

Efeitos tóxicos do uso prolongado ou em altas doses de corticosteroides

Toxic effects of prolonged or high-dose use of corticosteroids

**Yasmin Dantas Babadopulos
Marina Braun Ignacio
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur**

Aceito em 22 de janeiro, 2024

Registro DOI: <http://dx.doi.org/10.22280/revintervol17ed1.564>



RESUMO

Corticosteroides são potentes anti-inflamatórios e imunomoduladores utilizados para o tratamento de diversas condições clínicas, dentre as quais, várias que requerem o uso crônico destes fármacos, colocando os pacientes sob risco de complicações e efeitos adversos. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi revisar a literatura científica acerca dos efeitos deletérios e consequências decorrentes do uso prolongado ou em altas doses de corticosteroides. Com esse propósito, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados MEDLINE, LILACS e SCIENCE DIRECT e selecionados artigos originais e relatos de caso publicados no período de 2017 a 2023 para leitura aprofundada, tendo sido incluídos sete artigos na presente revisão. Os resultados apontam que ocorre um acúmulo de danos relacionados aos corticosteroides ao longo do tempo de uso, além da associação destes fármacos com diversos efeitos colaterais. Destaca-se a importância da responsabilidade dos profissionais de saúde ao prescreverem corticosteroides somente mediante estrita necessidade, de forma cautelosa, bem como o acompanhamento dos pacientes sob uso crônico destes fármacos.

Palavras-chave: Corticosteroides. Toxicidade. Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos.

ABSTRACT

Corticosteroids are potent anti-inflammatories and immunomodulators used to treat various clinical conditions, including several that require chronic use of these drugs, placing patients at risk of complications and adverse effects. In this context, the objective of this study was to review the scientific literature on the harmful effects and consequences resulting from prolonged use or high doses of corticosteroids. For this purpose, a bibliographical search was carried out in the MEDLINE, LILACS and SCIENCE DIRECT databases and original articles and case reports published between 2017 and 2023 were selected for in-depth reading, with seven articles being included in the present review. The results indicate that there is an accumulation of damage related to corticosteroids over time of use, in addition to the association of these drugs with various side effects. The importance of the responsibility of health professionals is highlighted in prescribing corticosteroids only when strictly necessary, in a cautious manner, as well as monitoring patients under chronic use of these drugs.

Keywords: Corticosteroids. Toxicity. Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions.



1 INTRODUÇÃO

Fisiologicamente, os corticosteroides são hormônios secretados pelo córtex das glândulas adrenais (localizadas acima dos rins), que se dividem em três classes: os glicocorticoides, os mineralocorticoides e os hormônios sexuais, com destaque para os andrógenos. A primeira classe influencia o metabolismo dos carboidratos, das gorduras e das proteínas; a segunda tem efeitos importantes sobre o equilíbrio sódio-potássio do organismo, o que influi na regulação da pressão arterial; e a última tem relação com o desenvolvimento das características sexuais secundárias (GUYTON et al., 2021).

Farmacologicamente, os corticosteroides de uso sistêmico, oral ou parenteral, possuem um grande potencial anti-inflamatório, imunomodulador e antineoplásico e são importantes no tratamento de várias enfermidades, como doenças autoimunes, reações alérgicas, crises de asma, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), dentre outras (RICE et al., 2017). Apesar de suas várias funções terapêuticas, os corticosteroides também são conhecidos por serem dose-dependentes e duração-dependentes, que levam à toxicidade (KAPUGI; CUNNINGHAM, 2019).

Os glicocorticoides constituem a classe mais relacionada ao amplo espectro de ação dos corticosteroides, de tal modo que muitos pacientes fazem uso desses fármacos de forma crônica, o que aumenta a longevidade, mas favorece também o aparecimento de efeitos adversos (EA) que podem afetar diferentes órgãos (GUTIÉRREZ-RESTREPO et al., 2021).

No âmbito dos mineralocorticoides, a fludrocortisona é o esteroide sintético protagonista dessa classe. Sua ação está relacionada ao efeito mimético da aldosterona, principal mineralocorticoide endógeno. Dessa forma, pode ser indicada para o tratamento de doenças caracterizadas pela insuficiência ou ausência de aldosterona, como insuficiência adrenal e a hiperplasia adrenal congênita; além de também poder ser utilizada na hipotensão ortostática por potencializar a ação dos vasoconstritores endógenos, como a norepinefrina e a angiotensina II (RAHMAN; ANJUM, 2023).

