

Papel dos Corticoides no Tratamento do Lúpus Eritematoso Sistêmico – Usos e Efeitos Colaterais

Role of Corticosteroids in the Treatment Of Systemic Lupus Erythematosus – Uses and Side Effects

Ana Letícia Chagas D'araújo¹; Maria Luiza da Costa Maués Conde¹; Rodrigo Alves de Magalhães²; Prof^a Dr^a Patricia de Almeida Maroñas³; Prof^a Denise Ribeiro Santos das Chagas³ e Prof^a Solange de Azevedo Mello Coutinho³

Resumo: O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) tem origem autoimune e pode causar um processo inflamatório em diversas regiões do organismo. Os corticoides são padrão ouro no tratamento do LES, porém seu uso crônico pode acarretar diversos efeitos colaterais ao paciente. Esse estudo busca discutir o papel dos corticoides no tratamento do LES a partir de uma revisão literária a partir de artigos de plataformas como Scielo e Pub-Med e em sites na área médica e na reumatologia, com janela de 15 anos. A finalidade do tratamento é realizar uma remissão dos sintomas e controlar os níveis de atividade inflamatórias. Os efeitos colaterais dos corticoides justificam um cuidado com seu uso. Deve-se buscar a combinação de medicamentos de diferentes classes a fim de diminuir as doses de corticosteroides e seus efeitos colaterais, para garantir a qualidade de vida do paciente.

Palavras chave: LES; corticoides; tratamento; efeitos colaterais.

Abstract: Systemic Lupus Erythematosus (SLE) has an autoimmune origin and can cause an inflammatory process in several regions of the body. Corticosteroids are the gold standard in the treatment of SLE, but their chronic use can cause several side effects to the patient. This study aims to discuss the role of

¹ Graduanda do 3ºano do curso de Medicina da FTESM e monitora da disciplina de Farmacologia Básica.

² Graduando do 4ºano do curso de Medicina da FTESM e monitor da disciplina de Farmacologia Básica

³ Professora das disciplinas de Farmacologia Básica e Farmacologia Clínica da FTESM

corticosteroids in the treatment of SLE based on a literature review based on articles on platforms such as Scielo and PubMed and on websites in the medical field and rheumatology, with a window of 15 years. The purpose of treatment is to achieve symptom remission and control levels of inflammatory activity. The side effects of corticosteroids justify caution with their use. The combination of drugs of different classes should be sought in order to reduce the doses of corticosteroids and their side effects, in order to ensure the patient's quality of life. **Keywords:** SLE; Steroids; Treatment; Side Effects

Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico é uma doença que pode afetar diversas regiões do organismo, desde pele até coração, rins, articulações, fígado, dentre outras. Há também o Lúpus cutâneo, que se manifesta com manchas eritematosas na pele, principalmente nas regiões expostas à luz solar. Esses dois tipos de manifestação do Lúpus têm origem autoimune, ou seja, é uma condição em que as células de defesa do organismo atacam as células e tecidos do próprio indivíduo, devido a incapacidade de distingui-las com substâncias estranhas, causando um processo inflamatório. Apesar de poder atingir tanto homens quanto mulheres, o LES, a forma mais grave do lúpus, atinge mais o sexo feminino, numa proporção de, aproximadamente, 10:1, sendo mais prevalente em mulheres jovens em idade reprodutiva [1][2][3].

O tratamento de lúpus pode ser difícil, pois trata-se de uma condição crônica e sem cura. O curso da doença é imprevisível e, conforme afeta tecidos e órgãos, impacta progressivamente a qualidade de vida do paciente. Considerando-se que a maioria dos pacientes são acometidos ainda na juventude, isso é ainda mais importante. O prognóstico está mais favorável com o avanço das tecnologias e conhecimento sobre imunologia, entretanto, ainda sem uma cura. O tratamento baseia-se no controle do avanço da doença e sintomáticos, com destaque para os imunossuppressores e os glicocorticoides [2].

No entanto, mesmo com o amplo progresso terapêutico, os pacientes com LES ainda apresentam um risco aumentado de desenvolver infecções, que representam a segunda maior causa de mortalidade nesse grupo. As alte-

rações inerentes da doença associadas à imunossupressão causada pela maioria das terapias propiciam infecções com microrganismos típicos e atípicos. Além disso, também existem evidências de doença cardiovascular aterosclerótica de rápida progressão em pacientes crônicos com episódios de agudização da doença [2].

