

Efeitos adversos decorrentes da terapia prolongada com corticosteroides

Adverse effects caused by prolonged corticosteroid therapy

Giovanna Xavier de Almeida, Nathalie Ferreira Silva de Melo, Patricia Maria Wiziack Zago

Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic, Araras, São Paulo, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: gihxalmeida@hotmail.com

Resumo: INTRODUÇÃO: Os corticosteroides, fármacos derivados do hormônio cortisol, são muito empregados na prática clínica como parte do tratamento de doenças de origem inflamatória, alérgica, imunológica e 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. REVISÃO: Esta revisão descritiva da literatura ressalta os principais efeitos adversos relacionados ao uso dos corticosteroides. DISCUSSÃO: Osteoporose, hiperglicemia, dislipidemia, infecções, doenças cardiovasculares, síndrome de Cushing, imunossupressão e distúrbios psiquiátricos estão entre os mais graves efeitos adversos que surgem após terapia sistêmica, prolongada ou com altas doses de corticosteroides. CONSIDERAÇÕES FINAIS: Os corticosteroides são medicamento amplamente utilizados e, por isso, faz-se necessário o reconhecimento de todos os seus efeitos adversos para que eles possam ser sempre utilizados com cautela e visando os melhores e mais adequados benefícios ao paciente que os utiliza.

Palavras-chave: Efeitos adversos, Corticosteroides, Corticoterapia, Supressão da adrenal, Síndrome de Cushing, Hiperglicemia, Osteoporose.

Abstract: INTRODUCTION: Corticosteroids, cortisol derivative drugs, are commonly used to treat inflammatory, allergic, immunologic and oncologic diseases. Besides their benefits, they have to be carefully used because these medicine appears associated with umpteen side effects – some of then are severe and another ones are aesthetically undesirable. REVIEW: This bibliographic review shows the main side effects associated whit corticosteroid therapy. DISCUSSION: Osteoporosis, hyperglycemia, dyslipidemia, infections, cardiovascular diseases, Cushing syndrome, immunosuppression and psychiatric disorders are the most severe side effects related with systemic, prolonged or high dosage corticosteroid therapy. FINAL REMARKS: Corticosteroids are resorted to treat a huge number of health conditions. Thereat, it is necessary to recognize and comprehen all of their side effects so they can be wariness and properly prescribed.

Keywords: Side effects, Corticosteoids, Corticosteroid therapy, Adrenal supression, Cushing syndrome, hyperglycemia, osteoporosis.

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 (de Bosscher et al., 2010). 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 (Stanbury & Graham, 1998).

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 (Mortimer & Tattersfield, 2005). Verifica-se que para potentes efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, doses mais altas dessas medicações são necessárias (Chikanza, 2001). 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 (Ritter et al., 2020).

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 (Schacke et al, 2002). O uso inalatório pode desencadear rouquidão, disфонia e fragilidade na voz (Derendorf, 2007), enquanto a administração intra-articular pode resultar em atrofia subcutânea no local da injeção, exacerbação da calcificação intra-articular e lesão de cartilagem (Huppertz et al., 1995).

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 (Strehl, 2016). 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 (Damiani et al., 2001; Brunton et al., 2018).

Assim, essa revisão descritiva visa a informação principalmente da classe médica prescritora e pacientes usuários sobre os riscos associados ao uso de corticosteroides. Para a revisão, foram consultados 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 e discussão

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 (Guyton & Hall, 2017). 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.

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 (Ritter et al., 2020). Por fim, a medula da suprarrenal, é responsável pela produção de norepinefrina e epinefrina, em resposta ao estímulo simpático (Koeppen & Stanton, 2018).

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 (Brunton et al., 2018).

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 (Ritter et al., 2020).

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 (Ritter et al., 2020).

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 ativar processos fisiológicos que aumentam a eliminação de íon potássio. Seu efeito no influxo de íons sódio é rápido e não depende do genoma (Ritter et al., 2020).

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 (Figura 1). 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 (Guyton & Hall, 2017; Koeppen & Stanton, 2018).

A estrutura molecular dos glicocorticoides é composta basicamente pelo ciclopentanoperidrofenantreno, molécula derivada do colesterol constituída por três anéis hexano e um anel pentano (Figura 2). 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 (Líbia et al., 2007).