Esteroides de uso recorrente, principalmente na população jovem, são os anabolizantes, muito requeridos para o aumento de massa e força muscular. O estanozolol é uma das drogas mais utilizadas e, como outras, pode ser nocivo à saúde e gerar danos aos tecidos quando consumido em abuso (DE ARAÚJO et al., 2021).



Nesse contexto, este estudo teve como objetivo revisar a literatura científica vigente a respeito dos efeitos tóxicos do uso prolongado ou em altas doses de corticosteroides.

2 METODOLOGIA

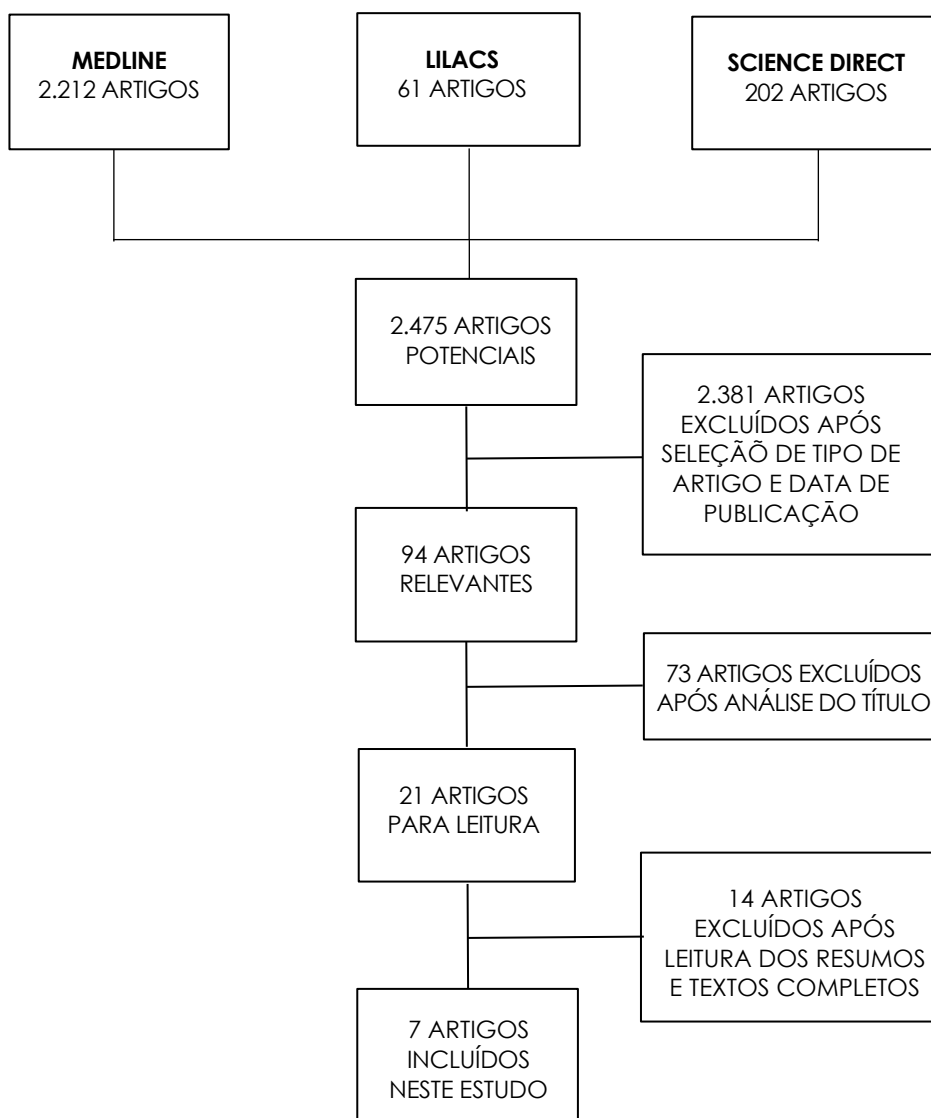
Este trabalho consiste numa revisão narrativa e foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica de caráter qualitativo. As fontes utilizadas para o estudo foram as bases de dados bibliográficas: MEDLINE, via Pubmed, LILACS, via Portal BVS e SCIENCE DIRECT. Para as buscas, foram usadas combinações de descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde): corticosteroides, toxicidade e “efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos”; e descritores MeSH (*Medicinal Subject Headings*): “*adrenal cortex hormones*”, *toxicity* e “*drug-related side effects and adverse reactions*”.

