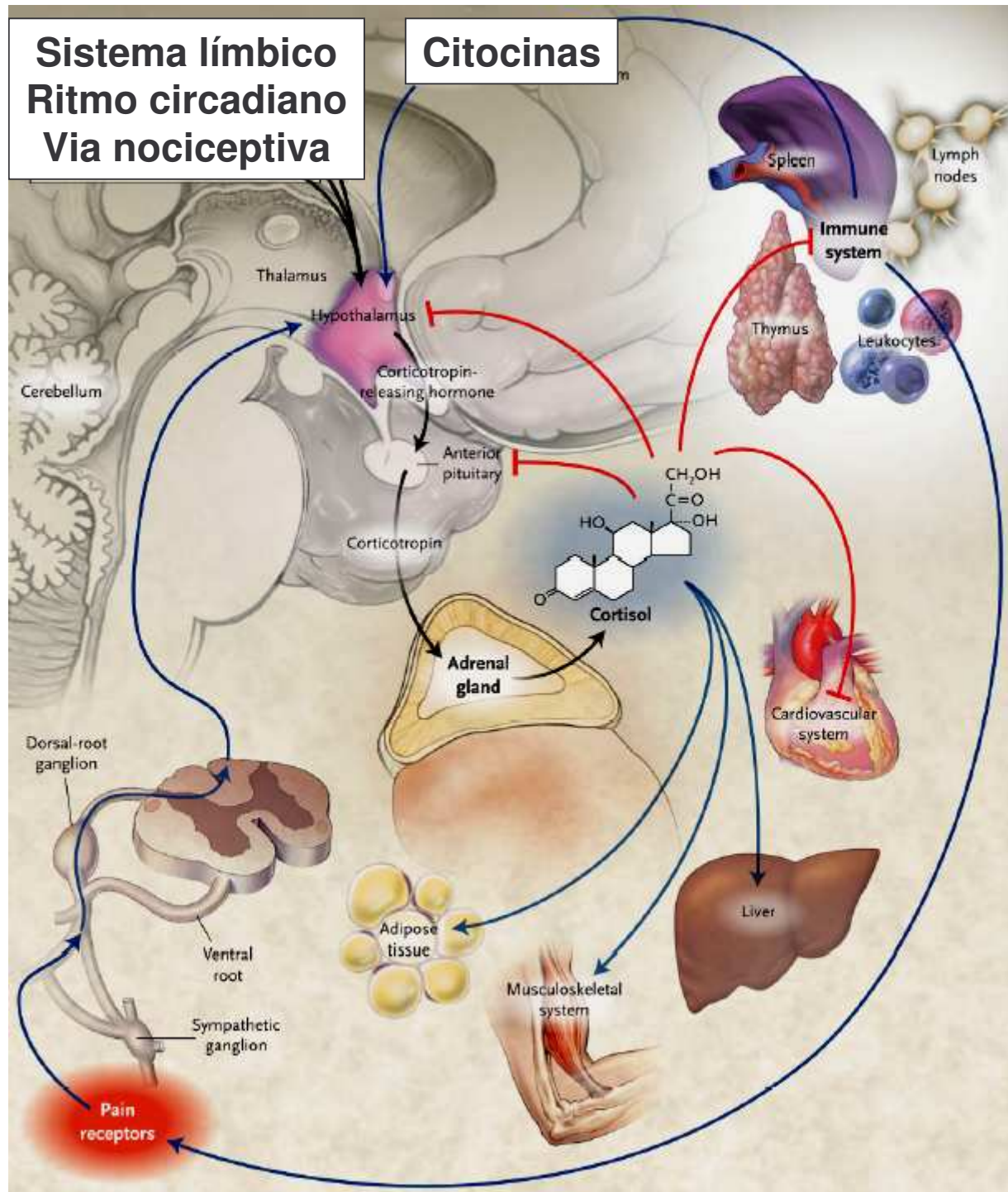


Sistema límbico
Ritmo circadiano
Via nociceptiva

Citocinas



In New England Journal Medicine
353 (16):1711-1722 (2005)

