
Corticosteróides

Introdução

Em cuidados paliativos os corticosteroides usam-se com vários objectivos. Usam-se como analgésicos adjuvantes em vários tipos de dor associada ao cancro e produzem efeitos benéficos no apetite, nas náuseas, na astenia, na febre, no humor, na sensação de bem-estar e na qualidade de vida [1-7]. Os detalhes no uso dos corticosteróides em diferentes situações em cuidados paliativos são abordados nos temas específicos neste blog.

Não se conhece o mecanismo de acção dos corticosteróides como analgésicos, mas provavelmente está relacionado com os seus efeitos anti-edema e anti-inflamatórios [8]. Em alguns casos pode dever-se ao efeito antineoplásico, como se mostrou num estudo de doentes com cancro da próstata em que a redução da dor e a melhoria do bem-estar se relacionou com a supressão dos androgéneos supra-renais; deveu-se, portanto, a um efeito anti-neoplásico [4].

Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis dos corticosteróides são bem conhecidos e podem ir de aumento de peso, edemas, hábito cushingóide, mioclonias, equimoses, estrias, acne, soluços, dispepsia, perturbações do sono e sensação de queimadura genital, até a situações graves, algumas potencialmente fatais, como diabetes, miopatia proximal, susceptibilidade às infecções (sobretudo candidíase oral), úlcera péptica, perfuração gastrointestinal e psicose [9].

O risco de efeitos indesejáveis está relacionado com a duração do tratamento e/ou a dose [10]. Num estudo com doses altas de dexametasona (dose inicial 96 mg/d) durante duas semanas para compressão medular por metástases epidurais, não se verificou toxicidade grave, enquanto noutros estudos em que os corticosteróides foram usados por mais tempo se verificou toxicidade clinicamente importante em alguns doentes [9]. Um factor de risco possível para a toxicidade dos corticosteróides é uma albumina baixa, sobretudo se for < 25 g/L [11]. Isto deve-se ao facto de

Corticosteróides

que com albumina baixa a percentagem de esteróides livres aumenta, mas provavelmente também porque é um sinal de deterioração física.

Numa revisão de doentes com cancro avançado que receberam prednisolona ou dexametasona em várias doses, ocorreu candidíase da orofaringe em cerca de 1/3; edema ou hábito cushingóide em cerca de 20%; dispepsia, aumento de peso, alterações psicológicas e equimoses em 5 a 8%; outros efeitos como hiperglicemia, miopatia, mioclonias e exantema numa percentagem ainda menor [7].

Toxicidade gastrointestinal

Os corticosteróides provocam ulceração gastrointestinal aumentando a secreção ácida gástrica, reduzindo o muco gástrico, provocando hiperplasia das células da gastrina e parietais e retardando o processo de cura [10]. O risco de úlcera péptica é difícil de determinar e os dados da literatura não são coincidentes [12]. Numa revisão da literatura concluiu-se que o risco de úlcera péptica e de hemorragia digestiva parece estar associado à dose total de corticosteróides (mais de 1000 mg de prednisolona, equivalente a 140 mg de dexametasona), história prévia de úlcera péptica, doença maligna avançada e prescrição simultânea de AINE [13]. O uso de AINE parece ser o maior factor de risco, aumentando-o 15 vezes, sendo o risco relativo de úlceras fatais aumentado 22 vezes e o de hemorragia digestiva alta de cerca de 11 [12]. O risco de úlceras gástricas e duodenais parece ser semelhante [12].

Numa meta-análise, o risco relativo de úlcera péptica e de hemorragia provocado pelos corticosteróides, na ausência de outros factores de risco, foi de cerca de 2, variando directamente com a dose [14]. Neste estudo 1,8% dos doentes tratados com corticosteróides tiveram úlcera, contra 0,8% dos controlos [14]. Estes dados têm importância no que respeita à prevenção visto que neste caso o aumento do risco é muito pequeno o que, na ausência de outros factores de risco, provavelmente não justifica o uso de protectores [15].