Foram incluídos artigos publicados em inglês, português e espanhol entre os anos de 2017 e 2023; ensaios clínicos, relatos de caso e um estudo retrospectivo que tiveram importância para o desenvolvimento da pesquisa. Artigos que não tiveram relação com a finalidade do estudo foram excluídos.

O Figura 1. demonstra o fluxo da seleção dos sete artigos inseridos na presente revisão.



Figura 1: Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica.



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os principais achados presentes nos estudos incluídos nesta revisão estão sumarizados no Quadro 1.

QUADRO 1. Principais achados obtidos por meio dos artigos analisados.

AUTORES/ANO	TIPO DE ESTUDO	POPULAÇÃO E AMOSTRA	OBJETIVOS	RESULTADOS	CONCLUSÕES
CAPACIA; FERRAZ, 2019.	Estudo descritivo	Médicos pediatras e residentes de pediatria (47 pediatras e 9 residentes).	Medir o conhecimento de pediatras e residentes sobre as razões de risco relacionadas com glaucoma cortisônico, em especial o uso de corticosteroides.	Grande parte dos participantes não conheciam os fatores de risco relacionados à doença, não sabiam da relação entre o uso de corticoides e desenvolvimento de glaucoma cortisônico e não encaminhavam os pacientes em uso de corticosteroides ao oftalmologista.	Foi percebida a necessidade da criação de campanhas para levar o conhecimento aos profissionais de saúde sobre os riscos da prescrição indevida de corticosteroides e enfatizar a necessidade de cautela e de responsabilidade na prescrição destes fármacos.
DANZA et al., 2021.	Estudo retrospectivo	Pacientes com lúpus eritematoso assistidos no Hospital Pasteur da cidade de Montevideo e observados em cinco etapas: T0, T1, T2, T3, T4; de acordo com o tempo desde o diagnóstico da doença.	Conhecer a relação entre dano crônico e exposição a glicocorticoides.	Há uma relação entre o uso de glicocorticoides e efeitos adversos permanentes. Essa associação é precoce, ou seja, a dose inicial provavelmente sinaliza o acúmulo de danos; é crescente ao longo do tempo; e não depende dos níveis de atividade dessa enfermidade.	Há evidências crescentes de que doses mais baixas podem ser igualmente eficazes e, ainda, seguras. Assim, conclui-se que devem ser elaborados mais estudos a respeito do assunto para que se consiga utilizar os glicocorticoides como imunossuppressores e anti-inflamatórios de rápida ação sem causar tantos efeitos adversos.