Para diminuir seus sinais e sintomas e prevenir complicações, os corticoides são padrão ouro no tratamento de LES. Essa classe medicamentosa possui um amplo espectro de indicações terapêuticas, sendo seu principal uso na resposta inflamatória, pois modula a taxa de expressão de fatores de transcrição, além de reduzir a síntese de prostaglandinas, plasminogênio e histamina. O uso crônico pode acarretar efeitos colaterais ao paciente, como a obesidade centrípeta, fácies em lua cheia, osteoporose, estrias purpúreas, pletora, intolerância gástrica, irregularidade menstrual, miopatia esteroideal, alucinações e delírios [4].

Dessa forma, apesar de causar uma remissão da doença, esses fármacos, em doses elevadas por longos períodos, causam efeitos colaterais graves. Por isso, sua utilização deve ser otimizada

buscando sempre a melhor resposta terapêutica junto ao mínimo de efeitos colaterais possíveis. Sendo assim, esse estudo traz como objetivo discutir o papel dos corticoides no tratamento dessa patologia reumatológica, bem como seus possíveis efeitos colaterais e formas de reduzi-los [4].

Para que seja possível alcançar esse objetivo, esse estudo se propõe a realizar uma revisão de literatura a partir da qual serão reunidas as principais informações sobre os conhecimentos acerca do LES e o uso de corticoides, assim como seus benefícios e riscos, como forma de tratar essa doença.

Para isso serão utilizados artigos relevantes encontrados em plataformas como Scielo e PubMed e em sites especializados na área médica e na reumatologia. Nesses artigos serão buscadas informações sobre o papel dos corticoides dentro da recomendação de tratamento para o LES e de que forma esses medicamentos podem ser benéficos para esses pacientes. Somando-se a isso, possíveis efeitos colaterais e riscos nesse uso também serão discutidos com base nesses artigos. A partir disso, será possível propor maneiras adequadas de

se administrar essa classe de fármacos nesse tipo de pacientes.

A janela de tempo escolhida para a busca da literatura foi de 15 anos de forma a se encontrar informações atualizadas e mais precisas sobre o assunto.

Desenvolvimento

Os corticoides são uma classe de anti-inflamatórios esteroidais derivados do hormônio cortisol, o qual é produzido na zona fasciculada do córtex da adrenal e estimulado pelo ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) liberado pela hipófise, que, por sua vez, encontra-se na dependência do CRF (hormônio de liberação da corticotrofina) hipotalâmico, constituindo o eixo hipotálamo/hipófise /adrenal, essencial à sobrevivência. É essencial conhecer as características farmacológicas e ações biológicas dessa classe medicamentosa, a fim de entender melhor seus efeitos colaterais, via de administração mais indicada e a dose adequada [4].

Esses fármacos podem agir a partir de duas vias: uma genômica e outra não genômica. Na primeira, a forma biologicamente ativa dos corticoides, entra na célula por difusão passiva, liga-se a um receptor citoplasmático

próprio e é transportada até o núcleo, onde altera a transcrição de genes. Um de seus principais efeitos é a redução da resposta inflamatória, pois aumenta as anexinas 1 e 2 que inibem a fosfolipase A2. Isso reduz a produção de prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidônico, diminuindo, assim, sintomas como dor, febre e inflamação [5].

A via não genômica ocorre a partir de uma interação do corticoide com seu receptor a partir de um mecanismo independente de transcrição. Essa via, recentemente relatada, apresentou-se mais rápida que a clássica via genômica trazendo então benefícios adicionais desses medicamentos [6].

O LES é uma doença inflamatória autoimune crônica de curso clínico heterogêneo, com fases de atividade e remissão. Elementos como genética, hormônios, fatores psicológicos e ambientais podem desencadear suas manifestações. Atinge principalmente as articulações, pele, células sanguíneas, membranas serosas, rins e cérebro provocando sintomas comuns como artralgia, fadiga, lesões cutâneas, sintomas hematológicos e renais [7].

O manejo terapêutico do LES visa reduzir a inflamação dos tecidos e prevenir danos irreversíveis a órgãos, relacionados diretamente com a morbidade e mortalidade da doença. Atualmente, ainda existe uma quantidade limitada de medicamentos disponíveis para seu tratamento, sendo um dos principais os corticoides. Essa classe é usada para a maioria das manifestações da doença, desde sintomas cutâneos brandos até danos de alta gravidade [8].