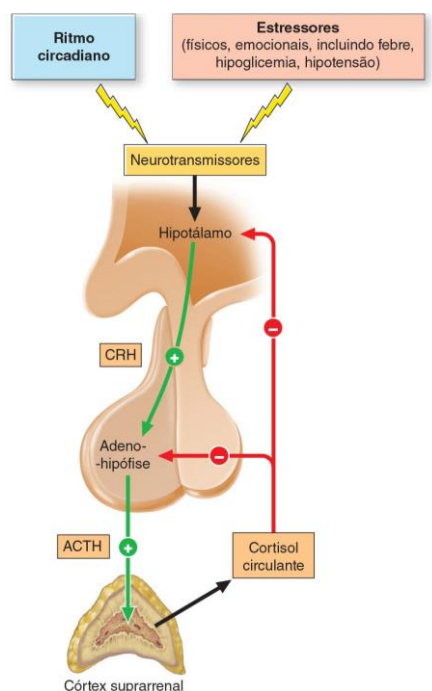


Figura 1. Regulação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. **Fonte:** Jameson (2019).

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 antiinflamatórios e imunossupressores (Jurueña et al., 2004; Rosa, 2016).

Glicocorticoides exógenos: farmacocinética

Os fármacos sintetizados a partir do cortisol são denominados glicocorticoides exógenos ou corticosteroides (Ritter et al., 2020). Diversos são os corticosteroides sintéticos existentes, sendo a hidrocortisona (cortisol), prednisolona e dexametasona os mais comumente utilizados (Ritter et al., 2020). 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 (Brunton et al., 2018).

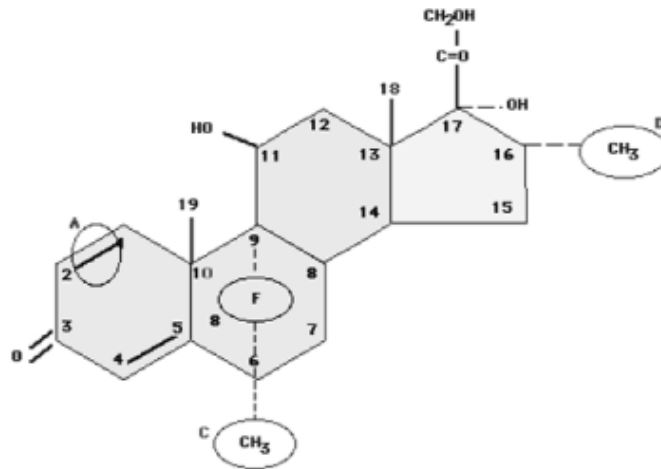


Figura 2. Molécula básica dos glicocorticoides e as alterações estruturais que ela pode sofrer (A-F) para ter suas atividades glicocorticoide e mineralocorticoide alteradas. **Fonte:** Romanholi e Salgado (2007).

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

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: Brunton et al. (2018) (adaptado).

A administração desses fármacos se dá pelas vias oral, intravenosa, intramuscular, intra-articular, tópica e inalatória (Whalen et al., 2016).

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 (Líbia et al., 2007). 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 (Silva, 2010). 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 (Silva, 2010; Whalen et al., 2016).

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 (Líbia et al., 2007). 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 (Líbia et al., 2007).

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 (Silva, 2010; Brunton et al., 2018).

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 (Ritter et al., 2020). 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.

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
Sistema imune	Eritrocitose Hipercoagulabilidade sanguínea Tromboembolismo Imunossupressão
Sistema gastrointestinal	Úlcera péptica Perfuração intestinal Infiltração gordurosa do fígado Hepatomegalia Pancreatite
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

Fonte: tabela elaborada pela autora.

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 (Brunton et al., 2018; Bruno & Ortega Filártiga, 2018) e assim, pacientes diabéticos devem utilizar glicocorticoides com precaução, uma vez que podem dificultar o controle da glicemia (Brunton et al., 2018; Bruno & Ortega Filártiga, 2018).

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 (Brunton et al., 2018; Silva, 2010). A tendência à obesidade também pode estar relacionada com a corticoterapia prolongada (Silva, 2010).

Outro efeito decorrente da utilização a longo prazo dessas substâncias é a facilitação permissiva do efeito lipolítico de outros agentes como as catecolaminas (Serra et al. 2012). Assim, após a administração de tais fármacos, acontece aumento da concentração de ácidos graxos livres no plasma (Brunton et al., 2018; Serra et al. 2012).

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 (Brunton et al., 2018).

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 (Silva, 2010).

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 (Longui, 2007).

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 (Brunton et al., 2018).

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 (Brunton et al., 2018; Barra et al., 2017). O uso de corticosteroides a longo prazo também pode contribuir para o agravamento da asma subjacente (Barra et al., 2017).

