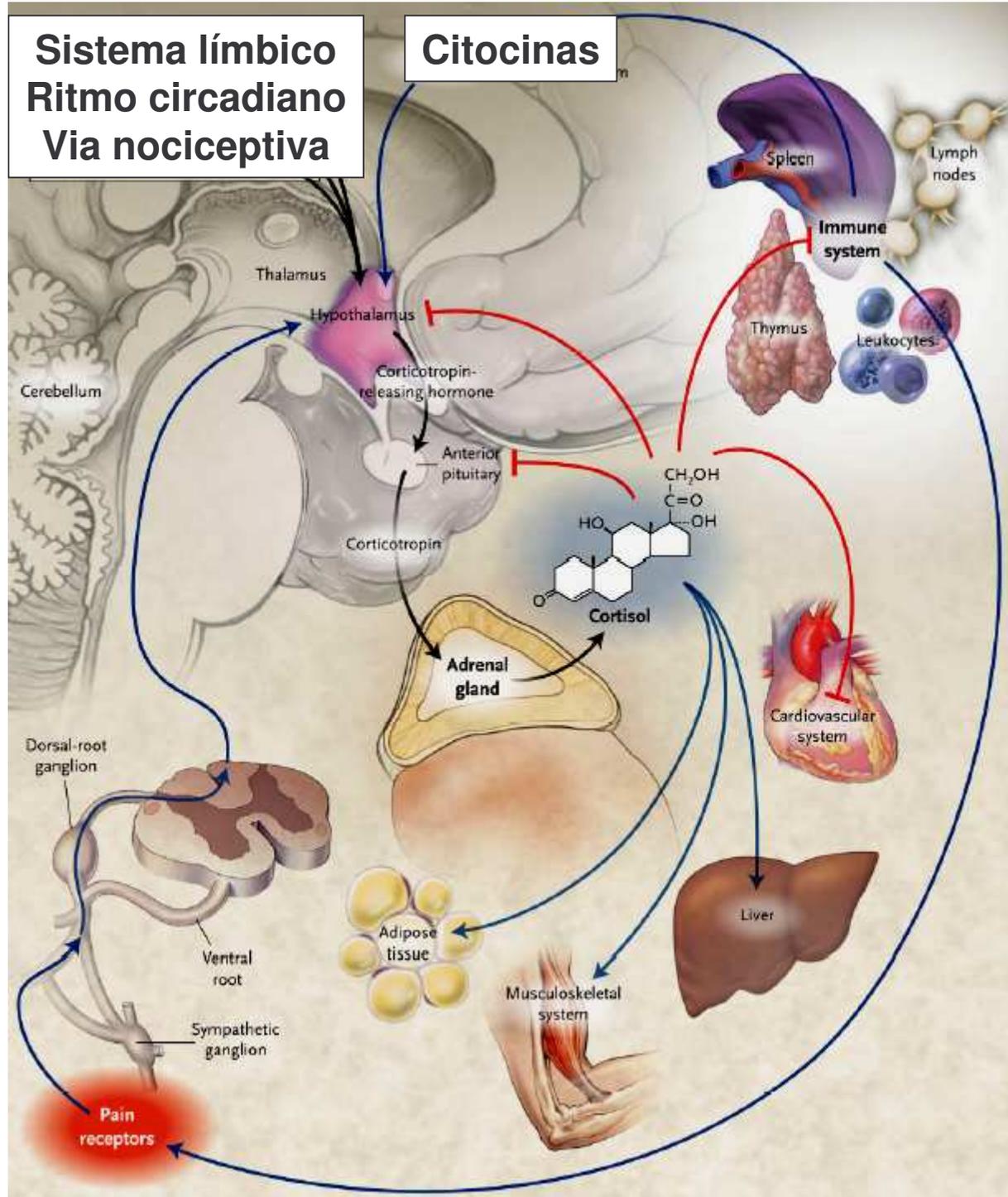


**Sistema límbico**  
**Ritmo circadiano**  
**Via nociceptiva**

