ²Tempo de meia-vida biológica intermediária [12-36 h]; ³Tempo de meia-vida biológica longa [36-72 h].

Fonte: Adaptado de Brunton et al., 2018 [11].

A administração desses fármacos se dá pelas vias oral, intravenosa, intramuscular, intra-articular, tópica e inalatória [17].

A via oral é a mais utilizada e, quando esses fármacos são administrados por tal via, são absorvidos pelo intestino delgado, mais precisamente pela parte proximal do jejuno, e alcançam seu pico plasmático entre trinta a noventa minutos depois de ingeridos [14]. A via endovenosa é a utilizada a fim de se obter um rápido efeito e, quando se deseja absorção lenta, as vias intra-articular e intramuscular são as de escolha [18]. A administração pelas vias tópica e inalatória requerem cautela pois a absorção do fármaco da pele diretamente para a circulação sistêmica, pode induzir supressão do HHS rapidamente [17,18].

Os glicocorticoides se ligam às proteínas plasmáticas transcortina [alfa-globulina], CBG [globulina ligadora de cortisol] ou albumina. Enquanto ligados a alguma dessas proteínas, os fármacos ficam inativos farmacologicamente. Nesse sentido, os glicocorticóides exógenos apresentam uma maior ação farmacológica pois apenas aproximadamente 70% de sua fração estará ligada às proteínas plasmáticas, enquanto esse número chega a 90% para os glicocorticóides endógenos [14].

A metabolização dessas substâncias ocorre a partir de reações de oxidação e redução seguidas de conjugação, para a formação de compostos hidrossolúveis para a eliminação renal [11,18].

EFEITOS ADVERSOS DECORRENTES DO USO PROLONGADO DOS CORTICOSTEROIDES

Os principais efeitos adversos da administração prolongada ou elevada de glicocorticoides são: supressão da resposta imune a infecções ou lesões, Síndrome de Cushing, osteoporose, diabetes franco, desgaste e fraqueza muscular, inibição do crescimento, efeitos no Sistema Nervoso Central [SNC], como euforia, psicose e depressão, glaucoma, aumento da pressão intracraniana [PIC] e aumento da incidência de catarata [5]. A Tabela 2 resume os efeitos adversos causados pela corticoterapia prolongada de acordo com área e/ou mecanismo afetado do corpo são apresentados.

Tabela 2. Efeitos adversos decorrentes da corticoterapia prolongada de acordo com área e/ou mecanismo afetado do corpo.

1 de 2

Área e/ou mecanismo afetado	Efeitos adversos
Metabolismo de carboidratos e proteínas	Difícil controle da glicemia nos diabéticos Hiperglicemia induzida por esteroides Diabetes Resistência da insulina periférica Intolerância à glicose
Metabolismo de lipídeos	Alteração da distribuição da gordura corporal Obesidade Aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma
Equilíbrio hidroeletrólítico	Hipertensão arterial Redução das reservas corporais totais de íons cálcio Edema
Crescimento e desenvolvimento	Diminuição da velocidade de crescimento Perda da estatura final Prejuízo da diferenciação celular fetal Fenda palatina
Sistema cardiovascular	Hipertensão arterial Infarto agudo do miocárdio (IAM) Acidente vascular cerebral (AVC) Fragilidade capilar Quadros de vasculite
Sistema muscular	Miopatia por esteroides/debilitação do músculo esquelético Miopatia dos músculos respiratórios Agravamento de asma subjacente Perda de massa muscular
Sistema ósseo	Osteoporose Osteonecrose
Sistema nervoso central	Alterações comportamentais - Elevação do humor - Mania - Insônia - Inquietação - Ansiedade - Depressão - Psicose leve - Aumento da atividade motora
Sistema circulatório	Alterações cognitivas Linfocitopenia Eosinopenia Monocitopenia Basopenia Leucocitose Trombocitose Eritrocitose Hipercoagulabilidade sanguínea Tromboembolismo
Sistema imune	Imunossupressão
Sistema gastrointestinal	Úlceras pépticas Perfuração intestinal Infiltração gordurosa do fígado Hepatomegalia Pancreatite

Tabela 2. Efeitos adversos decorrentes da corticoterapia prolongada de acordo com área e/ou mecanismo afetado do corpo.

