

Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica.

Parte I – Principais efeitos adversos*

Systemic corticosteroids in dermatological practice.

*Part I – Main adverse effects**

Thais Helena Proença de Freitas¹

Daniella Abbruzzini Ferreira de Souza²

Reumo: Há quase 60 anos os corticosteróides sistêmicos têm sido amplamente utilizados na área de dermatologia, trazendo benefícios para muitas doenças em decorrência de suas ações antiinflamatórias e imunossupressoras. O desafio de seu uso consiste em contrabalançar os efeitos benéficos e as atividades farmacológicas indesejáveis. Infelizmente, os avanços no conhecimento sobre os mecanismos de ação dos corticosteróides não resultaram no desenvolvimento de regimes com mínima toxicidade. Dessa maneira, este artigo de revisão discorre sobre os aspectos farmacológicos dos corticosteróides sistêmicos, bem como suas principais indicações de uso e efeitos colaterais da administração em altas doses e/ou por longos períodos de tempo.

Palavras-chave: *Diabetes mellitus*; *Estrongiloidíase*; *Glucocorticóides*; *Glucocorticóides/efeitos adversos*; *Hipertensão*; *Insuficiência adrenal*; *Osteonecrose*; *Osteoporose*; *Tuberculose*

Abstract: *Systemic corticosteroids have been used in dermatological practice for approximately 60 years due to their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. The challenge of corticosteroid therapy is to counterbalance the desirable actions and undesirable pharmacological effects. Unfortunately, advanced understanding of the mechanisms of action of corticosteroids has not resulted in the development of minimal toxicity regimens. In this article, we report the main pharmacological properties of systemic corticosteroids, their major indications in clinical practice and the adverse effects of high doses and/or prolonged administration.*

Keywords: *Adrenal insufficiency*; *Diabetes mellitus*; *Glucocorticoids*; *Glucocorticoids/adverse effects*; *Hypertension*; *Osteonecrosis*; *Osteoporosis*; *Strongyloidiasis*; *Tuberculosis*

INTRODUÇÃO

A indicação do corticosteróide na terapêutica da artrite reumatóide, por Phillip Hench, em 1949, foi um marco na Medicina. Desde então, os corticosteróides mostraram-se eficazes no tratamento de diversas afecções cutâneas, devido a suas propriedades imunossupressoras e antiinflamatórias.

A utilização prolongada dos corticosteróides, assim como a retirada rápida da medicação, pode causar diversas complicações.

O objetivo deste artigo é alertar os dermatologistas sobre os principais efeitos adversos decorren-

tes da terapêutica com corticosteróides sistêmicos e como evitá-los ou minimizá-los.

FARMACOLOGIA E FARMACOCINÉTICA

O principal exemplo de glicocorticóide produzido pelo organismo é o cortisol (hidrocortisona), sintetizado no córtex adrenal a partir do colesterol. Em condições normais, somente 5% do cortisol circula livremente, sendo o restante inativo (95% ligado à globulina ligadora de cortisol, e 5% à albumina).¹

A secreção diária de cortisol varia de 10 a

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 19.01.2007.

* Trabalho realizado na Clínica de Dermatologia do Hospital Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum.

¹ Mestre em Dermatologia pela UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil. Chefe do Serviço de Dermatologia do Departamento de Clínica Médica Hospital Central da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

² Médica Dermatologista da Clínica de Dermatologia do Hospital Central da Santa Casa de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

20mg, com pico pela manhã, às 8h. O cortisol tem meia-vida de 90 minutos no plasma e é metabolizado pelo fígado e excretado pelas vias renal e hepática.¹ Sua produção é regulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal e é também influenciada pelo ritmo circadiano, situações de estresse e por seu *feedback* negativo sobre os receptores de glicocorticóides do hipotálamo e da hipófise.