**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

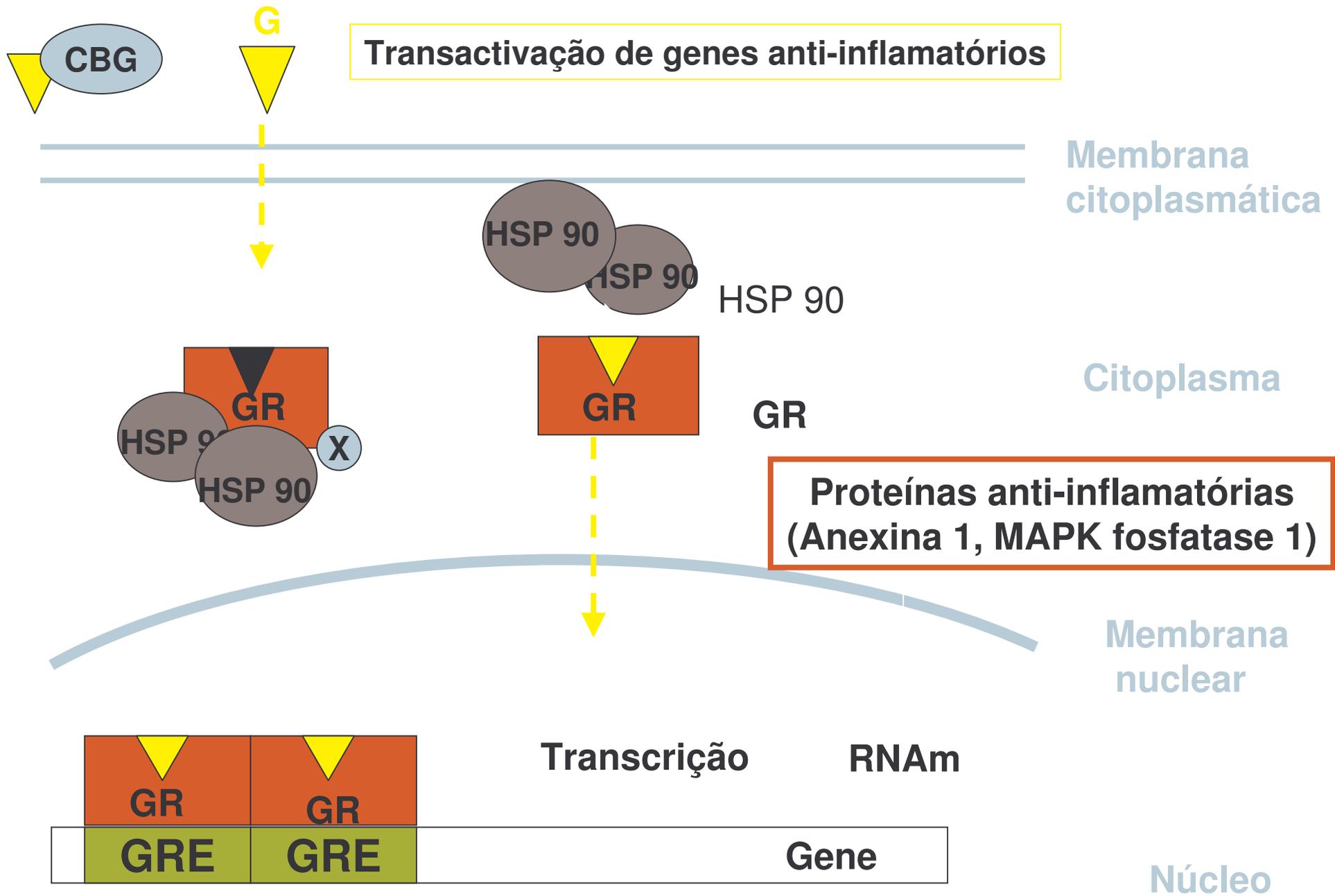