MECANISMO DE ACÇÃO

Superfamília dos receptores nucleares

Receptores dos esteróides

“ da vitamina D

“ da tiróide

“ dos retinóides

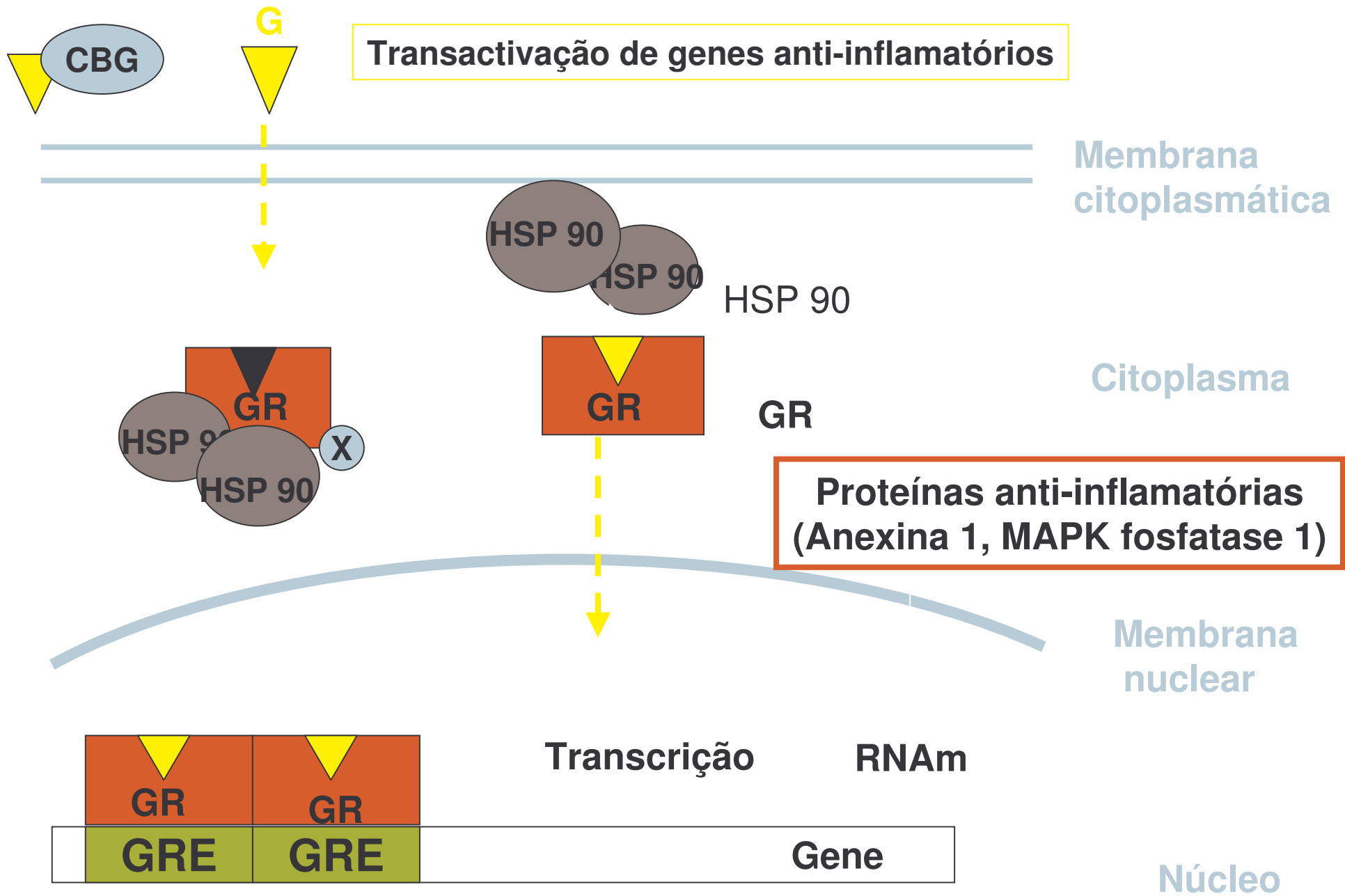


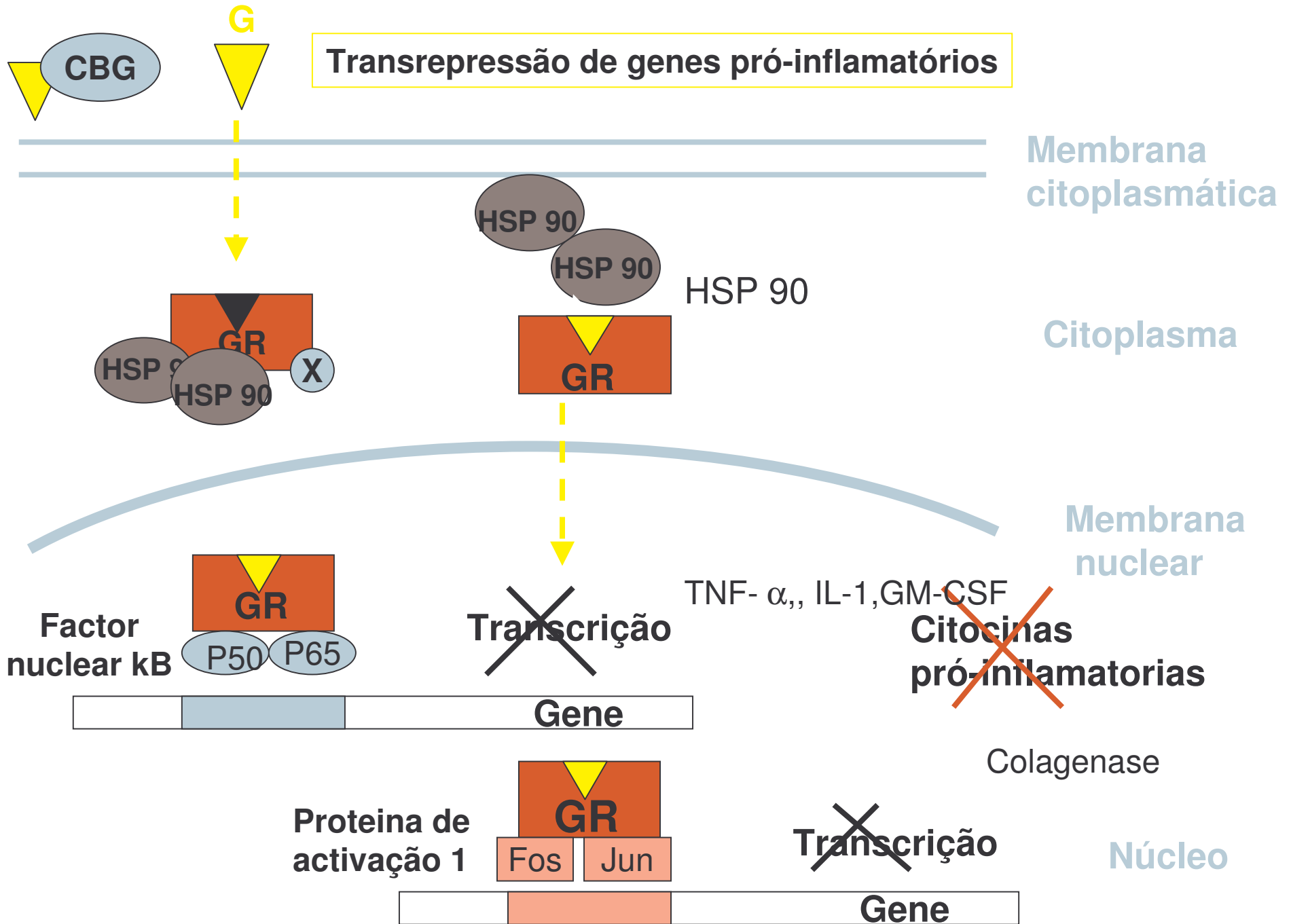
Regulam a
transcrição de
genes alvo

