Anti-inflamatórios (Esteroides)

Soraia K P Costa
ICB-I, Sala 326 – scosta@icb.usp.br

Para compreender a farmacologia dos anti-inflamatórios esteroides (AIES), deve-se conhecer:

1. Principais mediadores inflamatórios (autacoides, citocinas, prostanoides);
2. Ações farmacológicas dos anti-inflamatórios ESTERÓIDES (AIES):

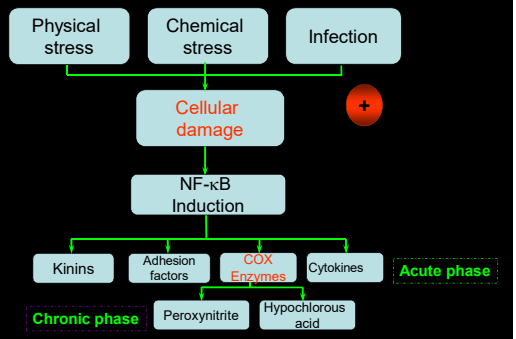
-mecanismos de ação,

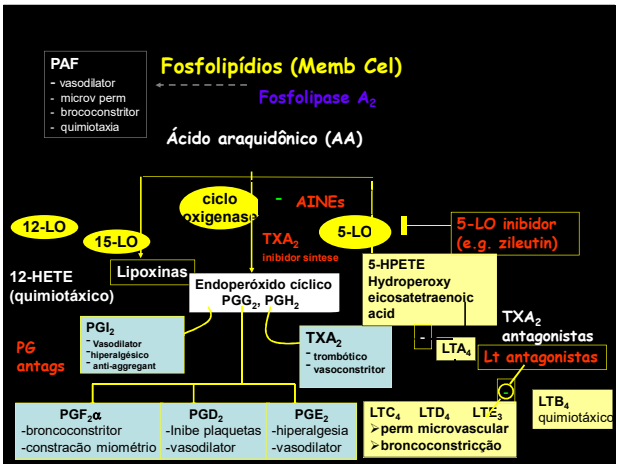
-farmacocinética,

- usos terapêuticos, efeitos adversos

-Restrições - Possíveis interações materno-fetal

Introdução: processo inflamatório





Mediadores da inflamação e da resposta alérgica

- Aminas vasoativas plasmáticas
- Radicais livres derivados do oxigênio
- Proteases
- Citocinas

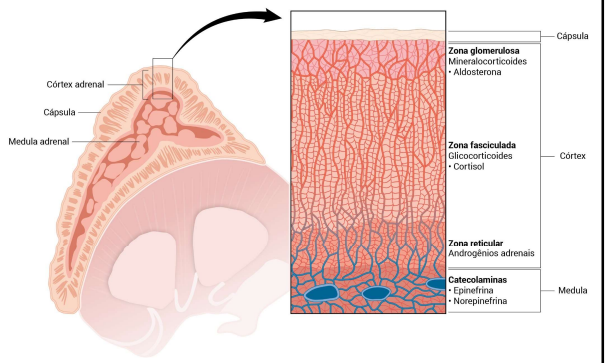
Células

- Neutrófilos
- Mastócitos (histamina)
- Plaquetas
- Eosinófilos
- Monócitos
- Linfócitos

Anti Inflamatórios Esteróides (AIEs)

"Os corticosteróides (adrenocorticóides) são hormônios esteroides naturalmente produzidos a partir do colesterol, pelo homem, no córtex da adrenal (ou comumente sintetizados) e cuja importância no controle de processos inflamatório crônico e dor é incontestável."...