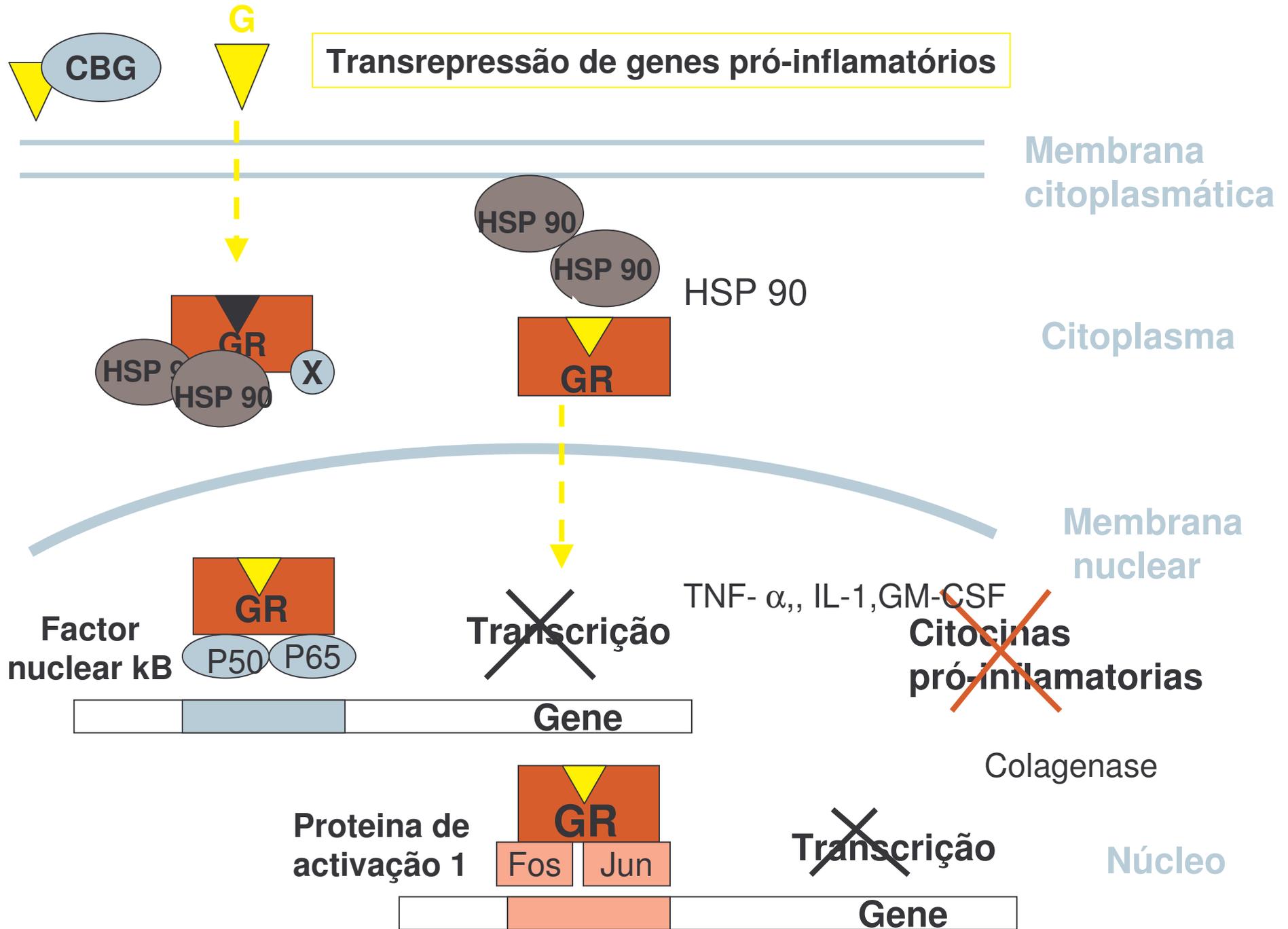
Regulam a  
transcrição de  
genes alvo

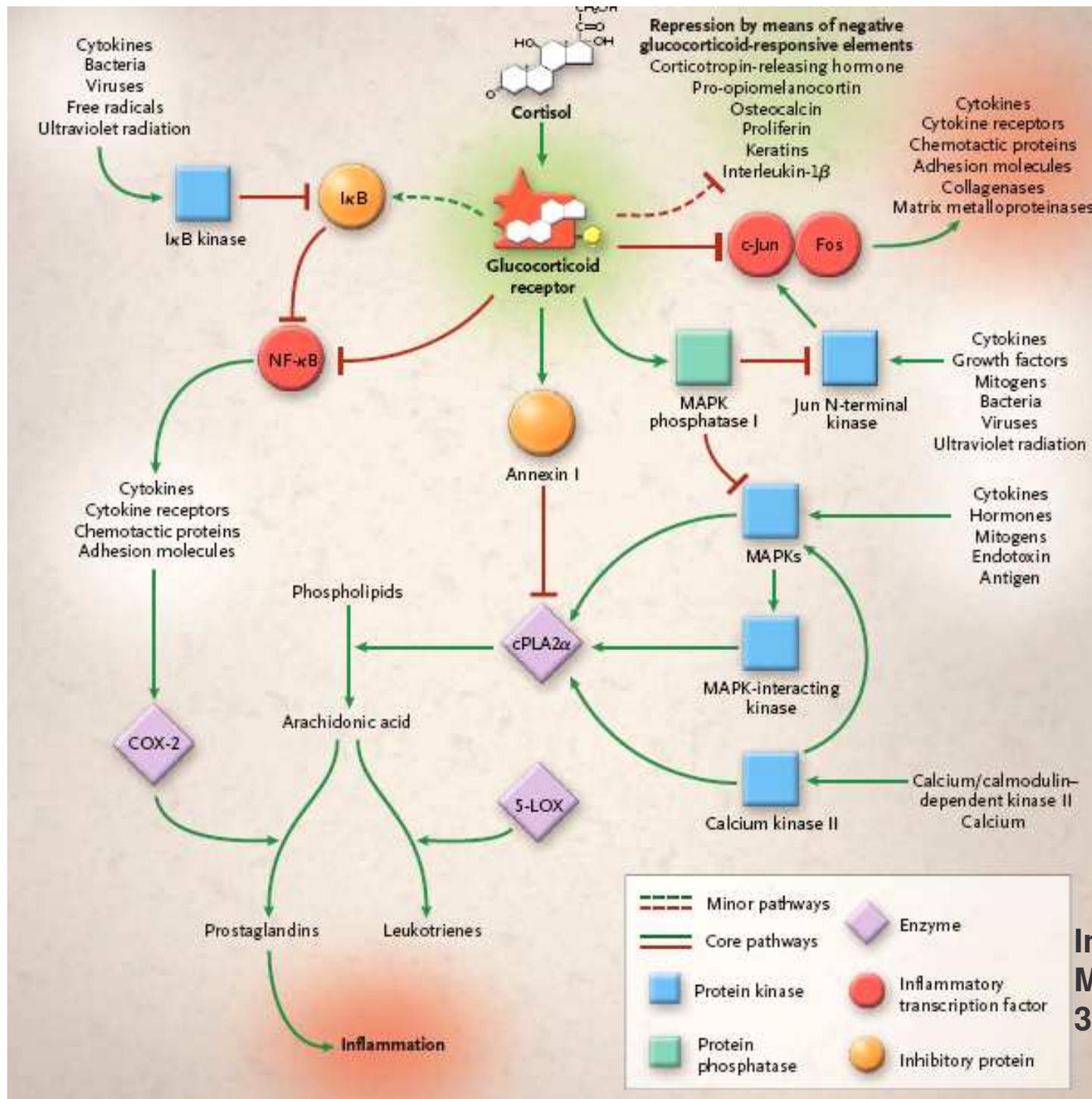
Têm em comum **dois domínios** (“dedos de zinco”- domínio de ligação ao DNA e domínio C-terminal de ligação ao ligando)