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 hipocalcêmiantes, e está relacionado tanto com a duração do tratamento quanto com a dose prescrita do fármaco (Brunton et al., 2018; Serra et al. 2012). Assim, o uso crônico de glicocorticoides é a principal causa de osteoporose iatrogênica ou secundária (Sarinho & Melo, 2017). A ocorrência de fraturas devido à osteoporose acomete entre 30 e 50% dos pacientes que fazem uso continuado de glicocorticoides (Brunton et al., 2018). Assim, a realização de densitometria óssea por dupla emissão de raios-X (DEXA) periódica é indicada para esses pacientes (Brunton et al., 2018; Líbia et al., 2007).

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 (Brunton et al., 2018).

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 (Warrington & Bostwick, 2006). 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 (Patten & Neutel, 2000). Todos esses efeitos adversos se cessam com a interrupção do tratamento farmacológico ou com a diminuição da dose do fármaco administrado (Brunton et al., 2018). As complicações neuropsiquiátricas do uso prolongado de corticosteroides podem aparecer em qualquer momento do tratamento, sendo complexas, imprevisíveis e severas, na maioria das vezes (Warrington & Bostwick, 2006).

A região do hipocampo é muito vulnerável aos glicocorticoides. Essas substâncias podem reduzir a regeneração axonal e induzir a apoptose das células hipocampais (Damiani et al., 2001). Portanto, o uso continuado de glicocorticoides pode causar déficits cognitivos, também (Silva, 2010).

A corticoterapia pode induzir euforia, o que leva o paciente a dependência ou abuso, quando administradas altas doses orais ou formulações endovenosas desses medicamentos (Warrington & Bostwick, 2006).

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 (Brunton et al., 2018; Damiani et al., 2001).

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) (Brunton et al., 2018; Damiani et al., 2001). Os glicocorticoides também são capazes de aumentar o número de neutrófilos, plaquetas e hemácias circulantes (Silva, 2010).

Além disso, o tratamento a longo prazo com corticosteroides pode promover hipercoagulabilidade sanguínea e tromboembolismo (Silva, 2010).

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 (Brunton et al., 2018).

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) (Brunton et al., 2018; Silva, 2010) que podem ser disseminadas gravemente (Líbia et al., 2007).

As infecções por espécimes atípicos ou oportunistas são cerca de quarenta vezes mais frequentes nos pacientes em corticoterapia continuada (Líbia et al., 2007) 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 (Suissa et al., 2013). Ressalta-se ainda desenvolvimento de *estrongiloidíase* grave e o risco de reativação da tuberculose latente também são complicações da corticoterapia a longo prazo (Brunton et al., 2018; Silva, 2010).

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 (Brunton et al., 2018; Silva, 2010). 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 (Katzung et al., 2017). O risco de surgimento das úlceras aumenta quando os corticosteroides são administrados em conjunto com ácido acetilsalicílico ou coxibes (Brunton et al., 2018).

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 (Brunton et al., 2018).

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 (Longui, 2007; Silva, 2010).

Efeitos dermatológicos

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 (Libia et al., 2007; Silva, 2010).

Acne, hirsutismo por hipersecreção de androgênios, equimoses por fragilidade capilar e cicatrização lenta são outras complicações do uso a longo prazo de corticosteroides (Silva, 2010; LÍbia et al., 2007).

Efeitos sobre crescimento e desenvolvimento

Mesmo o uso de pequenas doses de glicocorticoides é capaz de retardar o crescimento de uma criança ou adolescente (Martinelli & Palhares, 2008; Brunton et al., 2018;). 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 (Martinelli & Palhares, 2008; Brunton et al., 2018).

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 (Silva, 2010; Martinelli & Palhares, 2008).

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 (Brunton et al., 2018; Silva, 2010). A administração dos fármacos durante o primeiro trimestre de gestação, por sua vez, aumenta o risco de desenvolvimento de fenda palatina no feto (LÍbia et al., 2007).

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 (LÍbia et al., 2007).

O funcionamento da tireoide também sofre influência do uso continuado de glicocorticoides. O hormônio tireostimulante (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 (LÍbia et al., 2007).

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 (Damasceno et al., 2019).

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 (Damasceno et al., 2019).

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 (Damasceno et al., 2019).

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 (Damasceno

et al., 2019; Benítez Arce & Aveiro, 2018). Sinais e sintomas neuropsíquicos como ansiedade, depressão, labilidade emocional, apatia, psicose e deficiências cognitivas também podem compor a síndrome (Damasceno et al., 2019). O quadro clínico da SC depende do corticoide utilizado na terapia, da via de administração do fármaco e da duração do tratamento (Benítez Arce & Aveiro, 2018). 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 (Jameson et al., 2019).