Dessa forma, os corticoides provocaram um importante impacto na vida desses pacientes com LES. No entanto, mesmo que seu uso tenha permitido o controle da doença e a redução da mortalidade em pacientes críticos, o tratamento envolve um uso prolongado e, muitas vezes, em altas dosagens. Ao interferirem em uma cascata hormonal e do sistema imune com papel importante, ocasionam um aumento de efeitos adversos e infecções oportunistas ao ser administrado cronicamente [9].

O uso de elevadas doses de corticoides está relacionado inclusive com danos permanentes em órgãos como coração, olhos e ossos em pacientes portadores de LES. Isso leva a discussão do cus-

to e benefício de controlar a evolução de uma doença incurável com medicamentos que podem também aumentar a morbidade desses pacientes a longo prazo [10].

Diante dos artigos analisados e das informações coletadas, foi constatada uma discussão sobre o Lúpus Eritematoso Sistêmico e alguns de seus tratamentos. Além disso, foi estudado o mecanismo de ação dos glicocorticoides, medicamentos amplamente difundidos na medicina atual, e como essa classe farmacológica pode ser útil para o tratamento da doença em questão.

O LES, como o próprio nome sugere, é uma doença que pode afetar diferentes órgãos do corpo. Epidemiologicamente é uma condição autoimune que afeta mais mulheres jovens. Essa situação é justificada no estudo de Putterman e seus co-autores que destacam o papel dos hormônios com a alteração dos níveis de progesterona e/ou estrogênio, que possuem relação direta com a apresentação da doença. Esse mesmo estudo mostra que alguns alelos MHC específicos são os responsáveis pela formação dos imunocomplexos que atacam o próprio corpo, ocasionando

nado os sinais e sintomas da doença [2].

Em relação ao manejo terapêutico da doença, Magalhães e Silva e seus associados discutiram que, por ser uma doença autoimune, ela não possui uma cura, sendo a principal finalidade do tratamento realizar uma remissão dos sintomas pelo maior tempo ou manter os níveis de atividade inflamatória os mais baixos possíveis. Para isso, alguns fármacos são usados como anti-inflamatórios não esteroidais, antimaláricos, drogas modificadoras do curso da doença e um dos mais importantes, os glicocorticoides [7].

Segundo os estudos de Ruiz-Iratorza, Porta e Apostopoulos e Morand, essa última classe farmacológica é a de maior destaque no que diz respeito ao tratamento do LES, pois apresenta um potente efeito anti-inflamatório e ocasiona uma rápida redução dos sinais e sintomas apresentados. Além disso, são medicamentos, no geral, de baixo custo, o que os tornam acessíveis a todas as camadas da sociedade. No entanto, o uso desse tipo de fármaco não traz apenas benefícios, uma vez que o seu mecanismo de ação é acompanhado de diversos efeitos cola-

terais. Dessa forma, Apostopoulos e Morand propõem uma discussão acerca dos custos e benefícios do uso dos corticoides no manejo do Lúpus e promovem tentativas de reduzir sua utilização [6][8][9][10].

Um dos principais efeitos colaterais destacados por todos os estudos é com relação a interferência na questão hormonal dos pacientes. O corpo humano também produz hormônios esteroides que possuem funções em diversas áreas do organismo, sendo seus níveis autocontrolados por mecanismos de feedback de acordo com a necessidade. No entanto, ao se administrar exogenamente, os medicamentos elevam a circulação desses hormônios esteroides e podem levar à supressão do eixo hipotálamo/hipófise/adrenal, com o aparecimento de insuficiência adrenal, quando retirados abruptamente, o que demanda o desmame adequado após seu uso, principalmente prolongado e com doses elevadas.

A elevação de esteroides circulantes, também leva a efeitos adversos ao paciente, o Cushing iatrogênico, com aparecimento de osteoporose e hiperglicemia, miopatia esteroideal, hipertensão arterial, aumento da trombogê-

nese, entre outros Ruiz-Irastorza, Danza e Khamashta destacam o uso de glicocorticoides como um fator de risco independente para doenças cardiovasculares [6].