# Receptor dos Glicocorticóides (GR)

- Proteína com duas isoformas ( $\alpha$  e  $\beta$ )
- Domínio C-terminal (ligação ao glicocorticóide) ( $\alpha$  e  $\beta$ )
- 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**

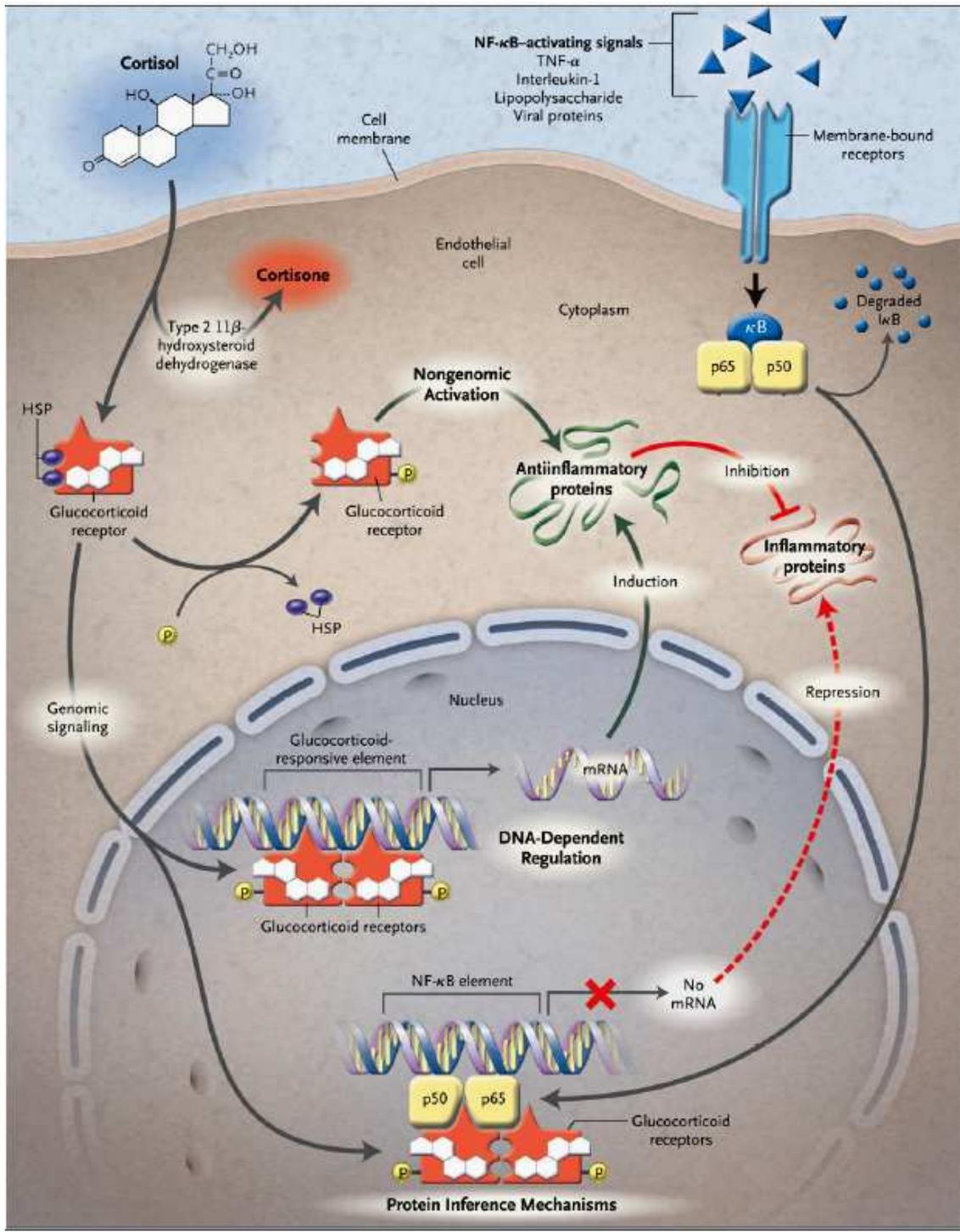
**Não Genómicos**

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- $\kappa$ B, AP-1) destes genes

