



Corticosteroides tópicos: lobo em pele de cordeiro?

Topical glucocorticoids: wolf in sheep's clothing?

L. Karla Arruda, MD, PhD¹, Emanuel S.C. Sarinho, MD, PhD²

O conceito de “exposoma”, introduzido como complementar ao genoma no estudo da etiologia das doenças, representa todas as exposições sofridas pelo indivíduo desde a concepção, e é composto de fatores ambientais de fontes endógenas e exógenas¹. É um conceito recente, utilizado para compreender melhor o aumento sem precedentes das doenças crônicas inflamatórias não transmissíveis, aonde se incluem as doenças alérgicas. O conceito de exposoma alerta sobre a importância das exposições, entre as quais o uso de esteroides, cujos efeitos devem ser analisados não apenas em função de desfechos primários, mas também com uma perspectiva evolutiva.

Os glicocorticoides permanecem como estratégia terapêutica fundamental no manejo de pacientes com asma persistente e outras doenças alérgicas, incluindo rinite alérgica e dermatite atópica. O uso crônico e possivelmente mesmo o uso intermitente de glicocorticoide oral apresenta o potencial de causar redução da densidade mineral óssea, aumentando o risco de osteoporose e fraturas por fragilidade tanto em adultos como em crianças. Portanto, é fundamental que todo médico avalie cuidadosamente o benefício potencial (por exemplo, prevenção da perda do controle da asma) sobre os riscos antes de optar por prescrever terapia de longo prazo, ou mesmo de curto prazo com glicocorticoide oral.

Em recente artigo de revisão no *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Buehring e cols. resumem os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos da osteoporose induzida por glicocorticoides, e avaliam os efeitos de glicocorticoides orais e inalados em adultos e crianças asmáticas, com ênfase no efeito destas terapias sobre a saúde óssea². Segundo os autores, a osteoporose induzida por glicocorticoides é a causa iatrogênica mais comum de osteoporose secundária. Fraturas por fragilidade, uma consequência importante da osteoporose, ocorrem em 30 a 50% dos pacientes em uso a longo prazo de glicocorticoides sistêmicos. Há evidência consistente de que glicocorticoides orais, especialmente quando usados por mais de três meses em doses maiores que 5 a 7,5 mg/dia de Prednisona (ou equivalente), aumentam o risco deste tipo de fratura. O risco de fraturas de quadril aumenta em sete vezes, e o de fraturas em vértebras aumenta em até 17 vezes com tratamento com Prednisona ou equivalente em doses de 10 a 12 mg/dia por mais de três meses. Em crianças, o risco de fraturas aumenta em 30%, e pode ser ainda maior para fraturas de úmero, naqueles que recebem mais de quatro cursos de glicocorticoide oral por ano, quando comparados à população pediátrica saudável. Portanto, há evidências consistentes de que a terapia com glicocorticoides orais aumenta o risco de fraturas por fragilidade, e na ausência destas, a osteoporose é uma doença silenciosa, em que os pacientes carecem da percepção da pobre qualidade do seu osso, sendo então fundamental a atenção a esta condição na prática clínica².

¹ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP. Editora-Chefe do BJAi.

² Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. Editor Associado do BJAi.

Correspondência para:
Luisa Karla Arruda
karla@fmrp.usp.br

Efeitos adversos sistêmicos também podem ocorrer como resultado do uso de glucocorticoides tópicos, quer seja uso inalatório nasal ou pulmonar, ou aplicação percutânea.

Os esteroides inalados podem acarretar efeitos indesejáveis, tanto em adultos como em crianças, incluindo efeitos no metabolismo ósseo que podem levar a supressão do crescimento e redução da densidade mineral óssea. Em crianças pré-puberais, um dos estudos mais consistentes em avaliar o efeito do tratamento da asma persistente com glicocorticoides inalados no crescimento e metabolismo ósseo é o estudo CAMP - *The Childhood Asthma Management Program*. Resultados iniciais deste estudo revelaram redução da altura em torno de 1 cm, um a quatro anos após ter sido iniciada a terapia com doses baixas a moderadas de glicocorticoide (200 µg de Budesonida duas vezes ao dia), e os investigadores avaliaram que esta desaceleração da velocidade de crescimento não alteraria a altura atingida na vida adulta³. Entretanto, o mesmo grupo relatou recentemente os resultados de *follow-up* do estudo CAMP (dados obtidos para 91% dos participantes incluídos inicialmente no estudo), e concluíram que houve uma perda significativa de 1,2 cm na altura idade adulta final (mulheres ≥ 18 anos, homens ≥ 20 anos), nos pacientes tratados com Budesonida *versus* placebo. Em análise de subgrupos, essa diminuição na altura foi mais pronunciada em pacientes do sexo feminino, com redução de 1,8 cm, especialmente nas mais jovens (5 a 8 anos) quando da inclusão no estudo. O efeito foi também mais pronunciado em pacientes que usaram doses mais elevadas de Budesonida nos primeiros dois anos da pesquisa. De forma interessante, a redução da altura na idade adulta no grupo tratado com Budesonida foi semelhante à observada após 2 anos de tratamento (-1.3 cm; 95% CI, -1.7 a -0.9), indicando que a diminuição não foi progressiva ou cumulativa³.