KUIKEL et al., 2022.	Relato de caso	Uma criança de 15 meses de idade com queixa principal de inchaço da face e excesso de pelos faciais e com relato de ganho de peso excessivo.	Descrever o caso de uma criança que desenvolveu síndrome de Cushing devido ao uso exagerado de clobetasol (potente esteroide tópico) sem prescrição, para tratar sugestiva sarna.	O tratamento relacionado à síndrome de Cushing envolveu a interrupção do uso da pomada e o uso oral de prednisolona durante 45 dias, o que culminou na redução dos efeitos locais do esteroide tópico e, após três meses, as características da síndrome reduziram bastante.	Esteroides tópicos podem causar vários efeitos adversos e o uso desses medicamentos de venda livre não devem ser usados de forma indiscriminada, mas apenas com indicação médica. Ainda, médicos devem alertar os pacientes de que o uso prolongado de esteroides de uso tópico pode causar diversos efeitos adversos, além de que estes devem ser orientados corretamente a como fazer o uso da droga.
PONTET et al., 2018.	Relato de 2 casos	Dois homens jovens, atletas amadores que foram se consultar por causa de icterícia e desenvolveram colestase e insuficiência renal.	Expor o caso de dois homens, sem doença hepática prévia, nem histórico de alcoolismo, que desenvolveram formas graves de alterações hepáticas e renais, tendo a necessidade de fazer hemodiálise.	A lesão hepática geralmente se desenvolve até 4 meses após o início da terapia. Exceto pela suspensão da droga, não existe tratamento específico para hepatotoxicidade por uso de anabólicos. A droga mais frequentemente atribuída a toxicidade é o estanozolol, isoladamente ou em associação com outros anabolizantes esteroides androgênicos.	A prevalência de hepatotoxicidade por anabolizantes esteroides androgênicos parece estar aumentando, provavelmente devido ao aumento do consumo ilícito. A dificuldade em regulamentar e controlar a distribuição desses produtos é um problema de saúde pública e cabe aos médicos conscientizarem a população sobre os riscos dessas drogas.
SNEN et al., 2021.	Relato de caso	Uma mulher de 72 anos, não fumante, com histórico médico de rinite alérgica sem sintomas respiratórios, sem história prévia de asma, apresentando aspergilose broncopulmonar alérgica.	Apresentar um caso de aspergilose broncopulmonar, doença que acomete cerca de 2,5% pacientes adultos com asma, e enfatizar os desafios de diagnóstico e tratamento devido às apresentações atípicas da enfermidade e significativa toxicidade relacionada ao manejo terapêutico.	A alta dosagem de medicamentos resultou em diversos efeitos adversos, como insuficiência hepática aguda, associada ao antifúngico, e osteonecrose das cabeças dos dois fêmures, relacionado ao uso exacerbado de corticosteroides. Ocorreu também uma recaída da paciente durante o desmame dos corticosteroides. Com a interrupção do tratamento antifúngico, não houve retorno da doença durante um ano de acompanhamento.	É importante que a identificação da doença seja feita de maneira precoce para diminuir a dificuldade do tratamento e os vários efeitos adversos que o tratamento com altas doses de glicocorticoides causam, por exemplo. Além de evitar que essa alta dosagem de drogas seja favorável a recidivas da doença durante o processo de desmame.



TOROGHI et al., 2022.	Ensaio clínico randomizado	Pacientes adultos (maiores de 18 anos) hospitalizados com Covid-19, em estado moderado ou grave, que precisavam de oxigênio complementar.	Comparar a eficácia e a segurança entre diferentes doses de dexametasona no tratamento de pacientes portadores de Covid-19 moderado a severo.	O grupo de pacientes que recebeu apenas uma dose de 8mg de dexametasona por dia (grupo de baixa dosagem) teve uma melhor resposta clínica comparado ao grupo que recebeu a mesma dose três vezes ao dia. Tanto a mortalidade foi menor naquele grupo, quanto a sobrevida foi maior do que neste. Ainda, leucocitose e hiperglicemia foram os principais efeitos adversos da dexametasona; e os grupos que tiveram os números mais altos de efeitos adversos foram os que receberam dosagem intermediária (duas vezes ao dia) e alta (três vezes ao dia).	Altas doses de dexametasona não só falharam em ser um método de tratamento mais eficaz do que utilizar uma baixa dosagem do medicamento, quanto trouxeram mais prejuízos a saúde, pois favorece o desenvolvimento de efeitos adversos e piora a sobrevida de pacientes hospitalizados em estado moderado a grave de Covid-19.
YAN; TANEJA; TANG., 2023.	Relato de caso	Homem de 64 anos, sem antecedentes psiquiátricos, com queixa de ideação suicida aguda.	Expor a relação entre o uso do paciente de dexametasona por 6 dias após uma cirurgia dental e o desenvolvimento de um transtorno obsessivo-compulsivo, que culminou em pensamentos suicidas.	Recuperou-se espontaneamente após 5 dias de suspensão do esteroide, sem retorno dos sintomas psiquiátricos no acompanhamento ambulatorial 11 dias depois.	Foi apresentado um caso único de TOC desenvolvido subitamente após o uso da dexametasona, que se resolveu espontaneamente após a suspensão da medicação.