# Mecanismos de acção dos glicocorticóides



1. Integração nas membranas fosfolipídicas e alteração das suas propriedades fisico-químicas.
2. Interacção 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  $\text{Na}^+$  e excreção de  $\text{K}^+$  e  $\text{H}^+$

# 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)

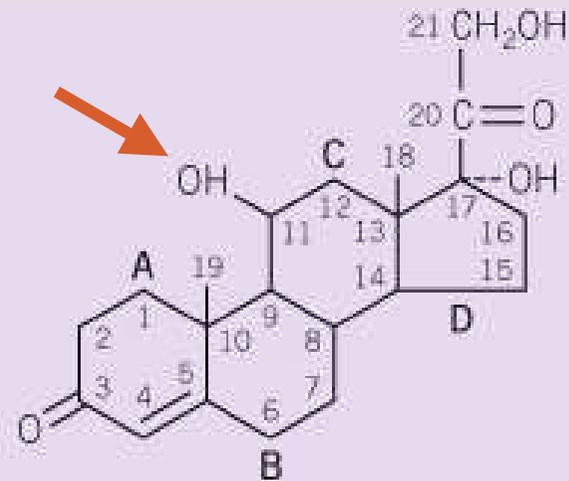
## 9. Supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (> 2 semanas)

## 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**

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

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

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

# **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**



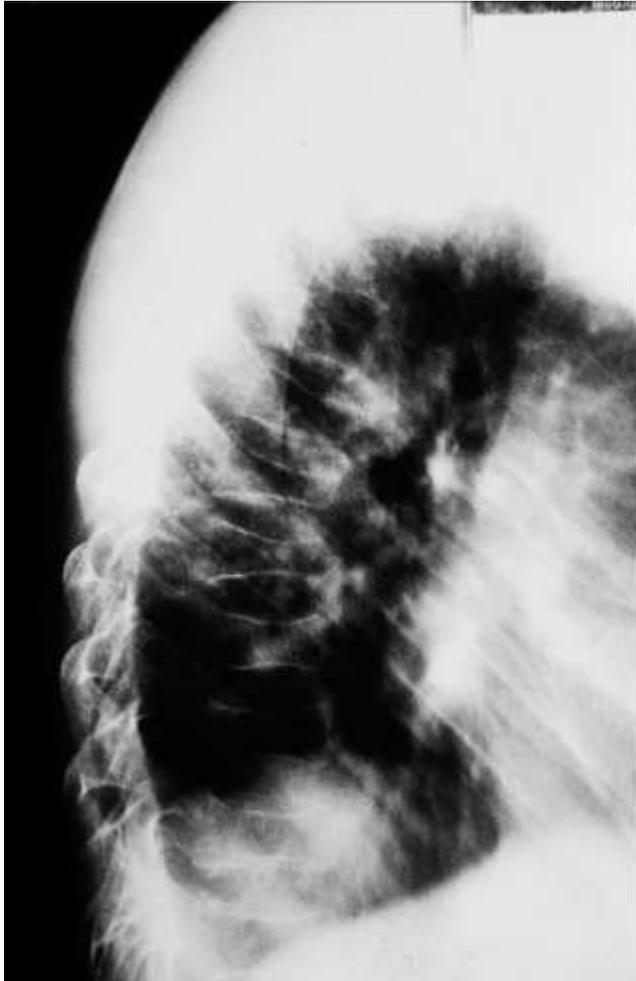
**Atrofia cutânea**



**Rosácea cortisónica**



## Osteoporose



## Osteonecrose