Os resultados do estudo CAMP não são universais, e estudos retrospectivos com o objetivo de avaliar o eventual efeito de glicocorticoides inalados em crianças não mostraram diminuição da altura na idade adulta². Embora o crescimento seja um parâmetro de extrema importância para o pediatra, a densidade óssea e a qualidade do osso, além das fraturas por fragilidade, devem ser também preocupações importantes para médicos envolvidos no cuidado de adultos e crianças. De uma forma geral, estudos do efeito do uso de glicocorticoides inalados na densidade mineral óssea em adultos, incluindo revisões sistemáticas da literatura, mostram resultados conflitantes, com tendência a um risco aumentado de fraturas por fragilidade em pacientes recebendo doses moderadas a altas de glicocorticoides inalados a longo prazo². Entretanto, o limite da dose ou do período de uso de glicocorticoides inalados associados a este risco não estão bem determinados, bem

como para o uso de glicocorticoides orais, pois isso vai depender da resposta ao exposoma de cada indivíduo. Em crianças, os efeitos dos glicocorticoides inalados na densidade mineral óssea são ainda mais complexos, e as medidas de desfecho são também variáveis. De forma interessante, no estudo CAMP não foram detectadas diferenças significantes na densidade mineral óssea entre terapia com Budesonida ou placebo³.

O efeito do uso prolongado de glicocorticoide inalado foi avaliado em outro estudo prospectivo envolvendo crianças de 2 e 3 anos de idade com chiado recorrente e *Asthma Predictive Index score* positivo que foram randomizadas para um tratamento de dois anos com Fluticasona 176 µg/dia ou placebo. Guilbert e cols. relataram os resultados da avaliação da altura dessas crianças, obtida com uso de estadiômetro, após 2 anos do término da medicação do estudo, e compararam com os resultados obtidos em crianças que receberam placebo⁴. Na coorte como um todo, o grupo tratado com Fluticasona não teve menor crescimento linear que o grupo placebo, dois anos após descontinuação da medicação. Entretanto, análise *post hoc* revelou que crianças de mais baixa idade (2 anos), que pesavam menos de 15 kg à inclusão no estudo tratadas com Fluticasona apresentaram menor crescimento linear que aquelas que usaram placebo, possivelmente devido à maior exposição relativa à Fluticasona⁴.

A conclusão desses estudos em conjunto é que o pequeno efeito dos glicocorticoides inalados em diminuir a altura na idade adulta deve ser cuidadosamente balanceado contra seus benefícios bem estabelecidos em controlar a asma persistente, e que a dosagem e o tipo de glicocorticoide inalado tornam-se importantes considerações ao se iniciar a terapia em crianças³. Esses achados devem também ser pesados cuidadosamente contra o potencial de maior retardo do crescimento que pode resultar de frequentes exacerbações de asma que podem ocorrer pelo não uso do glicocorticoide inalado, necessitando de cursos frequentes de glicocorticoide oral². Os dados atuais da relação entre uso de glicocorticoides inalados e densidade mineral óssea em crianças são inconclusivos, com resultados conflitantes que requerem maior avaliação.

O que podemos dizer sobre os glicocorticoides tópicos para uso percutâneo? Desde a introdução dos glicocorticoides tópicos na prática clínica, há cerca de 60 anos, esta classe de medicamentos tem sido considerada a base para o tratamento de muitas condições inflamatórias da pele. Recente atualização de consensos para o tratamento de dermatite atópica (DA) continua reafirmando o papel fundamental anti-inflamatório e antiprurido dos esteroides tópicos em pacientes com DA, com a recomendação do uso dos esteroides de mais alta potência para exacerbações agudas da doença^{5,6}.