Toxicidade neuropsiquiátrica

Os efeitos indesejáveis dos corticosteróides a nível neurológico resulta da sua passagem para o SNC através da barreira hemato-encefálica. Essa passagem é fácil devido ao pequeno tamanho e à lipossolubilidade dos corticosteróides [10]. As manifestações neuropsiquiátricas são variáveis, mas as mais comuns são alterações afectivas (depressão, euforia, mania), reacções psicóticas (psicose dos esteróides) caracterizadas por ilusões, alucinações, estupor e catatonia, e deterioração cognitiva global (delirium) [16,17]. Alterações frequentes são tremor, hipercinésia, nervosismo, alterações subtis das sensações e percepções e alterações do sono [17]. Pode haver alterações cognitivas detectáveis em avaliação formal, muitas vezes não relatadas espontaneamente pelos doentes [16]. O delirium relacionado com os corticosteróides parece caracterizar-se por factos típicos de delirium (alucinações, ilusões, alterações agudas do comportamento, labilidade emocional, agitação psicomotora, distúrbio do ciclo sono-vigília) com cognição relativamente intacta (memória, orientação, linguagem, etc.) [18]. Há alguns casos descritos de suicídio relacionado com depressão induzida pelos corticosteróides. Nos doentes com cancro as perturbações psiquiátricas major ocorrem em 5 a 10%, sendo as mais frequentes os distúrbios mentais orgânicos, como delirium [17].

Estes sintomas parecem ser associados à dose e não à duração do tratamento [16,17]. Doses inferiores a 40 mg de prednisolona parecem não causar estas perturbações [16]. No entanto, pela dose administrada não é possível prever o tipo, início, duração ou gravidade dos sintomas [16]. O desenvolvimento de reacções neuropsiquiátricas a um curso de corticosteróides não implica reacções em cursos subsequentes, assim como a sua ausência não garante que não se venham a desenvolver no futuro [17]. Perturbações psiquiátricas anteriores não predispõem para alterações provocadas pelos corticosteróides [16]. A idade e o sexo também não são preditivos deste tipo de complicações [17]. Os doentes com lupus eritematoso sistémico, com pênfigo e

Corticosteróides

cancro são os que têm maior susceptibilidade às alterações neuropsiquiátricas, comparativamente a outras doenças.

Os distúrbios psiquiátricos ocorrem geralmente nas primeiras 2 semanas de tratamento, mas podem ocorrer tão cedo como o primeiro dia, por vezes após uma única dose, ou só ao fim de 3 meses [17]. Estes sintomas são reversíveis com a sua redução ou interrupção. Há poucos relatos de distúrbios persistentes [17].

Quando ocorrem efeitos indesejáveis neurológicos podem tentar-se as seguintes alterações: dividir a dose em várias doses durante o dia, diminuir a dose, mudar de IV para a via oral, evitar doses perto da hora de dormir e minimizar a duração do tratamento, se possível. No caso da dexametasona pode ser apropriado mudar para um corticosteróide menos potente [10].

Toxicidade endócrina

Os corticosteróides podem produzir hiperglicemia, por vezes dentro de horas do início do tratamento, e diabetes mellitus por diminuírem a produção de insulina pelas células β e reduzirem a eficácia da insulina em estimular a captação de glicose nos tecidos muscular e adiposo. Estimulam também a gliconeogénese pelo fígado [10]. Depois de se desenvolver pode ser difícil reestabelecer a normoglicemia, mesmo depois da redução dos corticosteróides, podendo levar vários dias ou semanas.

Os corticosteróides também pioram o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2. É importante monitorizar a glicemia regularmente, sobretudo nos doentes diabéticos.

Outros

Doses altas de dexametasona e de metilprednisolona podem provocar soluços [19]. As doses descritas para a dexametasona foram iguais ou superiores a 8 mg por dia. Os soluços podem

aparecer durante a infusão IV até 12 horas após a última dose, podendo persistir por vários dias [19]. A metoclopramida na dose de 10 mg de 6 em 6 horas, por via oral, parece ser eficaz [19].

Os corticosteróides podem causar miopatia que se manifesta por mialgias ou por fraqueza. A fraqueza é sempre mais intensa nos músculos da cintura pélvica do que nos músculos da cintura escapular, estendendo-se depois distalmente [19]. A miopatia não é sempre dependente da dose, podendo desenvolver-se após uma exposição breve aos corticosteróides [19]. Pode também causar miopatia do diafragma e de outros músculos respiratórios em doentes com asma ou DPOC [20].

A densidade mineral óssea pode ser alterada pelos corticosteróides impedindo a formação óssea inibindo a diferenciação dos osteoblastos, a absorção de cálcio e aumentando a excreção de cálcio [10]. O grau de perda óssea deve-se a muitos factores, como a idade (se menor de 15 ou maior de 50 anos), sexo, estado hormonal ou menopausa, ingestão de nutrientes, mobilidade, estado da vitamina D e à genética. Desenvolve-se osteoporose em 30 a 50% dos doentes que usam prolongadamente corticosteróides. Parece haver uma perda rápida óssea inicial estabilizando após cerca de 6 meses [19]. A perda óssea é também dependente da dose, mas como foi dito há muitos outros factores envolvidos.