2 de 2

Área e/ou mecanismo afetado	Efeitos adversos
Sistema endócrino	Alteração funcional das gônadas - Diminuição da libido, diminuição da quantidade de pelos e testículos amolecidos, nos homens - Amenorreia e inibição da ovulação, nas mulheres
Olhos	Catarata subcapsular Hipertensão intraocular Glaucoma Cegueira Exacerbação de infecções por bactérias, fungos e herpes simples
Pele	Estrias Acne Hirsutismo Equimoses Cicatrização lenta

Ação sobre o metabolismo de carboidratos e proteínas

Os glicocorticoides também estimulam no fígado a produção e o armazenamento de glicose sob a forma de glicogênio e ainda estimulam a gliconeogênese. O resultado é refletido no aumento dos níveis de glicemia corporal, resistência à insulina periférica, intolerância à glicose e diabetes. Esses medicamentos são os principais causadores de hiperglicemia induzida por fármacos e assim, pacientes diabéticos devem utilizar glicocorticoides com precaução, uma vez que podem dificultar o controle da glicemia [11].

Ação sobre o metabolismo de lipídeos

O uso continuado de glicocorticoides altera a distribuição de gordura corporal, fazendo com que ela se acumule em locais como face [fácies de lua cheia], região dorsal do pescoço [corcova de búfalo] e tronco, fazendo com que o indivíduo passe a ter características cushingoides [11,18]. A tendência à obesidade também pode estar relacionada com a corticoterapia prolongada [18].

Outro efeito decorrente da utilização a longo prazo dessas substâncias é a facilitação permissiva do efeito lipolítico de outros agentes como as catecolaminas [19]. Assim, após a administração de tais fármacos, acontece aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma [11,19].

Efeitos sobre o equilíbrio hidroeletrólítico

O tratamento continuado com glicocorticoides também pode alterar o equilíbrio hidroeletrólítico, provocando hipertensão arterial, edema e aumento da excreção de íons cálcio pelos rins, que resulta em depleção das reservas corporais desse íon [11].

Efeitos sobre o sistema cardiovascular

A corticoterapia prolongada está relacionada à hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio [IAM], acidente vascular cerebral [AVC] e fragilidade capilar por acentuado catabolismo proteico [18].

Os efeitos vasculares ocasionados pelos corticosteroides compreendem alterações da permeabilidade vascular, alterações do tônus vascular e anormalidades endoteliais. Esses efeitos implicam no aparecimento de quadros de vasculite e, também, de hipertensão arterial [20].

Efeitos sobre o sistema muscular

A miopatia por esteroides ou debilitação do músculo esquelético é provocada pelo excesso de glicocorticoides e/ou pela terapia prolongada desses medicamentos. Os portadores dessa patologia apresentam fraqueza dos músculos proximais dos membros e fadiga muscular. Em quadros graves, o paciente pode ter sua deambulação prejudicada e, quando isso acontece, é indicada a pausa no tratamento [11].

Em portadores de asma e doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], principalmente nos tratados com corticosteroides inalatórios, pode acontecer miopatia dos músculos respiratórios induzida pelo uso prolongado de corticosteroides, que tem como consequência a diminuição da função respiratória [11,21]. O uso de corticosteroides a longo prazo também pode contribuir para o agravamento da asma subjacente [21].

Efeitos sobre o tecido ósseo

O aparecimento da osteoporose é uma das complicações mais graves e mais comuns do uso prolongado de corticosteroides, que atuam diminuindo a densidade óssea por serem hipocalcemiantes, e está relacionado tanto com a duração do tratamento quanto com a dose prescrita do fármaco [11,19]. Assim, o uso crônico de glicocorticoides é a principal causa de osteoporose iatrogênica ou secundária [22]. A ocorrência de fraturas devido à osteoporose acomete entre 30 e 50% dos pacientes que fazem uso continuado de glicocorticoides [11]. Assim, a realização de densitometria óssea por dupla emissão de raios-X [DEXA] periódica é indicada para esses pacientes [11,14].