Estudos recentes demonstraram que mais de 80% dos pacientes que recebem prescrição de glicocorticoides tópicos têm medo de efeitos adversos e não usam essas medicações de forma apropriada, reduzindo os benefícios terapêuticos (a chamada “fobia de esteroides”)⁷. Apesar disso, múltiplos estudos demonstram que o uso adequado em crianças é bem tolerado e eficaz⁷. Entretanto, efeitos adversos locais e sistêmicos têm sido relatados com o uso de glicocorticoides tópicos, sendo os efeitos adversos locais muito mais frequentes que os sistêmicos. Efeitos locais incluem exacerbação de acne pré-existente, hipertricose, hirsurtimo, rosácea, dermatite perioral, atrofia da pele, telangiectasia, risco aumentado de infecções por fungos e vírus, dentre outros. Efeitos sistêmicos relatados incluem aspecto cushingoide, supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, insuficiência adrenal, retenção de sal, hipocalcemia, hipertensão, osteocondrite, osteoporose, distúrbio reversível do crescimento, diabetes, catarata, glaucoma, entre outros⁷.

A potência dos glicocorticoides tópicos utilizados é fator de extrema importância para o aparecimento de efeitos adversos, particularmente em crianças. Múltiplos ensaios existem para estimar a potência de novos glicocorticoides tópicos, entretanto o ensaio de vasoconstrição desenvolvido por Stoughton em 1972 continua a ser o mais amplamente utilizado. Embora existam exceções na correlação entre atividade vasoconstrictora e capacidade anti-inflamatória, o sistema de sete classes continua a ser uma ferramenta clínica útil para a seleção de glicocorticoides tópicos⁷. Além da estrutura química, a absorção dos glicocorticoides tópicos é aumentada por fatores como a permeabilidade da barreira epidérmica, vascularização cutânea e espessura da pele. Doenças inflamatórias cutâneas como a DA predispõem a quebra da barreira cutânea, permitindo maior absorção. O veículo pode também ter impacto. Oclusão com *plastic wraps* pode aumentar a absorção em 10 a 100 vezes. Além disso, grandes áreas de superfície cutânea, aplicações frequentes, e duração prolongada do tratamento aumentam a absorção. Pacientes pediátricos têm características peculiares que podem causar níveis séricos e teciduais mais elevados de glicocorticoides tópicos e favorecer efeitos adversos sistêmicos, como a maior relação área de superfície corporal-peso, e menor capacidade de metabolização dos esteroides, particularmente em lactentes e pré-escolares⁷.



Xilogravura de Francis Barlow, 1687: "O Lobo em pele de cordeiro".

A segurança do uso de glicocorticoides tópicos na gravidez foi estudada por Chi e cols.⁸ em um estudo de coorte populacional amplo realizado no Reino Unido. Os autores compararam 35.503 mulheres grávidas que receberam prescrição de glicocorticoides tópicos durante a gravidez, com 48.630 mulheres grávidas não expostas. De forma interessante, os resultados mostraram associação significativa de restrição de crescimento fetal com exposição materna a glicocorticoides tópicos de potência alta ou muito alta, com risco relativo ajustado de 2.08 [95% CI 1.40–3.10]. O mecanismo postulado para a restrição do crescimento fetal parece ser devido à *down-regulation* pelo glicocorticoide da cascata de sinalização do *insulin-like growth factor*⁸.

No presente número do BJAI, Yang e cols. investigaram elementos do metabolismo ósseo em crianças com DA moderada ou grave (SCORAD médio de 50,69 por ocasião da inclusão no estudo), que relataram uso prolongado de glicocorticoides tópicos, sem uso de glicocorticoides orais, e compararam os parâmetros encontrados com aqueles de crianças saudáveis⁹. O grupo de crianças com DA estudado mostrou um z-escore de

altura para idade dentro da faixa considerada normal na população, entretanto significativamente menor do que o escore de crianças saudáveis participantes do estudo. Além disso, foi demonstrada baixa massa óssea envolvendo osso trabecular e cortical, associada a diminuição do remodelamento ósseo em crianças com DA. Os resultados do estudo de Yang e cols. sugerem a possibilidade de efeito adverso causado pelo glicocorticoide tópico sobre o mecanismo de remodelamento ósseo⁹. Embora o estudo tenha limitações, reconhecidas pelos autores, que incluem falta de avaliação sistemática da quantidade e frequência de aplicação, e ausência de informação sobre o tipo, método de aplicação e potência dos glicocorticoides tópicos utilizados, foi constatado que os pacientes com DA que usavam glicocorticoide tópico continuamente há mais tempo apresentaram maior redução na massa óssea⁹. O estudo não permite inferir que a causa da baixa massa óssea seja exclusivamente o uso do glicocorticoide tópico, havendo outros fatores que também poderiam contribuir para os achados, como baixa exposição solar, comprometimento na qualidade do sono, alterações na dieta e inflamação crônica. Entretanto, traz a necessidade de atenção para esta possibilidade de efeito adverso sistêmico em crianças com DA em tratamento com glicocorticoide tópico,

particularmente aquelas com doença moderada ou grave, mesmo sem uso de glicocorticoide oral.