Os efeitos citados já justificariam um cuidado maior em relação a esses fármacos, no entanto, Porta e seus co-autores destacaram que as consequências acima relatadas não são as que mais preocupam. De acordo com seu estudo, as infecções aparecem como a principal causa de morbidade e mortalidade nos pacientes em uso de glicocorticoides, principalmente em altas doses, pois seus efeitos colaterais são dose-dependente. Esse fato também foi corroborado por Apostopoulos e Morand, além de Ruiz-Irastorza. Um estudo de coorte foi realizado por YANG junto com seus associados em Taiwan de 1997 a 2010. Neste trabalho, pacientes com LES foram divididos em dois grupos: um que realizou tratamento com glicocorticoides e outro que não fez uso do medicamento. O resultado foi uma incidência de infecções oportunistas maior no primeiro grupo, numa proporção de 136:1, afirmando o que os outros estudos mostraram [8][9][10][11].

Após a análise de todos os trabalhos, a pergunta final que fica é: Devo ou não usar glicocorticoides no manejo do LES? Para esse questionamento os estudos foram unânimes. Esses medicamentos são de extrema importância para o tratamento da doença, entretanto, com a evolução da medicina, a toxicidade destes fármacos não deveria ser uma consequência aceitável para evitar o avanço de uma doença autoimune como o LES. Nesse sentido, deve-se buscar a combinação de medicamentos de outras classes, a fim de reduzir as doses de glicocorticoides usadas sem prejudicar a eficácia do tratamento [7][8][9][10].

Considerações Finais

A partir da análise dos artigos apresentados, infere-se que, embora os glicocorticoides diminuam os sintomas de inflamação de tecidos e órgãos provocados pelo LES, seu uso inadequado pode piorar a qualidade de vida do paciente. Isso ocorre porque seu uso, em altas doses e de forma crônica, provoca efeitos colaterais graves.

Sendo assim, há necessidade de conhecer esse grupo de fármacos e as possíveis consequências em larga escala, como o

acometimento do sistema cardiovascular e do nível de glicemia. A combinação de medicamentos de diferentes classes é uma alternativa no tratamento da doença, uma vez que permite diminuir as doses dos glicocorticoides e os efeitos apresentados. Dessa forma, haverá uma melhora no bem-estar do paciente e, também, aumentará a sua expectativa de vida.

Referências Bibliográficas

1. Lúpus Eritematoso Sistêmico. Sociedade Paranaense de Reumatologia. Disponível em: <https://reumatologiapr.com.br/lupus-eritematoso-sistêmico/>. Acesso em: 20 abr 2023
2. Putterman, C. et. al. SystemicLupusErythematosus. **HindawiPublishing Corporation**. 2012; Vol. 2012 Article ID 437282. doi:10.1155/2012/437282
3. Venzo, M. R. P & Navarros, N. P. Fatores que predisõem a atividade do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Revista Eletrônica Acervo Médico**. Jan 2022. Vol. 2. doi: <https://doi.org/10.25248/REAMed.e9690.2022>
4. Longui, C. A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **SciELO**. Nov 2007.
5. Pereira, A. L. C. et al. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. **Med CutanIberLat Am**. 2007;35(1):35-50
6. Ruiz-Iratorza, G. Danzo, A. Khamashta, M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. **Rheumatology**. 2012; 51:1145-1153. doi:10.1093/rheumatology/ker410.
7. Magalhães E Silva, H. A. et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: uma revisão atualizada da fisiopatologia ao tratamento. **BrazilianJournalof Health Review**, Curitiba, v.4, n.6, p. 24074-24084 nov./dec. 2021. DOI:10.34119/bjhrv4n6-037.
8. Apostolopoulos, D. & Morand, E. F. It hasn'tgoneaway: theproblemofglucocorticoid use in lupusremains. **Rheumatology**2017;56:i114i122. doi:10.1093/rheumatology/kew406.
9. Porta, S. et al. Glucocorticoids in SystemicLupusErythematosus. TenQuestionsand Some Issues. **Journalof Clinical Medicine**. 2020, 9, 2709; doi:10.3390/jcm9092709.
10. Ruiz-Iratorza, G. Canweeffectivelytreatlupusandreduce theside-effectsofglucocorticoids? **Lancet**. 2020 Vol 2. Doi: 10.1016/S2665-9913(19)30132-8.
11. Yang, S. C. et al. Corticosteroid dose andtheriskofopportunisticinfection in a nationalsystemiclupuserythematosuscohort. **SageJournals**. 2018, Vol 27 Issue 11. doi:10.1177/0961203318792352