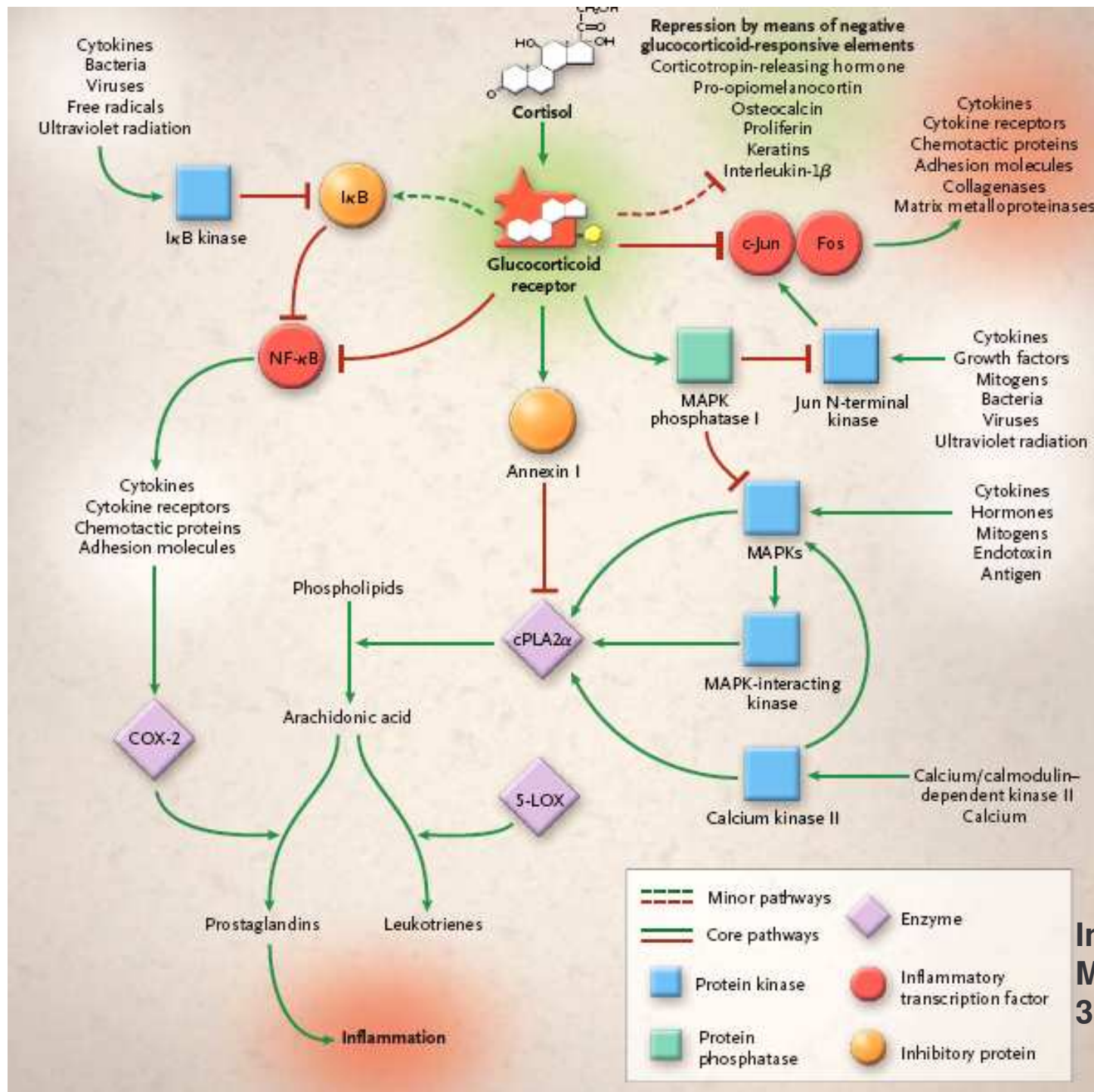
Têm em comum **dois domínios** (“dedos de zinco”- domínio de ligação ao DNA e domínio C-terminal de ligação ao ligando)

Receptor dos Glicocorticóides (GR)

- Proteína com duas isoformas (α e β)
- Domínio C-terminal (ligação ao glicocorticóide) (α e β)
- Domínio antigénico N-terminal, especificidade na regulação da transcrição
- Intra-citoplasmático, na forma de complexo inactivo com proteínas reguladoras (HSP 90 ligadas ao C-terminal)







In New England Journal
 Medicine
 353 (16):1711-1722 (2005)