Os glicocorticóides são assim denominados devido à influência sobre o metabolismo da glicose, porém atualmente são definidos como esteróides, exercendo seus efeitos mediante sua ligação a receptores citosólicos específicos que medeiam a ação desses hormônios. Os receptores de glicocorticóides são encontrados em praticamente todos os tecidos, e a interação glicocorticóide/receptor é responsável pela maioria dos efeitos desses esteróides. As alterações na estrutura dos glicocorticóides levaram ao desenvolvimento de compostos sintéticos com maior atividade glicocorticóide, devido a uma maior afinidade com os receptores específicos e a sua depuração plasmática tardia, aumentando a exposição tecidual. Além disso, muitos desses glicocorticóides exercem efeitos mineralocorticóides desprezíveis, não resultando em retenção de sódio, hipertensão e hiperpotassemia.²

O modo pelo qual o glicocorticóide atinge seu receptor parece ser devido à difusão passiva através da membrana celular lipídica, não necessitando de transporte específico. A ligação do glicocorticóide a seu receptor no citoplasma da célula resulta na ativação do complexo receptor-glicocorticóide mediante processo que envolve a dissociação das proteínas do choque térmico (HSP 90 e HSP 70). Após a translocação para o núcleo, o complexo receptor-glicocorticóide atua na regulação de genes relacionados às citocinas e à apoptose celular por dois mecanismos: 1) ligação a locais específicos no DNA do núcleo, chamados elementos reguladores dos glicocorticóides; e 2) interação com outros fatores de transcrição, como o fator κ B, um importante regulador dos genes das citocinas. Isso resulta na expressão alterada de genes específicos e na transcrição de mRNA específicos. As proteínas resultantes induzem a resposta aos glicocorticóides, que pode ser inibidora ou estimuladora, dependendo do gene específico e do tecido afetado. Os efeitos negativos na expressão genética contribuem para os efeitos antiinflamatórios e imunossupressores dos glicocorticóides.²

Os receptores de glicocorticóides são semelhantes em muitos tecidos, porém as proteínas sintetizadas em resposta aos glicocorticóides variam amplamente e resultam da expressão de genes específicos em diferentes tipos celulares. Os mecanismos subjacentes a essa regulação específica permanecem desconhecidos.²

Embora os complexos glicocorticóides-receptores e sua regulação subsequente da expressão gênica sejam responsáveis pela maioria dos efeitos dos glicocorticóides, parece existir também um mecanismo não genômico envolvendo respostas hormonais. Vários efeitos foram relatados quase imediatamente após exposição ao corticosteróide, mediados, acredita-se, por receptores ainda não identificados, acoplados às membranas plasmáticas.^{3,4}

Os corticosteróides são agrupados de acordo com a capacidade de retenção de sódio, efeitos no metabolismo dos carboidratos (depósito hepático de glicogênio e gliconeogênese) e potência antiinflamatória⁵ (Quadro 1).

INDICAÇÕES DOS CORTICOSTERÓIDES SISTÊMICOS EM DERMATOLOGIA

As doenças de pele mais comumente tratadas com corticosteróides sistêmicos em altas doses ou por longos períodos são as doenças bolhosas autoimunes, as doenças do tecido conjuntivo (dermatomiosite, lúpus eritematoso sistêmico, doença mista do tecido conjuntivo), vasculites, dermatoses neutrofílicas (pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet), sarcoidose, reação hansênica tipo I, hemangioma capilar, paniculites, urticária/angioedema.

Algumas dermatoses requerem o uso de corticosteróides em altas doses por curto período de tempo, por exemplo: eczema atópico, dermatite de contato, farmacodermia, reações de fotossensibilidade, entre outras.

ESCOLHA DO CORTICOSTERÓIDE

Diversos fatores devem ser considerados antes da prescrição de um corticosteróide, de modo que os benefícios da droga superem os efeitos indesejáveis.

Um corticosteróide com mínimo efeito mineralocorticóide e, portanto, menor retenção de sódio, deve ser preferido.

O uso prolongado da prednisona oral ou droga similar, com meia-vida intermediária e pouca afinidade com o receptor de esteróide, pode minimizar os efeitos colaterais.

Se um paciente não responde à prednisona ou cortisona, a substituição por sua forma biologicamente ativa, prednisolona ou cortisol, deve ser considerada.

Finalmente, a metilprednisolona é usada na forma de pulsoterapia devido à baixa retenção de sódio e alta potência.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E DOSAGENS

Os corticosteróides podem ser administrados pelas vias intralesional, oral, intramuscular e endovenosa.