Os efeitos cardiovasculares mais frequentes associados aos corticosteróides são a hipertensão e a retenção de líquidos devido à retenção de sódio e conseqüente expansão do volume. A prednisolona é o que provoca este efeito mais frequentemente [10]. A dexametasona que não tem efeitos mineralocorticóides tem um potencial menor para provocar retenção de sódio.

A osteonecrose ou necrose asséptica é uma conseqüência grave dos corticosteróides que envolve geralmente as cabeças femorais ou umerais [19].

A dexametasona e o fosfato de hidrocortisona, mas não o succinato de hidrocortisona, produzem parestesias e irritação mais frequentemente na região anogenital. A administração rápida IV de

metilprednisolona associou-se a colapso cardiovascular. Alterações hidro-electrolíticas possíveis são alcalose hipocaliemia e edema.

As cataratas são outra das complicações possíveis, que podem não melhorar com a suspensão do tratamento, ou podem mesmo progredir após essa suspensão. Esta complicação parece relacionada com a duração e com a dose dos corticosteróides.

Interacções

A administração concomitante de barbitúricos, carbamazepina, fenitoína ou rifampicina pode aumentar o metabolismo dos corticosteróides e reduzir o seu efeito. A administração com diuréticos depletos de potássio, como as tiazidas e a furosemida, ou com agonistas β_2 , pode potenciar o efeito hipocaliémico.

Utilização

O seu uso pode ser considerado em doentes com doença relativamente avançada com dor persistente, eventualmente associada a outros sintomas potencialmente tratáveis pelos corticosteróides, como náuseas e mal-estar. Têm sido usados na dor óssea metastática, dor neuropática devida a compressão nervosa, dor devida a obstrução de vísceras ocas ou a distensão da cápsula. De um modo geral, pode dizer-se que quando há efeito de massa e edema peritumoral, os corticosteróides podem ter um efeito benéfico.

O fármaco mais usado é a dexametasona, por ser mais potente e por apresentar efeitos mineralocorticóides relativamente baixos, seguida da prednisolona e da metilprednisolona.

A dose inicial mais usada de dexametasona é a de 16 mg por dia. Na compressão medular tem sido usada também em doses altas: um bolus de 100 mg IV, seguido de 96 mg/d, geralmente por via oral, divididos em 4 doses, durante 3 dias, com redução durante 2 semanas, juntamente com radioterapia [21]. Não houve melhoria da função neurológica relativamente à dose convencional.

Contudo, houve uma melhoria marcada na dor dentro de 24 horas em 64% dos doentes. Não há dados semelhantes quanto ao efeito analgésico de doses convencionais [9].

Há quem use as doses altas de dexametasona em todos os casos de compressão medular [22], enquanto outros as usam apenas nos casos de dano neurológico profundo ou rapidamente progressivo [23]. Em doentes com um episódio de dor muito intensa que não possa ser prontamente reduzida pelos opióides, como a associada a compressão medular epidural ou plexopatia aguda, um curto ciclo de doses altas pode ser útil - ex., 100 mg de dexametasona, seguida inicialmente por 96 mg/d divididos em 4 doses. Esta dose pode ser reduzida durante semanas, simultaneamente com o uso de outras medidas. Há dados que apontam para uma eficácia semelhante com doses baixas, mas a experiência clínica mostra que as doses altas, com redução rápida, são seguras e fiáveis. Não há estudos com qualidade suficiente que indiquem qual a melhor estratégia a seguir [22].

Em doentes com cancro avançado que têm dor apesar de doses altas de opióides, a administração de doses relativamente baixas a longo prazo pode ser benéfica, em particular na dor devida a infiltração ou compressão óssea ou de estruturas nervosas, ou na associada a outros sintomas (ver acima). Qualquer que seja a dose inicial esta deve ser reduzida até se alcançar a dose mínima eficaz, apesar de nestes doentes os riscos associados ao uso prolongado serem menos importantes do que a necessidade de aumentar o conforto. No caso de não haver qualquer efeito positivo os corticosteróides devem ser suspensos para evitar a sua toxicidade.