Mecanismos de acção dos glicocorticóides

30 min-18 h

rápidos

Genómicos

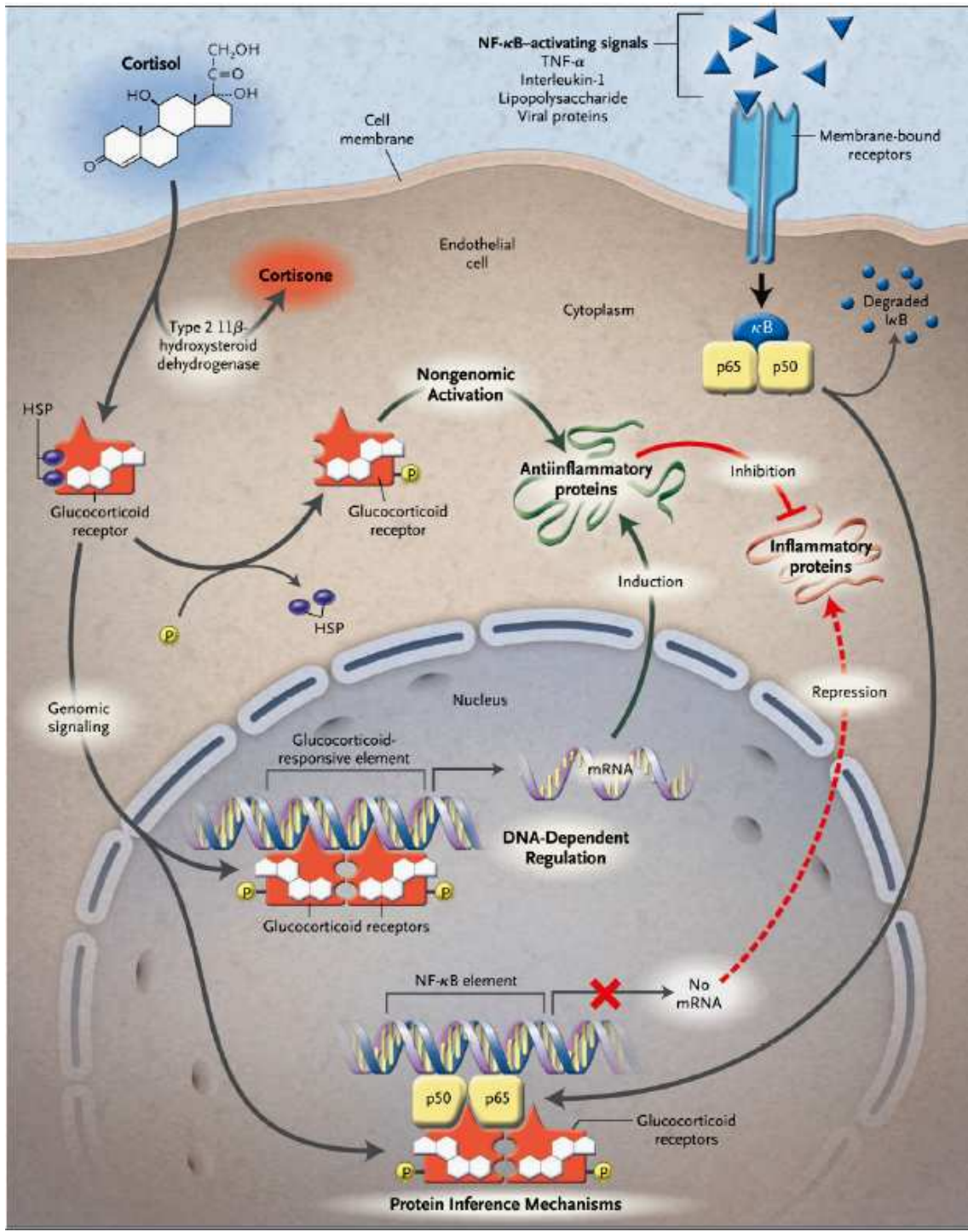
Não Genómicos

1. Efeito directo sobre sequências de DNA específicas (GRE), com transactivação de genes de proteínas anti-inflamatórias
2. Efeito indirecto de transrepressão de genes pró-inflamatórios, (citocinas, moléculas de adesão, enzimas) por inibição dos factores de transcrição (NF- κ B, AP-1) destes genes

Mecanismos de acção dos glicocorticóides



1. Integração nas membranas fosfolipídicas e alteração das suas propriedades fisico-químicas.
2. Interação específica com receptores de membrana???
3. Ligação ao GR citoplasmático, sem translocação para o núcleo, (inibição rápida da fosfolípase A2)



In New England Journal Medicine
 353 (16):1711-1722 (2005)