A administração intralesional do corticosteróide permite acesso direto a um número pequeno de

QUADRO 1: Potência e equivalência dos corticosteróides sistêmicos

| | Equivalência de potência glicocorticóide (mg) | Potência mineralocorticóide | Meia-vida plasmática (minutos) | Duração da ação (horas) |
|---------------------------|---|-----------------------------|--------------------------------|-------------------------|
| Ação rápida | | | | |
| Hidrocortisona | 20 | 0,8 | 90 | 8-12 |
| Cortisona | 25 | 1 | 30 | 8-12 |
| Ação intermediária | | | | |
| Prednisona | 5 | 0,25 | 60 | 24-36 |
| Prednisolona | 5 | 0,25 | 200 | 24-36 |
| Metilprednisolona | 4 | 0 | 180 | 24-36 |
| Triancinolona | 4 | 0 | 300 | 24-36 |
| Ação longa | | | | |
| Dexametasona | 0,75 | 0 | 200 | 36-54 |

Fonte: Katz P.⁵

lesões, sendo o mais utilizado a triancinolona; sua concentração depende da região e do tipo de lesão. Concentrações menores (de dois a 3mg/ml) são utilizadas na face para evitar a atrofia cutânea, enquanto nos quelóides a concentração é maior (até 40mg/ml). A dose mensal da triancinolona não deve exceder 20mg por aplicação, para garantir que não haverá supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

A prednisona é o corticosteróide oral mais prescrito na prática diária. Os corticosteróides são administrados diariamente ou em dias alternados. A dose inicial deve ser administrada diariamente, até obter-se controle da doença, e a dose é variável. Se usado por menos de três ou quatro semanas, pode-se suspender o corticosteróide de uma só vez. O uso de um agente de curta duração, administrado em baixas doses e em dias alternados minimiza os efeitos colaterais. Como o pico de cortisol é ao redor das 8h, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é menos suprimido com essa dose matinal. Os baixos níveis de corticosteróides à noite possibilitam a secreção normal de ACTH. Baixas doses de prednisona (2,5 a 5mg) ao deitar são utilizadas para maximizar a supressão adrenal nos casos de acne ou hirsutismo de origem adrenal.

O corticosteróide por via intramuscular é útil nos casos de reações alérgicas graves, como erupções medicamentosas, urticária, dermatites de contato, entre outras. A administração por essa via tem mais efeitos colaterais devido a variações na absorção da droga e impossibilidade de controle da dose diária. Há também maior risco de supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-supra-renal e ocorrência de miopatias.

Os corticosteróides intravenosos são usados em duas situações. Uma é para sua suplementação em pacientes que já apresentam supressão adrenal crônica decorrente de seu uso diário e que são submetidos a situações de estresse agudo, como cirur-

gias. A outra é em forma de pulsoterapia, para pacientes com algumas doenças crônicas de evolução grave – como pioderma gangrenoso, penfigóide bolhoso ou pênfigo vulgar, lúpus eritematoso sistêmico ou dermatomiosite –, com a finalidade de se obter rápido controle da doença e diminuir a necessidade de terapia esteróide oral prolongada e em altas doses.⁶ Nesses casos, a metilprednisolona é utilizada em dose variável de 500mg a 1g/dia devido a sua alta potência e mínima retenção de sódio. Possíveis efeitos adversos incluem hipotensão, hipertensão, hiperglicemia, distúrbios eletrolíticos e psicose aguda. Raramente podem ocorrer efeitos colaterais graves associados à administração intravenosa, como reações anafiláticas, convulsões, arritmias e morte súbita. As administrações lentas no período de duas a três horas minimizam muitos dos efeitos colaterais, bem como, aliás, a verificação freqüente dos sinais vitais.

É importante que os pacientes sejam hospitalizados para receber pulsoterapia e monitorar os eletrólitos séricos antes e depois da mesma, principalmente em pacientes que fazem uso de diuréticos.

EFEITOS COLATERAIS DOS CORTICOSTERÓIDES SISTÊMICOS

O uso dos corticosteróides em altas doses, por longos períodos de tempo ou repetidamente (mesmo que por poucos dias) pode levar a complicações com maior freqüência.

