

Resenha - AIES

Soraia Costa

Os corticosteróides, ou simplesmente corticóides, são hormônios esteroides naturalmente produzidos a partir do colesterol pelo homem no córtex da adrenal ou sintetizados, e cuja importância no controle de processos inflamatório crônico e dor associada é incontestável, além de outras aplicações terapêuticas relevantes, onde não existem evidências no momento de fármaco superior ao corticosteroide.

Vide esquema de síntese

Mediante um estímulo físico, químico ou biológico (infecioso) capaz de causar lesão celular, inicia-se o processo inflamatório. A lesão celular culmina na ativação de fatores de transcrição que controlam a expressão de vários mediadores inflamatórios. Dentre os demais mediadores inflamatórios estão os eicosanóides lipídicos, principais alvos de drogas, enzimas digestivas, citocinas e fatores de adesão celular.

A inflamação divide-se em aguda e crônica. A fase aguda é caracterizada pela geração de mediadores inflamatórios regulados por NFkB e outros fatores de transcrição. Nesta fase, uma quantidade moderada de mediadores são formados/liberados. Na segunda fase, a inflamação crônica ocorre e perdura após anos (ou nunca cessa) de lesão oxidativa em vasos e tecidos. A inflamação crônica parece estar envolvida em estados patológicos, como a aterosclerose e câncer.

Assim, vários mediadores são formados, incluindo os mediadores lipídicos liberados da cascata do AA. Os glicocorticóides possuem a capacidade de inibir duas enzimas importantes: anexinas/lipocortinas e co

Glicocorticóides induzem a produção de anexinas (lipocortinas), que em seguida inibem a síntese de FLA2, a enzima que atua liberando o fosfolípido de membrana.

A secreção dos hormônios das zonas intermediárias e interna e, em alguma extensão da zona externa, é regulada pela corticotropina (ACTH) hipofisária, o hormônio adrenocorticotrópico, que é liberado ao resposta

ao hormônio liberador de corticotropina (CRH), localizado no hipótalamo em condições de estresse. Os glicocorticoides servem de retroalimentação negativa (inibitória) de ACTH e CRH.

Os hormônios do córtex adrenal (e seus similares sintéticos) são amplamente utilizados no tratamento de reposição e da terapia de várias doenças inflamatórias (ex.: asma, artrite reumatóide, reações alérgicas e algumas neoplasias).

De interesse neste capítulo, a zona fasciculada (intermediária) sintetiza os glicocorticoides, cuja secreção é controlada pelo hormônio corticotropina (ACTH), que via interação com seu receptor (!!), resulta na ativação de proteínas quinases A (PKA), capazes de ativar a enzima ester colesterol. Esta, por sua vez, hidrolisa o colesterol esterificado no citoplasma e o disponibiliza na mitocôndria, onde será convertido em pregnenolona, produto intermediário do cortisol e da corticosterona (Figura x). Na zona glomerulosa, o produto final da pregnenolona é o mineralocorticoide aldosterona.

O controle da biossíntese e regulação dos glicocorticoides envolve um mecanismo complexo, que envolve o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e o hormônio liberador de corticotropina (CRH). O sistema límbico, via neurônios serotoninérgicos, colinérgicos e dopaminérgicos, regula a liberação do CRH produzido no núcleo paraventricular do hipotálamo, o qual liberado na circulação portal da hipófise anterior estimula essa glândula a produzir o ACTH.

Os glicocorticoides, em particular, são importantes hormônios de estresse e, quando administrados em doses suprafisiológicas exibem também efeitos antiinflamatórios, antialérgicos, e anti-reumáticos muito úteis.

Em situações de estresse, a biossíntese e regulação dos glicocorticoides é estimulada, resultando numa exagerada produção de cortisol (ex.: 80 – 90%). Em condições fisiológicas a secreção do cortisol oscila ao longo do dia; todavia, nas primeiras horas da manhã atinge concentrações máximas. Tal fenômeno de secreção é denominado ritmo circadiano. Biossíntese dos glicocorticóides. É estimulada pelo ACTH que ativa a 20, 22 desmase, responsável pela transformação do colesterol em pregnenolona (Fig. 3). A produção diária do cortisol é de cerca de 15mg/m²16

Hormônio liberador de Corticotropina=CHR

A corticotropina estimula o córtex adrenal a secretar cortisol e, em um grau menor, androgênio e aldosterona.

Ver a anatomia da adrenal com as divisões

Os corticóides, para exercerem seus efeitos, fisiológicos ou farmacológicos, se ligam a receptores de glicocorticóides situados no citoplasma de praticamente todas as células. Após a ligação com os receptores dos corticóides dentro das células, eles atuam de três maneiras:

efeito direto no genoma: o complexo corticóide-receptor de corticóide desloca-se para o interior do núcleo celular, onde se liga ao DNA e promove a transcrição de certos segmentos de DNA. Como consequência haverá a formação de RNA-mensageiros apropriados, responsáveis pela síntese de enzimas e outras proteínas específicas que irão alterar a função daquela célula.

Efeito indireto no genoma: nessa situação não há necessidade da interação direta do complexo corticóide-receptor de corticóide com o DNA celular para a ocorrência da transcrição gênica. Há interação com outros fatores de transcrição. Neste caso, o complexo liga-se a fatores de transcrição, incluindo NF- κ B e AP-1, impedindo que os mesmos codifiquem proteínas pró-inflamatórias (REICHARDT et al., 2001). Essa ação ocorre em níveis séricos de cortisol mais baixos do que os necessários para transcrição por ligação direta com o DNA.

Efeito não ligado ao genoma: algumas ações dos corticóides ocorrem muito mais rapidamente do que o esperado para a sua ação sobre a transcrição dos genes. Essas ações parecem ser mediadas por receptores de membrana e alguns receptores citoplasmático/nucleares. Essa via de ação do corticóide parece influenciar diversas funções celulares, incluindo apoptose, função imune e rápida inibição da secreção do ACTH.

Este tipo de mecanismo pode ser explicado pela dissolução do próprio glicocorticóide nas membranas celulares alterando as suas propriedades físico químicas e a atividade das proteínas ligadas a elas. Por exemplo, distúrbio no processo de fosforilação oxidativa(1)

- Certas modificações estruturais alteram a reatividade cruzada do esteróide com o receptor mineralocorticóide, aumentando ou reduzindo sua atividade MC
- Outras alterações aumentam ou diminuem a solubilidade em água, favorecendo sua administração parenteral (IV) ou ampliando sua potência tópica, respectivamente.

Vide exemplos de corticoides e a farmacocinética

Vide efeitos adversos

Veja quais os mecanismos de cada efeito adverso do corticoide

O que é síndrome de Cushing?