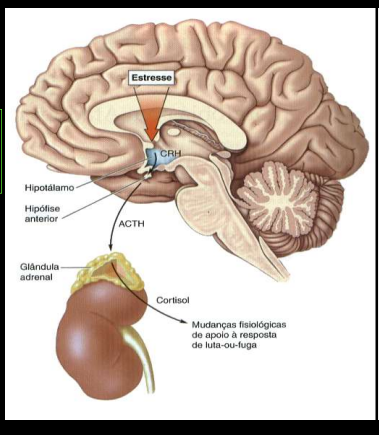
Glândula Suprarenal



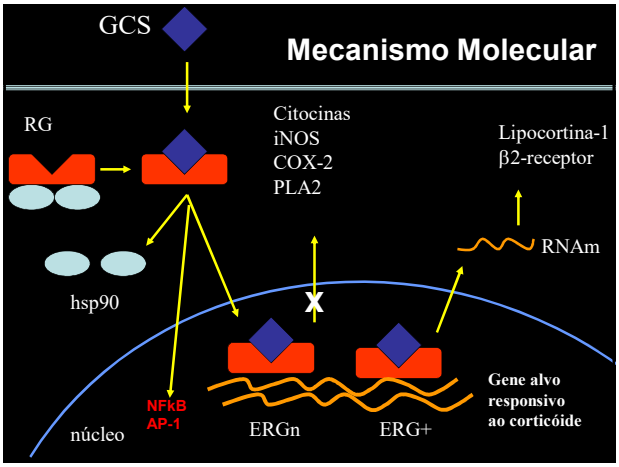
http://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/7394/hipertensao_adrenal.htm

Síntese/Liberação Hormônios Córtex

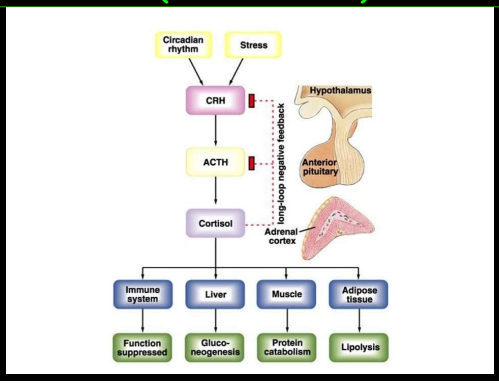
Corticotropina (ACTH)



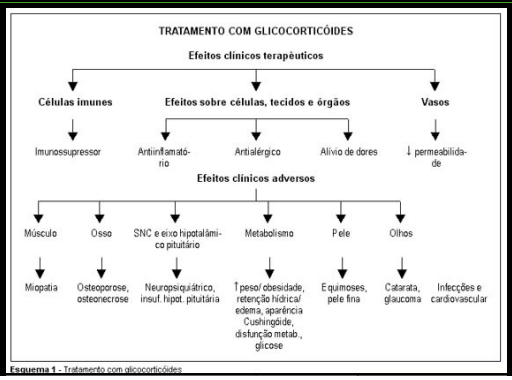
Mecanismo Molecular



Ações - Glicocorticoides (Metabolismo)



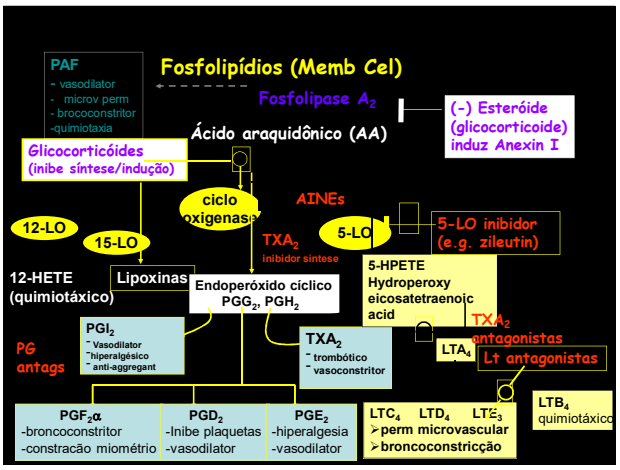
Ações – Glicocorticoides (Anti-inflamatória)



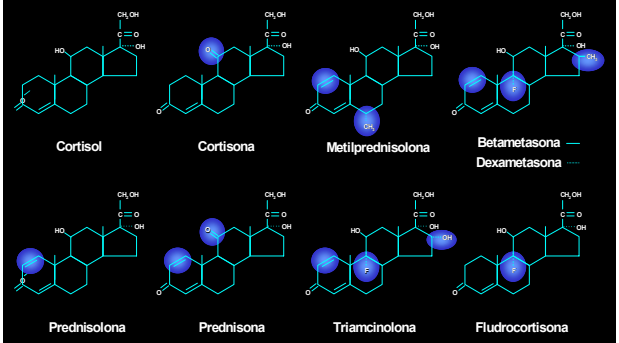
Esquema 1 - Tratamento com glicocorticóides