Os efeitos colaterais de uma mesma dose de corticosteróide são heterogêneos entre os indivíduos de uma população; os motivos para essa heterogeneidade são, provavelmente, decorrentes de diferenças em sua ligação específica com receptores celulares e/ou em sua farmacocinética, a qual pode ser influenciada por fatores como genética, idade, sexo e doenças de base (hepatopatias, nefropatias). Além disso, o

uso concomitante de outras drogas pode interferir nos níveis séricos de corticosteróides; por exemplo, o cetoconazol e a eritromicina aumentam sua concentração sérica e sua ação por inibição do metabolismo hepático (citocromo P 450), enquanto os anticonvulsivantes e a rifampicina diminuem sua concentração e ação por indução das enzimas hepáticas. Outras drogas como antiácidos, anti-histamínicos H2 (cimetidina) e inibidores da bomba de prótons podem prejudicar a absorção dos corticosteróides orais.^{7,8}

Efeitos no metabolismo intermediário

Os glicocorticóides aumentam a gliconeogênese hepática ao estimular as enzimas gliconeogênicas (fosfoenolpiruvato carboxinase e glicose-6-fosfatase). Aumentam a resposta hepática ao hormônio gliconeogênico (glucagon) e também aumentam a liberação de substratos para a gliconeogênese a partir dos tecidos periféricos, principalmente músculos.²

Os glicocorticóides também alteram o metabolismo dos carboidratos ao inibir a captação periférica de glicose no músculo e no tecido adiposo. Esse efeito e os demais já descritos podem resultar em aumento da secreção de insulina em estados de excesso crônico de glicocorticóides.²

No tecido adiposo, o efeito predominante consiste em aumento da lipólise, com liberação de glicérol e ácidos graxos livres.^{2,9} Apesar de os glicocorticóides serem lipolíticos, quando em excesso, levam classicamente ao aumento da deposição de gordura, o que pode ser explicado por maior apetite, provocado pela presença de níveis elevados desses esteróides e pelos efeitos lipogênicos da hiperinsulinemia que ocorre nessa situação. O motivo da deposição e da distribuição anormais de gordura nos estados de excesso de cortisol é desconhecido. Uma hipótese para a redistribuição de gordura é que os adipócitos do tronco e os periféricos diferem quanto à sensibilidade à insulina e aos efeitos lipolíticos dos glicocorticóides; os adipócitos do tronco respondem predominantemente aos elevados níveis de insulina resultantes da hiperglicemia induzida pelos corticosteróides, enquanto os adipócitos periféricos são mais sensíveis a seus efeitos lipolíticos. Portanto, a variabilidade dos tecidos em responder à ação dos glicocorticóides (catabólica) e da insulina (anabólica) deve ser a causa da heterogeneidade da gordura corporal.¹⁰ Classicamente há maior deposição de gordura na face, região cervical, tronco e abdômen.⁹

O hipercortisolismo pode levar ao aumento dos níveis séricos de colesterol e triglicérides decorrente da elevação das lipoproteínas de baixa intensidade (VLDL e LDL).¹¹

A síntese protéica corporal está reduzida em pacientes que tomam corticosteróides por longo

período, devido à ação desses fármacos sobre a expressão do DNA e RNA celular.^{12,13}

Finalmente, os glicocorticóides agravam os fatores relacionados à aterosclerose, incluindo hipertensão arterial, resistência à insulina, intolerância à glicose, hiperlipidemia e obesidade centrípeta. Pacientes com doença de Cushing sem tratamento têm taxa de mortalidade quatro vezes maior por complicações vasculares, como doença coronariana, insuficiência cardíaca e infarto do miocárdio.¹⁴ Os fatores de risco para aterosclerose persistem até pelo menos cinco anos após a normalização do cortisol sérico na doença de Cushing, da mesma forma que em pacientes tratados com corticosteróides por longos períodos.

Efeitos no balanço hidroeletrólítico

1. Cálcio

O metabolismo do cálcio sofre ação dos corticosteróides em diferentes localizações, como intestino, rins e unidade de remodelação óssea.

No intestino, há diminuição da absorção do cálcio por inibição do transporte ativo transcelular, que pode ser explicada pela diminuição da síntese de proteínas ligadoras de cálcio, diminuição da produção de cálcio pela mitocôndria, e outros.¹⁵

Há aumento da excreção urinária de cálcio, devido à redução de sua reabsorção tubular renal.^{16,17} Essa ação é devida à maior carga filtrada de cálcio (por aumento da reabsorção óssea ou ao efeito vasodilatador dos corticosteróides, levando ao aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular) ou à redução das proteínas ligadoras de cálcio, dependente de vitamina D, presentes nas células tubulares.¹⁸ Esse efeito renal associado ao intestinal induz ao hiperparatireoidismo secundário.