A osteonecrose ou necrose avascular ou necrose asséptica também é uma complicação comum da terapia a longo prazo com a medicação. Seus portadores sentem dor súbita e rigidez articular, sintomas que diagnosticam a condição [11].

Efeitos no Sistema Nervoso Central

Os efeitos adversos psiquiátricos são comuns durante a corticoterapia - atingindo até 60% dos pacientes - e podem aparecer isolados ou combinados [23]. A terapia com glicocorticoides pode alterar o comportamento e promover distúrbios de humor, alucinações, desorganização do pensamento, mania, euforia, insônia, inquietação, aumento da atividade motora, ansiedade, distúrbios do sono, delirium franco, demência, depressão e psicose leve [24]. Todos esses efeitos adversos se cessam com a interrupção do tratamento farmacológico ou com a diminuição da dose do fármaco administrado [11]. As complicações neuropsiquiátricas do uso prolongado de corticosteroides podem aparecer em qualquer momento do tratamento, sendo complexas, imprevisíveis e severas, na maioria das vezes [23].

A região do hipocampo é muito vulnerável aos glicocorticoides. Essas substâncias podem reduzir a regeneração axonal e induzir a apoptose das células hipocâmpais [10]. Portanto, o uso continuado de glicocorticoides pode causar déficits cognitivos, também [18].

A corticoterapia pode induzir euforia, o que leva o paciente a dependência ou abuso, quando administradas altas doses orais ou formulações endovenosas desses medicamentos [23].

Efeitos no Sistema Hematopoiético

A quantidade de linfócitos, eosinófilos, monócitos e basófilos do sangue circulante é reduzida pois as células são distribuídas para fora da periferia ["pool" circulante], mas não destruídas [10,11].

O contrário acontece com os leucócitos, que têm sua concentração aumentada na circulação porque os glicocorticoides fazem com que a medula óssea aumente a produção dessas células, que elas tenham menor taxa de remoção da circulação e que tenham sua aderência às paredes vasculares diminuída ["pool" marginal] [10,11]. Os glicocorticoides também são capazes de aumentar o número de neutrófilos, plaquetas e hemácias circulantes [18].

Além disso, o tratamento a longo prazo com corticosteroides pode promover hipercoagulabilidade sanguínea e tromboembolismo [18].

Efeitos sobre o sistema imune

Ocorre modificação das respostas imunes dos linfócitos e inibição das funções dos leucócitos. Assim, os corticosteroides não deixam que fatores que participam da resposta inflamatória sejam produzidos [11].

A alteração da resposta imune faz com que o paciente em uso de glicocorticoides se torne mais susceptível a desenvolver infecções [infecções oportunistas como pneumonia, meningite criptocócica, aspergilose e nocardiose] que podem ser disseminadas gravemente [11,14,18].

As infecções por espécimes atípicos ou oportunistas são cerca de quarenta vezes mais frequentes nos pacientes em corticoterapia continuada e assim, risco de desenvolvimento de pneumonia grave aumenta quase 70% nos pacientes portadores de DPOC que são tratados com corticosteroides inalatórios por longo período [14,25]. Ressalta-se ainda desenvolvimento de *estrongiloidíase* grave e o risco de reativação da tuberculose latente também são complicações da corticoterapia a longo prazo [11,18].

Efeitos no Sistema Gastrointestinal

O uso de corticosteroides a longo prazo concomitante ao aumento da produção de ácido clorídrico e pepsina pode favorecer o aparecimento de úlceras pépticas ou a perfuração de úlceras pré-existentes [11,18]. Acredita-se que altas doses de glicocorticoides são capazes de suprimir a resposta imune local contra a *Helicobacter pylori* o que favorece, então, o desenvolvimento das úlceras [27]. O risco de surgimento das úlceras aumenta quando os corticosteroides são administrados em conjunto com ácido acetilsalicílico ou coxibes [11].