EFEITOS DOS GLICOCORTICÓIDES

Efeitos anti-inflamatório e imunossupressor

- **Concentração, distribuição e função dos leucócitos periféricos**
- **Supressão de citocinas inflam., quimiot. e molec. de adesão**
- **Inibição da função dos macrófagos tecidulares e cél. apres. de Atg**
- **< Prostaglandinas e leucotrienos, inibição da fosfolípase A2, redução da expressão da COX 2**
- **Inibição da desgranulação dos mastócitos (< histamina)**
- **< produção de Atc**

EFEITOS DOS GLICOCORTICÓIDES

2. Efeitos metabólicos

Gliconeogénese, síntese de glicogéneo,

Hiperglicemia, + insulina,

Proteólise, lipólise

Redistribuição da gordura corporal (pescoço de búfalo)

3. Efeitos catabólicos e antianabólicos

< massa muscular, pele + fina, osteoporose,

atraso de crescimento

4. Balanço hidro- electrolítico (túbulos distais e ductos colectores)

Reabsorção de Na^+ e excreção de K^+ e H^+

EFEITOS DOS GLICOCORTICÓIDES

5. Efeitos cardiovasculares

Hipertensão arterial

> reactividade vascular aos vasoconstritores

6. Efeitos sobre o músculo esquelético

Fadiga, fraqueza muscular (miopatia esteróide)

7. Efeitos sobre o SNC (Alt. do comportamento, euforia, insónia, ansiedade, psicose, depressão...)

8. Efeitos hematológicos

< linfócitos, eosinófilos e monócitos circulantes

> leucócitos (> libertação da MO)

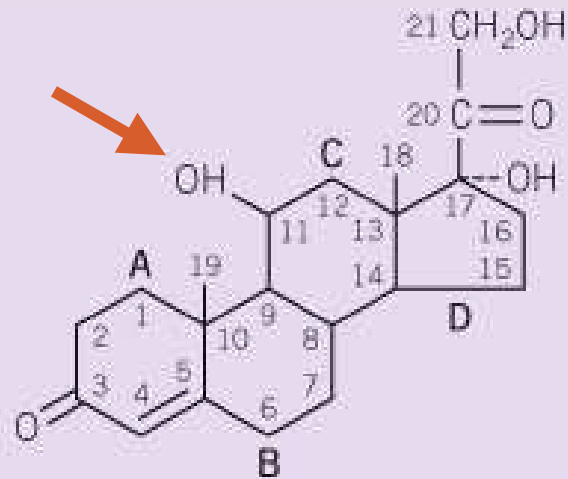
9. Supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (> 2 semanas)

10. Risco de úlcera péptica

Indicações Terapêuticas DOS GLICOCORTICÓIDES

- 1. Reações Alérgicas (asma, urticaria, toxidermias, rinite)**
- 2. Colagenoses**
- 3. Patologia ocular (uveíte aguda, coroidite)**
- 4. Doenças inflamatórias intestinais**
- 5. Doenças hematológicas (anemia hemolítica, PTI, mieloma, leucemia)**
- 6. Patologia osteoarticular (artrite, bursite, tenossinovite)**
- 7. Doenças neurológicas (edema cerebral)**
- 8. Transplante de órgãos**
- 9. Doença pulmonar (asma brônquica, sarcoidose)**
- 10. Doença renal (sind. nefrótico)**
- 11. Dermatoses**

CHEMICAL STRUCTURE OF CORTISOL



Boa absorção por via oral

90% ligação proteínas plasmáticas (transcortina)

Metabolismo hepático

Semivida plasmática 60-90 minutos

	Potência anti-inflam.	Retenção de Na+	Duração de acção	Dose equivalente mg
Cortisol (hidrocortisona)	1	1	Curta	20
Cortisona	0,8	0,8	Curta	25
Fludrocortisona	10	125	Interm	
Prednisona	4	0,8	Interm	5
Prednisolona	4	0,8	Interm	5
Metilprednisolona	5	0,5	Interm	4
Triancinolona	5	0	Interm	4
Betametasona	25	0	Longa	0,75
Dexametasona	25	0	Longa	0,75