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 (Damasceno et al., 2019).

Considerações finais

A corticoterapia é amplamente empregada desde o descobrimento dos corticosteroides, há cerca de oito décadas. Tais medicamentos devem ser prescritos com cautela por causa dos efeitos adversos que podem causar quando utilizados por um período prolongado. Sendo assim, ficou entendida a gravidade de todos eles nesta presente revisão bibliográfica.

Referências

- Benítez Arce, S. C., & Aveiro, A. 2018. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico. *Revista Virtual de La Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 5(2), 30–37. Retrieved from http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932018000200030&lng=en&nrm=iso&tlng=es
http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2312-38932018000200030&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- Barra, C. B., Fontes, M. J. F., Cintra, M. T. G., Cruz, R. C., Rocha, J. A. G., Guimarães, M. C. C., & Silva, I. N. 2017. Oral corticosteroids for asthma exacerbations might be associated with adrenal suppression: Are physicians aware of that? *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 63(10), 899–903. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.10.899>
- Bruno, F. J., & Ortega Filártiga, E. 2018. Incidencia de hiperglicemia en pacientes con corticoterapia Incidence of hyperglycemia in patients with corticosteroid therapy 1 2. *Revista Virtual Soc. Paraguaya.*, 5(2), 38–44. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6608293>
- Brunton, L.L., Dandan, R.H., & Knollmann, B.C. 2018. *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman*. (13th ed.) Porto Alegre, RS: ARTMED.
- Chikanza, I. C. 2002. Mechanisms of corticosteroid resistance in rheumatoid arthritis: A putative role for the corticosteroid receptor β isoform. In *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 966, pp. 39–48). New York Academy of Sciences. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04200.x>
- Damasceno, S.A.N., Freitas, E.P.P., Silva, J.M., Pereira, T.M.A., Orsini, M. & Bastos, B.H.V. 2019. Síndrome de Cushing: Revisão Integrativa. *Revista de Saúde*, 10(2), 76–81. <https://doi.org/10.21727/rs.v10i2.2022>
- Damiani, D., Kuperman, H., Dichtchekian, V., Della Manna, T., & Setian, N. 2001. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo–benefício. *Pediatria (São Paulo)*, (1), 71–82.
- De Bosscher, K., Beck, I. M., & Haegeman, G. 2010. Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: Survival of the fittest regulator of the immune system? *Brain, Behavior, and Immunity*. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.06.010>
- Derendorf, H. 2007. Therapeutic review: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *Journal of Clinical Pharmacology*. <https://doi.org/10.1177/0091270007299763>
- Guyton, A. C., & Hall, J.E. 2017. *Guyton & Hall Tratado de fisiologia médica*. (13th ed.). Rio de Janeiro, RJ: GEN Guanabara Koogan.
- Huppertz, H. I., Tschammler, A., Horwitz, A. E., & Schwab, K. O. 1995. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: Efficacy and effects on cartilage and growth. *The Journal of Pediatrics*, 127(2), 317–321. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(95\)70320-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(95)70320-9)
- Jameson, J.L., Fauci, A.S., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., & Loscalzo, J. 2019. *Medicina interna de Harrison, volumes 1 e 2*. (20th ed.). Porto Alegre: ARTMED.
- Juruena, M. F., Cleare, A. J., & Pariante, C. M. 2004. O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, a função dos receptores de glicocorticóides e sua importância na depressão. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(3), 189–201. <https://doi.org/10.1590/s1516-44462004000300009>