Efeitos oftalmológicos

O aparecimento de cataratas subcapsulares perante o uso continuado de corticosteroides é bem estabelecido e se relaciona tanto com a duração do tratamento quanto com a dose prescrita do fármaco. Por isso, pacientes perante terapia prolongada dever realizar exames com lâmpada de fenda regularmente. As cataratas surgem com maior frequência nas crianças em uso de glicocorticoides a longo prazo [11].

Elevação da pressão intraocular, exacerbação de infecções por bactérias, fungos e herpes simples, glaucoma e, até mesmo, cegueira, são outras complicações da terapia prolongada com esses fármacos, sendo que o glaucoma aparece como consequência da hipertensão ocular na síndrome da hipertensão craniana idiopática [18,20].

Efeitos na pele

Devido à diminuição na síntese de colágeno, a pele se torna fina e inelástica, ou seja, mais susceptível ao desenvolvimento de estrias que comumente são avermelhadas, deprimidas e largas [14,18].

Acne, hirsutismo por hipersecreção de androgênios, equimoses por fragilidade capilar e cicatrização lenta são outras complicações do uso a longo prazo de corticosteroides [14,18].

Efeitos sobre o crescimento e desenvolvimento

Mesmo o uso de pequenas doses de glicocorticoides é capaz de retardar o crescimento de uma criança ou adolescente. Os mecanismos causadores desse atraso ainda não estão bem elucidados, mas a inativação do eixo GH-IGF1

[hormônio de crescimento-*insulin-like growth factors*], responsável por promover o crescimento de ossos e tecidos moles, induzida pela administração crônica de corticosteroides parece ser o principal responsável pela diminuição da velocidade de crescimento [11,27].

Sabe-se que o atraso do crescimento é proporcional à dose utilizada do fármaco e que a perda de estatura final é uma complicação da corticoterapia prolongada [18,28].

Uma vez que os glicocorticoides conseguem transpassar a barreira placentária, o uso dessas substâncias, durante a gravidez e principalmente no último trimestre, pode prejudicar a diferenciação celular no feto, fazendo com que o bebê nasça com funções fisiológicas prejudicadas e possa ter sua suprarrenal suprimida [11,18]. A administração dos fármacos durante o primeiro trimestre de gestação, por sua vez, aumenta o risco de desenvolvimento de fenda palatina no feto [14].

Efeitos no Sistema Endócrino

Pacientes em corticoterapia prolongada podem ter a função de suas gônadas alterada. Os homens têm a secreção de gonadotrofina inibida e podem apresentar diminuição da libido, diminuição da quantidade de pelos pelo corpo e testículos amolecidos. As mulheres, como resultado da supressão de estrogênio e progesterona, apresentam amenorreia e inibição da ovulação [14].

O funcionamento da tireoide também sofre influência do uso continuado de glicocorticoides. O hormônio tireoestimulante [TSH] tem sua síntese e liberação inibidas, mesmo assim, sua concentração basal aparece normal. Os glicocorticoides diminuem a globulina de ligação da tiroxina [T4], fazendo com que as tiroxinas apresentem níveis basais normais ou baixos; e ainda podem diminuir a conversão de T4 em triiodotironina [T3] e aumentar a conversão em T3 reverso, resultando em concentrações de T3 total e livre baixas. É importante destacar que mesmo com todas essas alterações, não acontecem manifestações de hipotireoidismo [14].

Síndrome de *cushing*

Em 1932, Harvey Cushing descreveu, pela primeira vez uma síndrome composta por sinais e sintomas clínicos que aparecem como resultado da exposição crônica ao cortisol, a síndrome de Cushing [SC] ou hipercortisolismo [29].

A SC é considerada uma doença neuroendocrinológica que tem como causa a interrupção do eixo HHSR. Quando esse eixo é suspenso, a concentração do cortisol sérico aumenta e o ritmo circadiano do cortisol desaparece [29].

O excesso de cortisol pode ter como causa fatores endógeno e exógeno. A corticoterapia prolongada com glicocorticoides é a fonte exógena do aumento de cortisol circulante e causa a chamada SC iatrogênica. Como fontes endógenas tem-se a presença de adenoma corticotrófico secretor de ACTH [SC dependente de ACTH] ou a presença de adenoma benigno secretor autônomo de cortisol [SC independente de ACTH]. Síndrome de Cushing ectópica [SCE] associada a neoplasia agressivas, SCE com tumores indolentes e ocultos e SC cíclica são outras manifestações menos frequentes da SC [29].