	Vias de administração
Cortisol (hidrocortisona)	Oral, parentérica, tópica
Cortisona	Oral, parentérica, tópica
Fludrocortisona	Oral, parentérica, tópica
Prednisona	Oral
Prednisolona	Oral, parentérica, tópica
Metilprednisolona	Oral, parentérica, tópica
Triancinolona	Oral, parentérica, tópica
Betametasona	Oral, parentérica, tópica
Dexametasona	Oral, parentérica, tópica

Corticosteróides tópicos

- **Via inalatória** (budesonido, fluticasona)
(Rinite alérgica, asma brônquica, DPCO)
- **Via rectal, enema e cápsulas** (budesonido)
(Doença inflamatória intestinal)
- **Via intralesional** (acetonido de triancinolona)
- **Vias ocular, tópica cutânea...**

Classes de corticosteróides tópicos

Potency	Steroid
Mild	Hydrocortisone 0.5–2.5%
Moderate	Clobetasone butyrate 0.05%
	Flurandrenolone 0.0125%
	Fluocinolone acetonide 0.0025%
	Hydrocortisone with urea
	Mometasone furoate 0.1%
Potent	Beclomethasone dipropionate 0.025%
	Betamethasone dipropionate 0.05%
	Betamethasone valerate 0.1%
	Fluocinolone acetonide 0.025%
	Fluocinonide 0.05%
	Hydrocortisone 17 butyrate 0.1%
	Triamcinolone acetonide 0.1%
	Fluticasone propionate 0.05%
Very potent	Clobetasol propionate 0.05%
	Diflucortolone valerate 0.1%

Absorção de hidrocortisona em função da localização

Face anterior do antebraço	1
Plantas	0.14
Palmas	0.83
Couro cabeludo	3.5
Fronte	6
Escroto/pálpebras	42

Toxicidade do uso continuado de doses suprafisiológicas de glicocorticóides

Resultante da suspensão do Tx

Insuf. Aguda da suprarrenal

“Rebound” da patologia de base

Resultante do uso prolongado

Hipertensão, hiperglicemia

> Susceptibilidade a infecções

Osteoporose, osteonecrose, miopatia

Alt. psiquiátricas, cataratas

Redistribuição de gordura

Hirsutismo, acne, estrias, equimoses

Pescoço de búfalo



Estrias



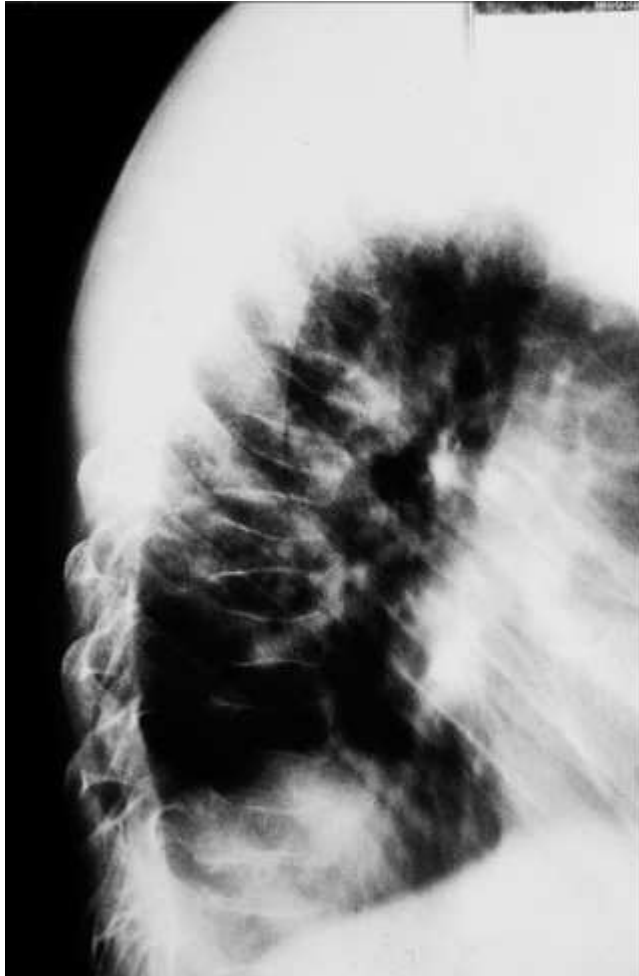
Atrofia cutânea



Rosácea cortisónica



Osteoporose



Osteonecrose