Os glicocorticoides são medicamentos amplamente utilizados para o tratamento de diversas doenças e condições clínicas. Por mais que possuam muita utilidade terapêutica, os corticosteroides são conhecidos por sua toxicidade dependente da dose e da duração, sendo o terceiro grupo de medicamentos mais associado aos eventos adversos a medicamentos (KAPUGI; CUNNINGHAM, 2019; VITORINO; AGUIAR; SOUSA, 2020). Esses efeitos colaterais envolvem alterações no metabolismo de lipídios e de glicose, problemas cardiovasculares, prejuízos na resposta imune e outros. Vários exemplos e casos a respeito desse assunto foram descritos no presente estudo como forma de explicitar o cuidado que é exigido quando se trata de corticosteroides, para que os EA sejam minimizados e os danos à saúde do paciente sejam ínfimos.

Ressalta-se a grande influência de anabolizantes esteroides androgênicos, uma classe de corticosteroide, na área da estética. Esses fármacos foram criados para o tratamento de hipogonadismo e de puberdade tardia em homens, posteriormente vindo a ser utilizado para o tratamento do câncer de mama, da osteoporose e da anemia aplásica. Entretanto, por sua ação de hipertrofia muscular, passou a ser bastante utilizado pelos fisiculturistas. Nesse contexto, existem diversas ocorrências de abuso dessas drogas, como foi o caso de dois homens atletas amadores, sem histórico de doença hepática, nem alcoolismo, que desenvolveram graves alterações hepáticas e renais, sendo necessário a realização de hemodiálise, por conta do uso excessivo de esteroides anabolizantes (PONTET; CALLERI; HERNÁNDEZ, 2018).

Os EA relacionados ao uso dos glicocorticoides estão relacionados tanto à dose quanto ao tempo de uso do medicamento. Além disso, há variações quando comparado os resultados de pessoa a pessoa. Ou seja, as drogas esteroidais não podem ser usadas de forma indiscriminada ou generalizada (KULKARNI et al., 2022). Dentre os EA relacionados aos glicocorticoides, sabe-se que a maioria dos casos de Síndrome de Cushing ocorre devido ao uso excessivo de esteroides exógenos e, em alguns casos, ao de medicamentos que agem nos receptores de glicocorticoides, como a medroxiprogesterona (GUTIÉRREZ-RESTREPO et al., 2021). Assim, a exposição prolongada a doses elevadas destes fármacos pode causar a Síndrome de Cushing e outras consequências como alterações no metabolismo de lipídios e de glicose, problemas cardiovasculares e prejuízo na resposta imune (CRISTANTE; CHABRE, 2023; KULKARNI et al., 2022).



Um dos glicocorticoides mais comuns é a hidrocortisona, pomada de uso tópico utilizada, geralmente, em afecções cutâneas de caráter eczematoso. Pode-se citar como efeito adverso desse fármaco a dermatite sistêmica alérgica, a qual os corticosteroides (19%) são o maior grupo de drogas que podem causar essa condição, sendo responsáveis por mais de 30% das manifestações (DE GROOT et al., 2022).

Dentre os mineralocorticoides, a fludrocortisona é o esteroide sintético protagonista dessa classe. A administração desse fármaco também envolve cuidados, principalmente quando associado a glicocorticoides, pois os EA são elevados. Dentre eles pode-se citar: hipertensão, dor de cabeça, glaucoma, glicose sérica e urinária aumentada e ganho de peso, por exemplo (RAHMAN; ANJUM, 2023).

Em relação aos esteroides anabolizantes, destacam-se como EA: alterações comportamentais, retenção de água, hipertrofia cardíaca, hepatotoxicidade, mudança do perfil lipídico e injúria renal aguda (DE ARAÚJO et al., 2021).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos estudos revisados, analisou-se os malefícios do uso de corticosteroides, com enfoque nos efeitos adversos que esses fármacos podem causar em diferentes indivíduos. O uso indiscriminado e descuidado ainda é presente tanto entre médicos quanto entre pacientes.

Os estudos apontam a existência de uma linha tênue entre os benefícios e malefícios à saúde quando se trata do uso de corticosteroides, os quais sob uso prolongado ou em altas doses pode levar à toxicidade e aos efeitos adversos. Então, é fundamental que os profissionais de saúde se informem cada vez mais sobre os riscos de prescrições indevidas de corticosteroides e tenham cautela e atenção ao recomendarem a utilização desses hormônios miméticos.