A SC tem como manifestações clínicas obesidade central ou distribuição anormal de gordura, fadiga com miopatia proximal, alteração na função das gônadas, alterações metabólicas, hipertensão arterial, imunossupressão, afinamento da pele, osteoporose, hirsutismo, fraqueza muscular, estrias avermelhadas ou arroxeadas, equimoses ou hematomas difusos e transtornos dermatológicos e gastrointestinais [29,30]. Sinais e sintomas neuropsíquicos como ansiedade, depressão, labilidade emocional, apatia, psicose e deficiências cognitivas também podem compor a síndrome [29]. O quadro clínico da SC depende do corticoide utilizado na terapia, da via de administração do fármaco e da duração do tratamento [30]. De modo geral, a causa mais comum da SC é o uso a longo prazo dos glicocorticoides para imunossupressão ou para o tratamento de doenças inflamatórias [31].

É importante destacar que SC e Doença de Cushing [DC] são diferentes. A DC é o hipercortisolismo causado por secreção excessiva de ACTH por lesão da hipófise, sendo a causa mais comum da SC [29].

INTERRUPÇÃO INADEQUADA DA TERAPIA COM CORTICOSTEROIDES

A retirada dos corticosteroides deve ser feita perante análise entre benefícios da continuação do tratamento versus gravidade dos efeitos adversos decorrentes da terapia [32].

O esquema de retirada dos corticosteroides é estabelecido pressupondo-se que o eixo HHSR já está suprimido. Quando esses medicamentos são utilizados por sete a quatorze dias, independente da dose, eles podem ser suspensos abruptamente porque tal eixo não foi severamente afetado e consegue se recuperar normalmente e de forma rápida. Já quando o tratamento ultrapassa esse período de uma a duas semanas, o desmame da droga deve ser feito porque o eixo já aparece suprimido após esse intervalo de tempo. Nesses últimos casos, a recuperação plena do funcionamento do eixo pode demorar até um ano para acontecer [10].

Além do aspecto endócrino dos corticosteroides, a doença de base para o qual eles foram prescritos também devem ser levadas em consideração na construção do esquema de retirada. Com a suspensão súbita, a doença de base pode não só retornar como também pode se exacerbar [10]. A exacerbação da doença é o efeito adverso mais frequente relacionado com a interrupção da terapia com esteroides [11]. Assim, um esquema de interrupção rápida é recomendado quando a dose do medicamento está muito acima da dose fisiológica e uma retirada gradativa, quando a dose do fármaco é próxima da fisiológica. Com o desmame, as adrenais voltam a ser estimuladas paulatinamente pelo ACTH e, com isso, tanto seu trofismo quanto sua aptidão para produzir esteroides são reestabelecidos [10].

A retirada dos corticosteroides pode provocar síndrome da retirada do glicocorticoide, também chamada de deprivação dos corticoides. Essa síndrome tem como sinais e sintomas físicos letargia, anorexia, náusea, perda de peso, descamação de pele, febre, artralgia, cefaleia, vômitos, mialgia, hipotensão, taquicardia, hipotermia e hipoglicemia. O quadro sindrômico de abstinência desaparece com a administração de doses de glicocorticoides [10,11]. O quadro clínico da privação também pode ser representado por dependência psicológica manifestada em diferentes graus quanto aos efeitos adversos psicológicos. As manifestações psíquicas mais comuns são as seguintes: alterações de humor, instabilidade ou labilidade emocional, delírios e estados psicóticos [32].

Além da síndrome de retirada, a interrupção no tratamento pode causar insuficiência adrenal aguda ou crise adrenal, condição grave e, muitas vezes, fatal resultante da supressão do eixo HHSR por terapia prolongada. O quadro de insuficiência inclui depleção de volume de líquidos, que pode levar a choque, hipercalemia, acidose e hipoglicemia [17]. A síndrome também tem anorexia, náuseas, vômitos, dor generalizada, letargia, febre, confusão, hiperpigmentação, perda de peso, hiponatremia e hipercalemia como manifestações clínicas [33].