Em relação à unidade de remodelação óssea, existe aumento da reabsorção devido ao hiperparatireoidismo secundário¹⁹ e, também, um efeito estimulante dos glicocorticóides sobre a função e a produção (transitória) de osteoclastos;^{20,21} a formação óssea sofre redução de 30% em cada ciclo.²²

Existe ainda um efeito indireto do corticosteróide no metabolismo ósseo devido a sua ação no eixo hipotalâmico-hipofisário-supra-renal. Os hormônios sexuais são potentes reguladores de remodelação óssea; uma vez que os corticosteróides bloqueiam, na hipófise, a resposta do hormônio luteinizante (LH) ao hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) e, também, do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ao hormônio liberador de corticotropina (CRH), ocorre diminuição da produção de estrógenos ou testosterona gonadal e andrógenos adrenais (importante em mulheres menopausadas e tratadas com corticosteróides, quando os níveis estrogênicos dependem da conversão de androstenediona no tecido adiposo).^{23,24}

A osteoporose é mais freqüente em indivíduos que tomam doses superiores a 7,5mg de prednisona/dia por período superior a três meses ou outros corticosteróides em doses equivalentes.²⁵

A osteoporose ocorre em aproximadamente 40% dos indivíduos tratados com corticosteróide por longos períodos; é mais comum em crianças, adolescentes e mulheres menopausadas.²⁶ A perda óssea ocorre mais rapidamente nos primeiros seis meses do uso do corticosteróide, mas persiste após esse período, em taxa que varia de três a 10% ao ano.^{26, 27} Pode ser reversível após interrupção do corticosteróide, principalmente em jovens.²⁸

As alterações mais precoces são observadas na coluna lombar e nas costelas; o risco de fratura pode ser avaliado pela densitometria óssea, preferencialmente realizada antes do início da corticoterapia (da coluna lombar em menores de 60 anos e de fêmur em maiores de 60 anos).²⁹ Aproximadamente um terço dos pacientes apresentam evidência de fratura vertebral após período de cinco a 10 anos de tratamento com corticosteróide, sendo essa proporção maior nas mulheres menopausadas.³⁰

2. Sódio e potássio

Há aumento da excreção de sal e água em vigência do uso de corticosteróides, devido a seus efeitos na produção do peptídeo atrial natriurético e no fluxo glomerular renal. Por exemplo, a dexametasona, um esteróide com ação predominantemente glicocorticóide, produz natriurese intensa, em contraste com os outros corticosteróides, que são retentores de sal (ação mineralocorticóide).³¹

Em relação ao potássio, observa-se hipocalcemia, decorrente da ação mineralocorticóide e da perda urinária por aumento do fluxo renal.

Efeitos no tecido conjuntivo

Os corticosteróides em excesso inibem os fibroblastos, levando à perda de colágeno e tecido conjuntivo e, assim, provocam adelgaçamento da pele, púrpuras, equimoses, formação de estrias e distúrbios de cicatrização.²

Efeitos na pressão arterial sangüínea

Os glicocorticóides aumentam a sensibilidade da musculatura lisa vascular a substâncias como as catecolaminas e a angiotensina II; há também diminuição da dilatação endotelial mediada pelo óxido nítrico.³²

A hipertensão arterial ocorre em percentual que varia de 15 a 20% dos indivíduos em uso crônico de corticosteróides, devido à retenção salina e ao aumento da reatividade vascular.

Necrose avascular

A necrose avascular manifesta-se clinicamente por dor e limitação do movimento em uma ou mais articulações. Há hipertensão dentro do osso, levando à isquemia e necrose, provavelmente por hipertrofia dos lipócitos locais.³³ Além disso, os corticosteróides induzem à apoptose dos osteoblastos, contribuindo para a necrose avascular. Vários pacientes ainda apresentam trombofilia ou hipofibrinólise, o que resulta na oclusão trombótica do retorno venoso do osso, diminuição da perfusão arterial e infarto subsequente.³⁴

Alterações imunológicas gerais de imunossupressão

1. Tuberculose: os corticosteróides alteram as reações de hipersensibilidade tardia pela inibição dos linfócitos e monócitos. Doses mínimas diárias de 15mg de prednisona suprimem a resposta ao teste tuberculínico (PPD), que deve ser realizado antes de iniciar o uso do corticosteróide, bem como, aliás, contagem de células CD4 e radiografia de tórax.