Faz-se necessário, então, ressaltar a importância de um estudo aprofundado e continuado por parte dos profissionais de saúde, além da devida responsabilidade deles de orientar aqueles que serão medicados, para que problemas que poderiam ser evitados não sejam prevalentes no dia a dia médico.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CAPACIA, Raquel Bragança Soares; FERRAZ, Renato Ribeiro Nogueira. Conhecimento de pediatras e residentes sobre fatores de risco associados ao glaucoma cortisônico/Knowledge of pediatricians and residents about risk factors associated with cortisone glaucoma/Conocimiento de pediatras y residentes sobre factores. **Journal Health NPEPS**, v. 4, n. 1, p. 113-122, 2019.
2. CRISTANTE, Justine; CHABRE, Olivier. Factitious, or iatrogenic but unexpected Cushing's syndrome. In: **Annales d'Endocrinologie**. Elsevier Masson, 2023. p. 370-372.
3. DANZA, Alvaro et al. Relación entre el uso de glucocorticoides y el daño crónico en Lupus Eritematoso Sistémico: una asociación precoz y nociva. Estudio exploratorio. **Revista Uruguaya de Medicina Interna**, v. 6, n. 1, p. 14-23, 2021.
4. DE ARAÚJO, Tatiani Gonçalves et al. Uso de corticosteroides no tratamento da lesão hepática aguda grave decorrente de anabolizante estanozolol. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 19, n. 3, p. 176-180, 2021.
5. DE GROOT, Anton C. Systemic allergic dermatitis (systemic contact dermatitis) from pharmaceutical drugs: A review. **Contact Dermatitis**, v. 86, n. 3, p. 145-164, 2022.
6. GUTIÉRREZ-RESTREPO, Johnayro. Efectos adversos de la terapia con glucocorticoides. **Iatreia**, v. 34, n. 2, p. 137-150, 2021.
7. GUYTON, Arthur C.; HALL, Michael E.; HALL, John E. **Tratado de fisiologia médica**. 14.ed RIO DE JANEIRO: Grupo GEN, 2021, 1121 p.
8. KAPUGI, Michelle; CUNNINGHAM, Kathleen. Corticosteroids. **Orthopaedic Nursing**, v. 38, n. 5, p. 336-339, 2019.
9. KUIKEL, Sandip et al. Cushing Syndrome in a pediatric patient with topical steroid overuse. **Case Reports in Endocrinology**, v. 2022, 2022.
10. KULKARNI, Spoorthy et al. Metabolic adverse events associated with systemic corticosteroid therapy—a systematic review and meta-analysis. **BMJ open**, v. 12, n. 12, p. e061476, 2022.
11. PONTET, Yéssica; CALLERI, Alfonso; HERNÁNDEZ, Nelía. Hepatotoxicidad por esteroides anabólicos androgénicos, reporte de 2 casos en Uruguay. In: **Anales de la Facultad de Medicina. Universidad de la República**. Facultad de Medicina, p. 116-122, 2018.
12. RAHMAN, Masum; ANJUM, Fatima. **Fludrocortisone**. *StatPearls*, StatPearls Publishing, 27 April 2023.



13. RICE, J. Bradford et al. Long-term systemic corticosteroid exposure: a systematic literature review. **Clinical therapeutics**, v. 39, n. 11, p. 2216-2229, 2017.
14. SNEN, Houda et al. Case Report: Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis Revealing Asthma. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 695954, 2021.
15. TOROGHI, Negar et al. Comparing efficacy and safety of different doses of dexamethasone in the treatment of COVID-19: a three-arm randomized clinical trial. **Pharmacological Reports**, p. 1-12, 2022.
16. VITORINO, Mavilde; AGUIAR, Pedro; SOUSA, Paulo. Eventos adversos a medicamentos durante a internação hospitalar: análise de tendência em hospitais públicos de Portugal. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, p. e00056519, 2020.
17. YAN, Christina; TANEJA, Karishma; TANG, Sephora. Obsessive compulsive disorder due to dexamethasone use. **Psychiatry Research Case Reports**, v. 2, n. 1, p. 100123, 2023.