O desenvolvimento de pseudotumor cerebral ou hipertensão intracraniana benigna, síndrome rara caracterizada por aumento da pressão intracraniana com papiledema e cefaleia, também pode acontecer quando há retirada súbita dos esteroides [11,18].

A Tabela 3 resume as informações apresentadas acima referentes às complicações decorrentes da retirada abrupta da corticoterapia prolongada e suas correspondentes manifestações clínicas.

Tabela 3. Complicações decorrentes da retirada abrupta da corticoterapia prolongada e suas correspondentes manifestações clínicas.

1 de 2

Complicações decorrentes da retirada abrupta da corticoterapia prolongada	Manifestações clínicas
Síndrome de retirada	Letargia Anorexia Náuseas Perda de peso Descamação de pele Febre Artralgia Cefaleia Vômitos

Tabela 3. Complicações decorrentes da retirada abrupta da corticoterapia prolongada e suas correspondentes manifestações clínicas.

2 de 2

Complicações decorrentes da retirada abrupta da corticoterapia prolongada	Manifestações clínicas
Síndrome de retirada	Mialgia Hipotensão Taquicardia Hipotermia Hipoglicemia
Crise adrenal	Alterações de humor Instabilidade emocional Delírios Psicose Choque Acidose Hipoglicemia Anorexia Náuseas Vômitos Dor generalizada Letargia Febre Hiperpigmentação Perda ponderal Hiponatremia Hipercalemia
Pseudotumor cerebral	Papiledema Cefaleia

CUIDADOS NA CORTICOTERAPIA

Atualmente, existem inúmeros protocolos terapêuticos acerca do uso dos corticosteroides, mas nenhum deles é tido unanimemente no meio médico como o ideal. No entanto, o ponto comum de todas as corticoterapias baseia-se em reduzir os efeitos adversos da utilização desses fármacos. Assim, de acordo com a patologia do paciente, sugere-se que o fármaco seja administrado em dose única pela manhã ou pela noite, ou em dose fracionada por duas a quatro vezes ao dia, ou dose única pela manhã em dias alternados, ou em minipulsoterapia [2,5 mg/kg de metilprednisolona], ou em pulsoterapia [10 a 20 mg/kg de metilprednisolona] seguida de pós ou inter manutenção associada a outro fármaco como a prednisona oral [14].

Alguns princípios também devem ser utilizados em consideração quando o assunto é minimizar as complicações do tratamento prolongado com esteroides e otimizar a corticoterapia. São eles, segundo Longui, [2007]: a indicação rígida para os casos em que o uso do glicocorticoide seja essencial; evitar-se o uso de glicocorticoides de ação prolongada, preferindo glicocorticoide de ação curta ou intermediária, como a hidrocortisona e a prednisona ou prednisolona; reduzir ao mínimo necessário a duração do tratamento, visto que tratamentos com duração entre cinco e sete dias apresentam poucos efeitos colaterais e rápida recuperação do eixo hipotalâmico-hipofisário; preferir glicocorticoides de ação local, como glicocorticoides inalatórios; associar com outros fármacos, em especial outros antiinflamatórios ou imunossuppressores mais específicos, buscando efeitos sinérgicos que permitam evitar o uso de glicocorticoides ou reduzir a dose e o tempo da corticoterapia; oferecer a menor dose necessária para o efeito desejado, respeitando a sensibilidade de cada indivíduo aos glicocorticoides.

Deve-se considerar também a possibilidade de interações medicamentosas a que a corticoterapia está exposta [Tabela 4]:

Tabela 4. Interações medicamentosas entre glicocorticoides e outros fármacos.