Está bem documentada a associação da tuberculose com o uso de corticosteróides em doses imunossupressoras (iguais ou superiores a 2mg/kg/dia); com doses baixas de corticosteróides, a incidência aumentada de infecções estaria mais relacionada quando esse uso é associado ao de outras drogas (metotrexate, por exemplo).³⁵

As características dos casos de tuberculose associados à imunossupressão descritas nos países desenvolvidos (aproximadamente 40% dos casos com a forma extrapulmonar), provavelmente não se aplicam ao Brasil, onde existe alta prevalência de indivíduos bacilíferos, sendo a reinfeção exógena aspecto marcante, enquanto formas de reativação endógena (portanto com maior possibilidade de manifestação extrapulmonar) predominam em países com baixa prevalência da doença.

A quimioprofilaxia reduz o risco de adoecimento a partir de reativação endógena do bacilo e está indicada para pacientes que necessitem de uso de qualquer terapia imunossupressora, que sejam assintomáticos para tuberculose, mas que apresentem:

- PPD reator forte (maior ou igual a 5mm) independente de radiografia de tórax (normal ou com seqüela de tuberculose);

- PPD não reator (menor que 5mm), porém com passado de tuberculose, quimioprofilaxia prévia ou radiografia de tórax compatível com sinais de seqüela.³⁶

2. Strongiloidíase: doença parasitária causada pelo *Strongyloides stercoralis*, nematóide de localização preferencial no duodeno e jejuno proximal, capaz de disseminar para os intestinos delgado e grosso, bem como para outros órgãos, sendo potencialmente letal principalmente nos indivíduos

imunossuprimidos. É um geo-helminto com ciclo pulmonar, adquirindo-se, em geral, pela penetração das larvas infectantes através da pele dos pés. As manifestações clínicas são variáveis, desde casos assintomáticos até formas graves e fatais. Os sintomas mais comuns são os digestivos (diarréia ou disenteria crônica). As complicações são frequentes nas formas generalizadas.³⁷ Uma vez que a infecção por *Strongyloides stercoralis* pode permanecer assintomática por décadas após a exposição, é importante lembrar que uma alteração no estado imunológico pode transformar uma infecção previamente assintomática em infecção disseminada. Portanto, deve-se descartar a presença de infecção por *Strongyloides stercoralis* nos pacientes em programação de corticoterapia sistêmica prolongada e, quando diagnosticada, deve ser prontamente tratada.³⁸ O diagnóstico parasitológico baseado no exame de fezes é mais difícil nos casos de infecções crônicas ou leves pelo *Strongyloides*, sendo necessário examinar repetidamente as amostras fecais para um diagnóstico correto. Além disso, o resultado negativo não indica de modo inequívoco a ausência de infecção (teste com sensibilidade baixa). A coleta deve ser realizada em dias alternados (total de três amostras); os métodos de Baermann e Rugai são os mais utilizados e baseiam-se no termotropismo e hidrotropismo das larvas do parasita. Esses métodos caracterizam-se pela simplicidade e rapidez de execução, dando resposta em uma ou duas horas, e sua eficiência decorre do uso de volumes relativamente grandes de material fecal, colocado sobre uma tela forrada de gaze e em contato com água.

A eosinofilia é achado freqüente na infecção por *Strongyloides*, mas sua ausência não afasta essa possibilidade. Além disso, em pacientes imunossuprimidos essa alteração laboratorial pode estar ausente.³⁸

Recentemente, vários testes sorológicos (Elisa) foram desenvolvidos para complementar os exames parasitológicos. Entretanto, nas populações com alta prevalência da parasitose, como no Brasil, a especificidade desse método é baixa, não sendo ele utilizado rotineiramente para diagnóstico.³⁹

A coprocultura é menos utilizada, mas útil para o diagnóstico. O método mais sensível é a cultura em placa de Agar; um estudo sobre a prevalência da infecção por *Strongyloides stercoralis* no Brasil pelo método de cultura das fezes demonstrou a eficácia do diagnóstico pela cultura em placa de Agar em 93,9% dos casos da infecção.⁴⁰

Outro estudo realizado em pacientes HIV-positivos concluiu que o método da placa de Agar é o mais eficiente para a detecção de larvas de

Strongyloides stercoralis e que essa técnica deve ser a de escolha, especialmente nos indivíduos imunodeprimidos.⁴¹

Efeitos em outros sistemas

Gastrointestinais: a corticoterapia prolongada induz a aumento na produção de ácido clorídrico pela mucosa gástrica, porém não existe aumento na incidência de úlceras pépticas, exceto nos indivíduos em uso concomitante de antiinflamatórios não hormonais ou com antecedente de dispepsia.⁴²