Mecanismo da Ação Antiinflamatória CORTICOSTERÓIDES

- Supressão dos sinais flogísticos: dor, calor, rubor, edema e perda de função
- Bloqueio da via de metabolismo do ácido araquidônico, por inibição (indireta) da fosfolipase A_2 (passo inícial da cadeia): inibição da liberação de todos os mediadores químicos derivados do AA (Lts, PGs)
- Assim como os AINEs, também inibem a COX



Estrutura Molecular - CORTICOSTERÓIDES



Corticosteroides Naturais e Sintéticos Mais Usados - Farmacocinética

Absorção:
- V.O. (bem absorvido no TGI).
- > 90% liga-se proteínas plasmáticas (globulina – albumina)
- *Metabolismo hepático (enzimas oxidantes), excreção renal

Fármaco	Bd oral (%)	Cmax (µg/l)*	tmax (h)	Vd (l/kg)	Unión proteica (%)	t½ (h)	Excreción urinaria (%)**
Betametasona	90	80-115 (6)	1.5-2	1.2	64	6	5
Deflazacort	> 80	132 (36)	2	1.5	40	2	18
Dexametasona	86	100-170 (12)	2	2	66-70	3-5	30-40
Hidrocortisona	26-96*	300 (20)	1	0.5	90[a]	1-2	1
Metilprednisona	80-99	300 (70)	1-2	1.5	77	2-3	1
Prednisolona	82	460 (50)	1.5	0.6	95	3	15-26
Prednisona	80*	70 y 200 (50)**	2.5**	0.9**	75 y 95**	3.5	15**
Triamcinolona	23*	10-20 (4)	1-2[b]	1.5	< 50	2-5	15

* ½ vida maior em indivíduos com disfunção hepática

Classificação com base na potência

Fármaco	Potência	Dose diária*	Ret. Na^+
Hidrocortisona (*Berlison*)	1	50–100	1
Prednisona (*Meticorten*)	3,5	10–20	0,8
Metilprednisolona (*Depo-Medrol*)	4	10–20	0,8
Deflazacort (*Calcort*)	3,3	6–90	–
Triamcinolona (*Omcilon*)	5	5–20	0
Parametasona (*Munocort*)	10	4–6	0
Betametasona (*Celestone*)	25	0,6–3	0
Dexametasona (*Decadron*)	30	0,7–3	0

efeitos são baseados na duração da supressão do ACTH adm (dose) única do composto - (*) em mg

Corticosteroides Naturais e Sintéticos Farmacocinética (Vias de Administração)

- **Oral**
- **Intra-muscular**
- **Endovenosa**
- **Intra-articular**
- **Conjuntival**
- **Nasal**
- **Percutânea**
- **Aerosol**

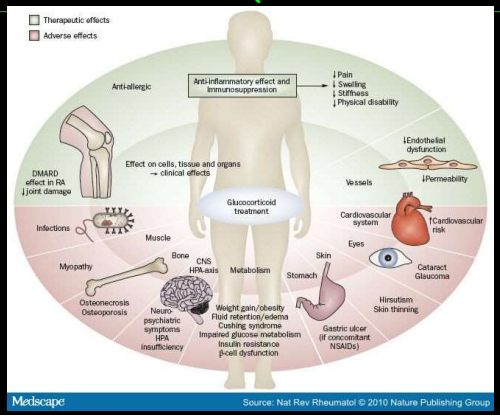
- Uso tópico: eficazes e não determinam efeitos sistêmicos adversos graves, se adm. em doses terapêuticas em tempo curto. (Ex.: Trianolona)

Glicocorticoides (Usos Terapêuticos)

➢ ALÍVIO DOS SINTOMAS/SINAIS INFLAMATÓRIOS

- Doenças respiratórias alérgicas ou não (asma, rinite)
- Doenças articulares (Artrite reumatóide, osteoartrite, espondilite)
- Doenças de pele

Glicocorticoides (Efeitos Adversos)



Glicocorticoides (Toxicidade)

- Síndrome de Cushing

Corcova de búfalo
Hipertensão
Enfraquecimento da pele
Braços e pernas finas



Osteoporose
Hiperglicemia
Aumento do apetite
Mais infecções (imunodeprimido)
obesidade

Lembretes úteis na terapia sistêmica com corticóides

✓**Posologia**

Dose ideal

Dose única diária, pela manhã

✓ **Se tratamento tiver que ser > 7 dias...**

✓ **Desmame?**

Alertas

Diarréia não explicada
Infecção bacteriana ativa
Infecção fúngica sistêmica
Vacinação com vírus vivos