- Katzung, B., Masters, S., & Trevor, A. 2017. *Farmacologia básica e clínica*. (13th ed.). Porto Alegre, RS: ARTMED.
- Koeppen, B.M., & Stanton, B.A. 2018. *Berne & Levy Fisiologia*. Rio de Janeiro, RJ: GEN Guanabara Koogan.
- Líbia, A., Pereira, C., Clarissa, F., Bolzani, B., Stefani, M., Charlín, R., & Moreira César, R. (2007). Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura Systemic corticosteroids: A review. *Med Cutan Iber Lat Am*, 35(1), 35–50.
- Longui, C. A. 2007. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. *Jornal de Pediatria*, 83(5), S163–S171. <https://doi.org/10.1590/s0021-75572007000700007>
- Martinelli Jr, C. E., & Palhares, H. M. C. 2008. Tratamento com hrGH da baixa estatura induzida pelo uso crônico de glicocorticoide em crianças. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 52(5), 809–817. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302008000500013>
- Mortimer, K. J., & Tattersfield, A. E. 2005. Benefit versus risk for oral, inhaled, and nasal glucocorticosteroids. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2005.05.002>
- Patten, S. B., & Neutel, C. I. 2000. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects. Incidence, diagnosis and management. *Drug Safety*. Adis International Ltd. <https://doi.org/10.2165/00002018-200022020-00004>
- Ritter, J.M., Flower, R., Henderson, G., Loke, Y.K., Macewan, D., & Rang, H.P. 2020. *Rang & Dale Farmacologia*. (9th ed.). Rio de Janeiro, RJ: GEN Guanabara Koogan.
- Rosa, T.G. 2016. *Influência dos agentes estressores no aumento dos níveis de cortisol plasmático* (Monografia de Bacharelado em Farmácia). Universidade de Rio Verde, Rio Verde, GO.
- Romanholi, D. J. P. C., & Salgado, L. R. 2007. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticoide. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 51(8), 1280–1292. <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800014>
- Sarinho, E. S. C., & Melo, V. M. P. P. 2017. DOENÇA ÓSSEA INDUZIDA PELOS GLICOCORTICOIDES: MECANISMOS E IMPORTÂNCIA NA PRÁTICA PEDIÁTRICA. *Revista Paulista de Pediatria*, 35(2), 207–215. <https://doi.org/10.1590/1984-0462;2017/;35;2;00007>
- Schacke, H., Docke, W. D., & Asadullah, K. 2002. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc. [https://doi.org/10.1016/S0163-7258\(02\)00297-8](https://doi.org/10.1016/S0163-7258(02)00297-8)
- Serra, H. A., Roganovich, J. M., & Rizzo, L. F. L. 2012. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. *Medicina*, 72(2), 158–170.
- Silva P. (2010). *Farmacologia*. (8th ed.). Rio de Janeiro, RJ: GEN Guanabara Koogan.
- Stanbury, R. M., & Graham, E. M. 1998. Systemic corticosteroid therapy - Side effects and their management. *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.6.704>
- Strehl, C., & Buttgereit, F. 2016. Long-term glucocorticoid therapy: Is there a safe dosage?. *Der Internist*, 57(9), 934–939.
- Suissa, S., Patenaude, V., Lapi, F., & Ernst, P. 2013. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax*, 68(11), 1029–1036. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202872>
- Warrington, T. P., & Bostwick, J. M. 2006. Psychiatric adverse effects of corticosteroids. *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.4065/81.10.1361>
- Whalen, K., Finkel, R., & Panavelil, T.A. 2016. *Farmacologia ilustrada*. (6th ed.). Porto Alegre, RS: ARTMED.

Minicurriculo

Giovanna Xavier de Almeida. Estudante de Medicina da Faculdade São Leopoldo Mandic de Araras (2018-2024).

Nathalie Ferreira Silva de Melo. Graduação em Farmácia pela Universidade de Sorocaba (2008), Mestrado (2011) e Doutorado (2014) em Biologia Funcional e Molecular pela Universidade Estadual de Campinas, Pós-Doutorado (2016) no Instituto e Centro de Pesquisas São Leopoldo Mandic, na área de Imunofarmacologia, Especialização em Estética e Cosmetologia (2020) e em Fitoterapia e Prescrição de Fitoterápicos (2021). Atua como docente dos cursos de Farmácia e Biomedicina na Faculdade Anhanguera de Sorocaba na gestão de

atividades de ensino, pesquisa e extensão. Tem experiência de pesquisa nas áreas de Nanotecnologia e sistemas de liberação de fármacos, Bioquímica, Farmacologia, Fitoterapia e Toxicologia

Patricia Maria Wiziack Zago. Cirurgiã-dentista graduada pela FOP-UNICAMP, pesquisadora colaboradora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Docente do curso de Farmacologia, Imunologia e Bases Biológicas da Ciência Médica na Faculdade de Medicina São Leopoldo Mandic de Araras. Docente do curso de Odontologia na Universidade São Francisco campus Bragança Paulista. Doutora em Odontologia pela FOP-UNICAMP, área de Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica Medicamentosa. Doutorado sanduíche em na NYU - New York University. Extensão pela Harvard Medical School em Fundamentos de Farmacologia (HMX Fundamentals). Especialista em Periodontia e Cirurgia Plástica Periodontal e Periimplantar pela Faculdade de Odontologia São Leopoldo Mandic - Campinas, SP.

Como citar: Almeida, G.X., Melo, N.F.S., Zago, P.M.W. 2023. Efeitos adversos decorrentes da terapia prolongada com corticosteroides. Pubsaúde, 14, a441. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsauade14.a441>

Recebido: 8 fev. 2023

Revisado e aceito: 21 ago. 2023

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).