Oculares: a pressão intraocular pode apresentar elevação em pacientes susceptíveis, em decorrência de alteração na drenagem trabecular do humor aquoso. A longo prazo e em altas doses, pode ocorrer a ligação covalente dos esteróides às proteínas do cristalino, induzindo a formação de catarata.⁴³⁻⁴⁵

Neurológicos: inicialmente os corticosteróides em excesso causam euforia. Com a exposição prolongada, há uma variedade de anormalidades psicológicas, incluindo irritabilidade, labilidade emocional e depressão. Muitos pacientes apresentam comprometimento das funções cognitivas, principalmente da memória e concentração. O comportamento hipercinético ou maníaco é menos comum; ocorre psicose em alguns pacientes.²

Endocrinológicos: os corticosteróides suprimem o eixo tireoideano, provavelmente pela ação direta na secreção do hormônio tireoestimulante (TSH). Além disso, eles inibem a atividade da 5' desidrodase deiodinase, mediando a conversão da tiroxina para triiodotironina ativa. Os glicocorticóides também agem centralmente ao inibir a resposta dos hormônios FSH e LH ao hormônio liberador de gonadotropinas (GnHR), podendo causar amenorréia.²

Supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal

Os glicocorticóides suprimem a secreção de CRH e de ACTH (*feedback* negativo). A supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal (HHSR) pode ocorrer com doses de prednisona superiores a 5mg/dia. No entanto, é difícil prever o desenvolvimento ou o grau de supressão em qualquer indivíduo. Pode-se considerar a ocorrência de supressão clinicamente significativa do eixo HHSR em pacientes que receberam corticosteróides em doses equivalentes a 10-20mg de prednisona/dia, durante três semanas ou mais.⁴⁶

A supressão do eixo HHSR pode levar à síndrome de Addison, cujos sintomas são: fraqueza, náusea, astenia, febre, hipotensão ortostática, hipoglicemia e perda de peso. □

REFERÊNCIAS

1. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:39-45.
2. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS. *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p.303-4.
3. Iwasaki Y, Aoki Y, Katahira M, Oiso Y, Saito H. Non-genomic mechanisms of glucocorticoid inhibition of adrenocorticotropin secretion: possible involvement of GTP-binding protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;235:295-9.
4. Christ M, Haseroth K, Falkenstein E, Wehling M. Nongenomic steroid actions: fact or fancy? *Vitam Horm.* 1999;57:325-73.
5. Katz P. Glucocorticosteroids in relation to inflammatory disease. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil textbook of medicine*. 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.152-5.
6. Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin.* 2000;18:437-46.
7. Brien TG. Human corticosteroid binding globulin. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981;21:541-8.
8. Gustavson LE, Benet LZ. Pharmacokinetics of natural and synthetic glucocorticoids. In: Anderson DC, Winter JSD. *The adrenal cortex*. London: Butterworths; 1985. p.235-79.
9. Fain JN. Inhibition of glucose transport in fat cells and activation of lipolysis by glucocorticoids. In: Baxter JD, Rousseau GG. *Glucocorticoid hormone action*. New York: Springer-Verlag; 1979. p. 7.
10. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect "Cushing's disease of the momentum"? *Lancet.* 1997;349:1210-3.
11. Taskinen M-R, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:619.
12. Baxter JD. Mechanisms of glucocorticoid inhibition of growth. *Kidney Int.* 1978;14:330.
13. Loeb JN. Corticosteroids and growth. *N Engl J Med.* 1976;295:547.
14. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40:479.
15. Lukert BP, Raisz LR. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352-64.
16. Hahn TJ, Halstead LR, Strates B, Imbimbo B, Baram DT. Comparison of subacute effects of oxazacort and prednisolone on mineral metabolism in man. *Calcif Tissue Int.* 1980;30:109-15.
17. Reid IR, Ibbertson HK. Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid treated asthmatics. *Horm Res.* 1987;27:200-4.
18. Delorme AC, Danan JL, Mathieu H. Biochemical evidence for the presence of two vitamin D dependent calcium-binding proteins in mouse kidney. *J Biol Chem.* 1993;258:1878-84.
19. Meunier PJ, Bressot C. Endocrine influences on bone cells and bone remodeling evaluated by clinical histomorphometry. In: Parsons JA, editor. *Endocrinology of calcium metabolism*. New York: Raven Press; 1982. p.445-65.
20. Reid IR, Katz JM, Ibbertson HK, Gray DH. The effects of hydrocortisone, parathyroid hormone, and the bisphosphonate, APD, on bone resorption in neonatal mouse calvaria. *Calcif Tissue Int.* 1986;38:38-43.
21. Gronowicz G, McCarthy MB, Woodiel F, Raisz LG. Effects of corticosterone and parathyroid hormone on formation and reabsorption in cultured fetal rat parietal bones [abstract] *Am Soc Bone Min Res.* 1988;3(Suppl 1):S5-114.
22. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1983;35:410-7.
23. Sarakura M, Takebe K, Nakagowa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40:774-9.
24. Crilly RG, Cawood M, Marshall DH, Nordin BEC. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid treated post menopausal women. *J R Soc Med.* 1978;71:733-6.
25. Godschalk MF, Downs RW. Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin unhealthy young men. *J Bone Miner Res.* 1988;3:113.
26. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 1990;112:352.
27. Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med.* 1990;150:2545.
28. Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Respir J.* 1993;6:116.
29. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:176-8.
30. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1997;337:382-7.
31. Gardner DG, Hane S, Trachewsky D, Schenk D, Baxter JD. Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 1986;139:1047.
32. Grunfeld JP, Eloy L. Glucocorticoids modulate vascular reactivity in the rat. *Hypertension.* 1987;10:608-18.
33. Solomon L. Idiopathic necrosis of the femoral head: pathogenesis and treatment. *Can J Surg.* 1981;24:573.
34. Glueck CJ, Freiberg R, Tracy T, Stroop D, Wang P. Thrombophilia and hipofibrinolysis: pathophysiological of osteonecrosis. *Clin Orthop.* 1997;334:43-56.
35. Mangini C, Melo FAF. Artrite reumatóide, terapia imunossupressora e tuberculose. *Rev Bras Reumatol.* 2003;43:11-15.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de Pneumologia Sanitária. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro de