Farmacologia

Os corticosteróides são, em geral rapidamente absorvidos por via oral. São absorvidos também dos locais de administração, principalmente se houver pensos oclusivos, se a pele não estiver

Corticosteróides

intacta, se forem administrados como enema ou por inalação, podendo produzir efeitos sistémicos [21].

Ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à globulina e menos à albumina. São metabolizados principalmente no fígado, mas também noutros tecidos e excretados na urina [21].

A dexametasona tem uma semivida de eliminação de 2 a 4 horas, mas a duração de acção é de 36 a 54 horas [10]. A prednisolona e a metilprednisolona tem uma duração de acção de 12 a 36 horas.

Potências relativas de alguns corticosteróides [10,24,25]

	Potência anti-inflamatória	Potência na retenção de Na ⁺	Equivalência de dose (mg)	Duração de acção (h)
Hidrocortisona	1	1	20	8-12
Prednisolona	4	0,25	5	12-36
Metilprednisolona	5	0,25	4	12-36
Dexametasona	25-50	<0,01	0,75	36-54

Suspensão do tratamento com corticosteróides

O córtex supra-renal faz parte do eixo hipotalâmico-pituitária-supra-renal (EHPS). A secreção de cortisol é controlada pela hormona pituitária, a adrenocorticotropina (ACTH), que por sua vez é controlada pela hormona hipotalâmica, factor de libertação da corticotropina. Em condições normais a homeostasia é mantida por um mecanismo de feedback negativo pelo qual um aumento dos corticosteróides circulantes inibe a secreção do factor de libertação da corticotropina e da ACTH. A administração de corticosteróides exógenos pode resultar na supressão hipotalâmico-pituitária-supra-renal e conseqüente atrofia supra-renal. Enquanto a administração dos esteróides continuar o doente mantém-se saudável, mas se forem interrompidos abruptamente ou se o doente tiver uma intercorrência aguda, a necessidade de esteróides não pode ser suprida pelas supra-renais atróficas [25]. O grau de supressão adrenérgica depende do corticóide específico, da duração, frequência, tempo e via de

administração. Doses inferiores a 40 mg de prednisolona ou equivalente, administradas de manhã por menos de 5 a 7 dias ou terapêutica em dias alternados de menos de 40 mg de prednisolona não resultam em supressão supra-renal significativa. Mas doses altas por períodos curtos ou doses baixas por períodos longos podem produzir supressão e a suspensão súbita pode ser perigosa, podendo mesmo resultar em morte por insuficiência supra-renal. A redução/suspensão dos corticosteróides pode causar sintomas de abstinência. Estes sintomas incluem náuseas, vômitos, anorexia, mialgias, artralgias, depressão, astenia, letargia, emagrecimento, febre, descamação da pele, hipotensão e tonturas ortostáticas, dispneia, hipoglicemia, mal-estar e, por vezes, agitação, ansiedade e reacções psicóticas.

As síndromes de abstinência dos corticosteróides podem dividir-se em 4 tipos [26]:

Tipo I – Há evidência sintomática e bioquímica de supressão do EHPS.

Tipo II – Há recrudescimento dos sintomas da doença para a qual os corticosteróides foram prescritos.

Tipo III – Há sintomas, mas não da doença subjacente nem supressão do EHPS. Os sintomas diminuem com doses superiores às fisiológicas (25 mg de cortisona/dia ou o equivalente).

Tipo IV – Insuficiência do EHPS, mas sem sintomas.

Estes sintomas controlam-se elevando novamente a dose do corticóide até controlar os sintomas, reduzindo-a depois mais lentamente. Pode levar até 9 meses a recuperação da função do EHPS depois da retirada completa dos esteroides. Até à recuperação completa é melhor presumir-se que o doente necessitará terapêutica esteroide basal e terapêutica suplementar aquando de uma doença grave ou de uma operação [25].

Redução de dose dos corticosteróides [25,27]

- Quando o tratamento for inferior a 2 semanas pode-se suspender abruptamente.
- Se a administração ocorrer entre 2 e 4 semanas, deve reduzir-se a dose em 1 a 2 semanas.