Influência de outros fármacos sobre os glicocorticoides		
Fármaco	Concentração sérica	Efeito adverso
Aspirina	↑	↑ efeito anti-inflamatório
Anfotericina B	↑	↓ <i>clearance</i>
Cumarínico	↑	↑ potassemia
Ciclofosfamida	↓	↑ metabolismo hepático
Ciclosporina	↓	↑ metabolismo hepático
Insulina	↑	↓ glicemia
Influência dos glicocorticoides sobre outros fármacos		
Isoniazida	↑	↓ <i>clearance</i>
Hipoglicemiante oral	↑	↓ glicemia
Antiácidos	↑	↓ <i>clearance</i>
Carbamazepina	↑	↑ K
Colestiramina	↑	↑ absorção intestinal
Ciclosporina	↓	↑ metabolismo hepático
Efedrina	↑	↓ <i>clearance</i>
Etitromicina	↓	↑ eliminação hepática
Contraceptivos orais	↓	↑ eliminação hepática
Fenob/Hidantal	↑	↓ citocromo P450
Rifampicina	↑	↓ citocromo P450

Fonte: Adaptado de Longui [20].

Finalmente, depois de instaurada a corticoterapia, o paciente deve ser avaliado durante todo o seu tratamento. Assim, em todas as consultas, o médico que o está acompanhando deve aferir peso e pressão arterial desse paciente e perguntar se houve surgimento de poliúria, polidipsia, dor abdominal, febre, distúrbios do sono e alterações psicológicas, recentemente. Além disso, depois de completado um mês de corticoterapia, a cada três a seis meses, devem ser requisitados exames que avaliem eletrólitos, glicemia, colesterol e triglicerídeos do paciente juntamente com uma pesquisa de sangue oculto nas fezes. Uma avaliação oftalmológica também deve ser feita a cada três a seis meses, ao longo do primeiro ano de tratamento, para detectar a presença de catarata subcapsular e glaucoma. A densitometria óssea por DEXA deve ser feita a cada seis a doze meses nos pacientes que vêm utilizando glicocorticoides por três ou mais meses. Às crianças, adiciona-se a verificação de suas curvas de crescimento a cada três meses [14].

PROCOLOS DE RETIRADA DA CORTICOTERAPIA

A variedade de esquemas para retirada dos corticoides é ampla, mas não há consenso, diretriz ou ensaio clínico controlado estabelecidos acerca de como proceder o desmame. O único ponto em comum em todos os esquemas utilizados é o fato de nunca se realizar uma interrupção abrupta do tratamento. Cabe ao médico decidir como ele irá proceder com a retirada de seu paciente de maneira individualizada [32,34].

Pacientes em uso continuado de corticosteroides devem, primeiro, ter sua dose terapêutica reduzida para dose fisiológica. Depois, com o intuito de se recuperar o funcionamento do eixo HHSR, a retirada acontecer vagarosamente. Indivíduos em corticoterapia prolongada com doença de base devem ter sua patologia minuciosamente vasculhada por meio de exames clínicos, bioquímicos e laboratoriais para que ela possa ser devidamente tratada caso venha a se recrudescer. Já naqueles que realizam tratamento a longo prazo com corticoides, mas que não possuem enfermidade de base, a primeira etapa da retirada pode acontecer de forma mais rápida. Esteja a doença [de base] presente ou não, caso o paciente manifeste qualquer complicação relacionada à retirada, a dose medicamentosa em uso deve ser mantida por mais tempo ou aumentada para que os efeitos adversos sejam interrompidos [32,34].

Quando a intangibilidade do eixo HHSR não puder ser verificada, o paciente em uso prolongado de corticosteroides deverá ser classificado como paciente sob risco por até um ano depois da interrupção do seu tratamento [32,34].

Para pacientes que já tenham suspenso definitivamente sua corticoterapia é recomendada a administração de dose suplementar de corticosteroides quando esses indivíduos forem expostos a situações de estresse físico ou emocional [25].