- Tuberculose. J Bras Pneumol. 2004;30:81-3.
37. Fernandes RTA, Fernandes FO. Estrongiloidíase. Cell Commun Signal. 1986;8:49-54.
 38. Goldman L, Ausiello D. Cecil textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. p.2116-7.
 39. Sato Y, Kobayashi J, Shiroma Y. Serodiagnosis of strongyloidiasis: the application and significance. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1995;37:35-41.
 40. Kobayashi J, Hasegawa H, Soares EC, Toma H, Dacal AR, Brito MC, et al. Studies on prevalence of Strongyloides infection in Holambra and Maceio, Brazil, by the agar plate faecal culture method. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1996;38:279-84.
 41. Blatt JM, Cantos GA. Evaluation of techniques for the diagnosis of Strongyloides stercoralis in human immunodeficiency virus (HIV) positive and HIV negative individuals in the city of Itajaí, Brazil. Braz J Infect Dis. 2003;7:402-8.
 42. Messer J, Sacks HS. Association of adrenocorticosteroids therapy and ulcer disease. N Engl J Med. 1983;309:21-4.
 43. Polansky JR, Weinreb RM. Anti-inflammatory agents: steroids as anti-inflammatory agents. In: Sears ML. Handbook of experimental pharmacology. New York: Springer-Verlag; 1984. p.459.
 44. Manabe S, Bucala R, Cerami A. Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. J Clin Invest. 1984;74:1803.
 45. Reggiani V, Porro AM, Alonso CR, Dias A, Almeida FA. Catarata subcapsular posterior em pacientes com pênfigo e penfigóide tratados com corticoterapia oral. An Bras Dermatol. 2004; 79:539-45.
 46. Christy NP. Corticosteroid withdrawal. In: Bardin CW (ed). Current Therapy in endocrinology and metabolism. 3th ed. New York: Bc Decker; 1988. p.113-20.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Thais Helena Proença de Freitas
Rua dos Morás, 782, ap. 62 – Vila Madalena
05434 020 São Paulo SP
Telefone/Fax: (11) 3032-4633
E-mail: thais_proenca@hotmail.com

Como citar este artigo: Proença de Freitas TH, Souza DAF. Corticosteróides sistêmicos na prática dermatológica. Parte I – Principais efeitos adversos. An Bras Dermatol. 2007;82(1):63-70.