Glicocorticoides e Binômio Materno-Fetal





National Guidelines for Monitoring and Treating Asthma During Pregnancy

- Monthly evaluation of asthma history and pulmonary function
- Albuterol is preferred SABA
- ICSs are preferred controller treatment
  - Budesonide has most established safety profile
  - Cromolyn, LTRAs, and LABAs may be alternatives but have lower efficacy (cromolyn) or less safety data available (LTRAs, LABAs)
  - LABA should not be used as monotherapy
- Comorbid allergic rhinitis can be managed with intranasal corticosteroids, LTRAs, loratadine, or cetirizine

NHLBI and NAEPP. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. August 28, 2007. http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf. Accessed August 30, 2007.

❖ Terapia corticosteróide durante a gravidez. Não existem registros na literatura de síndrome de abstinência no feto. Os poucos casos são considerados como exceção;

❖ Registrou-se fissura palatina em fetos de animais que ingeriram cronicamente a cortisona; porém, na espécie humana, tal fato não está definido.



Tabela 2 - Principais características das 463 gestantes incluídas segundo o uso ou não de corticosteróide antenatal.

	Uso adequado corticosteróide	Uso inadequado de corticosteróide	Sem corticosteróide	p
Número	159 (34,3%)	123 (26,6%)	181 (39,1%)	
Idade (anos)	27,3 ± 7,1	27,4 ± 7,3	26,1 ± 6,7	0,17*
Gestações anteriores	2,8 ± 2,5[a]	2,4 ± 1,9	2,21 ± 2,02[b]	0,03*
Filhos vivos	1,3 ± 1,8	1,19 ± 1,31	1,22 ± 1,62	0,78*
Consultas de pré-natal	3,7 ± 2,6[b]	4,84 ± 3,4[a]	2,41 ± 2,64[c]	<0,01*
Diabetes materno	6 (3,8%)	8 (6,5%)	4 (2,2%)	0,18#
Infecção materna	41 (25,8%)	38 (30,9%)	44 (24,3%)	0,34#
Bolsa rota > 18 h	32 (20,1%)	25 (20,3%)	35 (19,3%)	0,99#
Hipertensão	74 (46,6%)	35 (28,4%)	37 (20,4%)	<0,01#
Uso de tocolíticos	40 (25,1%)	38 (30,9%)	9 (4,9%)	<0,01#

*ANOVA a>b>c (p<0,05). #χ^2 (%) Relativo ao total no estrato.
Letras-índice não coincidentes indicam diferenças estatisticamente significativas.

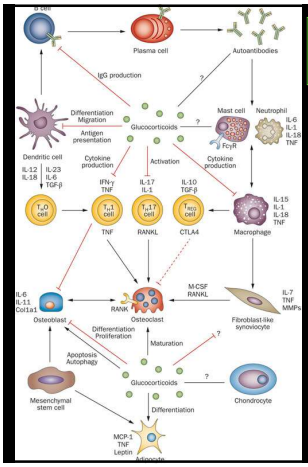
❖ **OS GLICOCORTICÓIDES SÃO OS ANTIINFLAMATÓRIOS MAIS EFICAZES DISPONÍVEIS, SUPLANTANDO OS AINEs QUANTO AO BLOQUEIO DO EDEMA.**

❖ **A TERAPIA COM CORTICOSTERÓIDES É RESERVADA PARA CASOS DE COMPROVADA EFICÁCIA OU EM CASOS DE FALHA TERAPÊUTICA COM AGENTES MAIS INÓCUOS.**

Ações – Glicocorticoides (Resistência ao Estresse)



Ações – Glicocorticoides (Células Sanguíneas)



Nature Reviews Rheumatology 8, 645-655, 2012)

Can corticosteroids be beaten in future asthma therapy? (Amon et al., 2006)

- ...With the exception of leukotriene receptor antagonists and some monoclonal antibodies, no new developments have been introduced into asthma therapy during the last decade.
- ..The most promising approach is still to find drugs like corticosteroids with multiple functions. However, there is no evidence at the very moment that corticosteroids can be beaten in the next ten years.
- Therefore, our task is to improve the corticosteroids and make therapy with them even safer. 24