- Se o tratamento durou mais de 4 semanas deve reduzir-se a dose lentamente durante 1, 2 ou mais meses. Se a doença subjacente se exacerbar a certo ponto, volta a subir-se a dose.
 - Se o cortisol às 08:00 for $<10\mu\text{g}/100\text{ mL}$, inicia-se hidrocortisona 20 mg/dia e depois reduz-se 2,5 mg/dia semanalmente até 10 mg/dia de manhã, mantendo esta dose e suplementar para situações de *stress* fisiológico;
 - Quando o cortisol às 08:00 for $>10\mu\text{g}/100\text{ mL}$, suspende-se a hidrocortisona e suplementa-se para situações de stress fisiológico;
- Quando o uso foi de 4 semanas a indefinido
 - Teste da cosintropina (ACTH sintética) com 250 μg IM, se os incrementos do cortisol plasmático $<6\mu\text{g}/100\text{ mL}$ ou máximo $<20\mu\text{g}/100\text{ mL}$ (ou ambos), suplementar para *stress* fisiológico;
 - Teste da cosintropina com 250 μg IM, se os incrementos do cortisol plasmático $>6\mu\text{g}/100\text{ mL}$ ou máximo $>20\mu\text{g}/100\text{ mL}$ (ou ambos), suspender a suplementação para stress fisiológico.

A redução da dose dos corticosteróides pode iniciar-se com reduções de 2,5 a 5 mg de prednisolona ou equivalente cada 3 a 7 dias. A rapidez da descida depende de haver ou não uma doença subjacente que se agrave com a redução. Se não for o caso, pode reduzir-se para a dose fisiológica (20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisolona, 4 mg de metilprednisolona ou 0,75 mg de dexametasona). Depois de se atingir esta dose e seja qual for o corticosteroide que se estava a usar, muda-se para 20 mg de hidrocortisona numa dose única de manhã. Passadas 2 a 4 semanas doseia-se o cortisol plasmático de manhã sem que seja tomada a dose de hidrocortisona. Reduz-se a dose da hidrocortisona por 2,5 mg por semana até aos 10 mg de hidrocortisona por dia e permanece nessa dose, que é o limite inferior da secreção fisiológica para aumentar a recuperação pituitária [25].

Durante este período, os doentes necessitam de aumento da dose para situações de *stress* fisiológico. Se houver uma infecção grave como enterite, gripe, faringite ou procedimentos minor como endoscopia ou tratamento dentário deve administrar-se mais 100 mg de hidrocortisona por dia em 2 doses. Em situações de *stress* major, como traumatismo grave ou uma cirurgia major, deve administrar-se 100 mg de hidrocortisona cada 6 a 8 horas durante os primeiros 3 a 4 dias, reduzindo depois a dose de forma gradual até à dose fisiológica de 20 mg/dia [25].

A determinação do cortisol deve fazer-se de 4 em 4 semanas como indicado acima.

Referências

1. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:751-754.
2. Della Cunnà GR, Pellegrini A, Piazzì. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-1821.
3. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1823-1829.
4. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7:590-597.
5. Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J* 1984;288:27.
6. Moertel CG, Schutt AJ, Reitmeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974; 33:1607-1609.
7. Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer – a prospective analysis of current practice. *Postgrad Med J* 1983;59:702-706.
8. Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In *Oxford Textbook of palliative medicine*. Oxford medical publications 1ª edição 1993; 187-203.
9. Weissman DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol* 1988;6:543-551.

-
10. Jaward LR, O'Neil TA, Marks A, Smith MA. Differences in adverse effect profiles of corticosteroids in palliative care patients. *Am J Hosp Palliat Med* 2019; 36:158-168.
 11. Weissman DE, Dufer D, Vogel V, Abeloff MD. Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patients. *J Neurooncol* 1987; 5:125-128.
 12. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-740.
 13. Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Palliat Med* 1994;8:313-319.
 14. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-24.
 15. Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? *N Engl J Med* 1983;309:45-47.
 16. Milgrom H, Bender BG. Psychologic side effects of therapy with corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:471-473.
 17. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest* 1989;7:479-491.
 18. Breitbart W, Stiefel F, Kornblith AB, Pannullo. Neuropsychiatric disturbances in cancer patients with epidural spinal cord compression receiving high dose corticosteroids: a prospective comparison study. *Psychooncol* 1993;2:233-245
 19. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364.
 20. Gallagher CG. Respiratory steroid myopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:4-6.
 21. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann Neurol* 1980;8:361-366.

22. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16:1613-1624.
23. Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992;327:614-619.
24. Demoly P, Chung KF. Pharmacology of corticosteroids. *Respir Med* 1998;92:385-394.
25. Byyny RL. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Eng J Med* 1976;295:30-32.
26. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980;68:224-230.
27. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr* 2008;75:1039-1044.