REFERÊNCIAS

1. De Bosscher K, BECK IM, Haefeman G. Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: Survival of the fittest regulator of the immune system? *Brain, Behavior, and Immunity*. San Diego, 2010; 24(7): 1035-1042.
2. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy-side effects and their management. *British Journal of Ophthalmology*. London, 1998; 82(6): 704-708.
3. Mortimer KJ, Tattersfield AE. Benefit versus risk for oral, inhaled, and nasal glucocorticosteroids. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. Philadelphia, 2005; 25(3): 523-539.
4. Chikanza IC. Mechanisms of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: a putative role for the corticosteroid receptor beta isoform. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;966: 39-48.
5. Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, Macewan D, Rang HP. *Rang & Dale Farmacologia*. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2020.
6. Schacke H, Docke W-H, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology & Therapeutics*. 2002; 96(1): 23-43.
7. Derendor H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *Journal of Clinical Pharmacology*. Stamford, 2007; 47(6): 782-789.
8. Huppertz HI et al. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: Efficacy and effects on cartilage and growth. *Journal of Pediatrics*. Saint Louis, 1998; 127(2):317-321.
9. Strehl C, Buttgereite F. Long-term glucocorticoid therapy: Is there a safe dosage? *Internist (Berl)*. 2016; 57(9): 934-9.
10. Damiani D, Kuperman H, Dichtchekenian V, Manna TD, Setian N. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. *São Paulo*, 2001; 23(1): 71-82.
11. Brunton LL, Dandan RH, Knollmann BC. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. 13. ed. Porto Alegre: AMGH; 2018.
12. Hall JE. *Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica*. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2017.
13. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne & Levy Fisiologia*. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2018.
14. Pereira ALC, Bolzani FCB, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteroides: revisão da literatura. *MedCutanIberLatAm*. 2007; 35(1): 35-50.
15. Juruena MF, Cleare AJ, Pariante CM. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticoides e sua importância na depressão. *Rev. Bras. Psiquiatr*. 2004; 26(3): 189-201.
16. Rosa TG. *Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático*. Rio Verde: Faculdade de Farmácia, Universidade de Rio Verde. 2016; 46.
17. Whalen K, Finkel R, Panavelil TA. *Farmacologia ilustrada*. 6. ed. Porto Alegre: Artmed; 2016.
18. Silva P. *Farmacologia*. 8. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2010.
19. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoides: paradigma de medicina translacional. De lo molecular al uso clínico. *Buenos Aires*, 2012; 72:158-170.
20. Longui CA. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. *J. Pediatr*. Rio de Janeiro, 2007; 83(5 Suppl): S163-S171.
21. Barra CB, Fontes MJF, Cintra MTG, Cruz RC, Rocha JAG, Guimarães MCC et al. Oral corticosteroids for asthma exacerbations might be associated with adrenal suppression: Are physicians aware of that?. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2017; 63(10): 899-903.
22. Sarinho ESC, Melo VMPP. Doença óssea induzida pelos glicocorticoides: mecanismos e importância na prática pediátrica. *Rev. paul. pediatr*. 2017; 35(2): 207-215.
23. Warrington TP, Bostwick JM. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006; 81(10): 1361-1367.
24. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-Induced Adverse Psychiatric Effects. *Drug-Safety*. 2000; 22:111-122.

25. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*. 2013; 68(11): 1029-36.
27. Martinelli Jr CE, Palhares HMC. Tratamento com hrGH da baixa estatura induzida pelo uso crônico de glicocorticóide em crianças. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(5): 809-817.
28. Martinelli Jr CE, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Fisiologia do eixo GH-sistema IGF. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008; 52(5): 717-725.
29. Damasceno SAN, Freitas EPP, Silva JM, Pereira TMA, Orsini M, Bastos, VHV. Síndrome de Cushing: Revisão Integrativa. *Revista de Saúde*. 2019; 10(2): 76-81.
30. Arce SCB, Aveiro A. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico. *Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int*. 2018; 5(2): 30-37.
31. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison*, volumes 1 e 2. 20. ed. Porto Alegre: AMGH; 2019.
32. Alves C, Robazzi TCV, Mendonça M. Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. *J. Pediatr. Rio de Janeiro*, 2008; 84(3): 192-202.
33. Young Jr. WF. *Sistema endócrino*. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan; 2014.
34. Costanzo M. Corticoterapia prolongada. Recomendaciones para la suspensión de los glucocorticoides sistémicos. *MedInfant*. 2019; 26(3): 327-331.

Aprovado: 17/3/2024
Publicação online: 25/10/2024