Ainda neste número do BJA, Mauro Monteiro de Aguiar, Emanuel Sarinho e cols. revisitam o manejo da asma durante a gravidez, reforçando os conceitos de segurança e eficácia do glicocorticoide inalado como primeira linha de tratamento, em particular sua importância na prevenção de exacerbações de asma que potencialmente poderiam causar hipóxia e outras complicações fetais¹⁰. A Budesonida, identificada como classe B pelo FDA, é o glicocorticoide inalado considerado de primeira escolha na gravidez, pelo maior número de estudos disponíveis. Os autores enfatizam que a redução de medicações, particularmente dos glicocorticoides inalados, durante a gravidez deve ser evitada ou considerada com muita cautela, pois não se justifica o risco de perder o controle da doença na gestação¹⁰. Andréia Fernandes e cols., em revisão sobre fatores de risco para mortes por asma, enfatizam a importância do tratamento adequado para prevenção de óbitos pela doença. Em particular, relatam que o uso regular de glicocorticoides inalados no tratamento da asma persistente reduz as hospitalizações e morte pela doença¹¹. Nelson Rosário discute artigo muito interessante, sobre a eficácia do uso de Prednisolona oral em um grupo de 111 crianças hospitalizadas por sibilância com idade média de 12 meses, que foi acompanhado por sete anos¹². Os resultados deste estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, revelaram que os fatores de risco independentes mais fortemente associados a sibilância recorrente foram a detecção de rinovírus, seguida por sensibilização alérgica, idade menor que 1 ano e eczema. A sibilância induzida por rinovírus tem sido associada à diminuição da função pulmonar precocemente, doença mais grave e alto risco para desenvolvimento de asma. De forma interessante, no estudo discutido por Nelson Rosário o tratamento do episódio inicial de sibilância com Prednisolona reduziu o risco de sibilância recorrente em crianças com infecção por rinovírus e/ou eczema, e esse efeito persistiu por todo o período de acompanhamento (sete anos)¹². Estes artigos em conjunto ressaltam a inquestionável importância dos glicocorticoides sistêmicos, inalatórios e tópicos no tratamento e prevenção de asma e alergia.

Para os glicocorticoides tópicos inalados é importante reconhecer que nem todos são equivalentes em termos de potência e eficácia. Comparados ao cortisol endógeno, as várias apresentações de glicocorticoides inalados podem apresentar potência até 1.000 vezes maior em termos de efeito anti-inflamatório². Portanto, para começar é importante entender as doses comparativas entre as várias formulações comercialmente disponíveis de glicocorticoides inalados, além de suas propriedades como biodisponibilidade tópica e sistêmica, potência química, e dispensação por diferentes tipos de dispositivos

inalatórios, aspectos recentemente revistos por Stoloff & Kelly¹³. Uma das preocupações atuais é com o efeito dos glicocorticoides inalados no metabolismo ósseo, com implicações para risco de osteoporose e fraturas por fragilidade. Com base em evidências recentes, um risco aumentado de fraturas pode existir por uso de doses moderadas a altas de glicocorticoides inalados. É importante identificar os grupos de risco para este efeito, e categorizar os pacientes conforme revisto por Buehring e cols.². Segundo esses autores, maior atenção deve ser dirigida às fraturas por fragilidade. Ter tido uma fratura por fragilidade, independente da idade, sexo, tipo, dose ou tempo de uso de terapia com glicocorticoide deve prontamente direcionar o médico a determinar o risco de futuras fraturas e a recomendar o manejo apropriado da situação².

Orientações para uso de glicocorticoides tópicos percutâneos devem incluir: reservar as classes superpotentes de glicocorticoides tópicos para controle por tempo curto de exacerbações e para uso em pele espessa de palmas das mãos e plantas dos pés; usar glicocorticoides tópicos de potência moderada preferencialmente em tronco e extremidades, e glicocorticoides tópicos de baixa potência em face, pescoço, axila e região de fraldas e genitais. A dosagem não deve exceder duas vezes ao dia; com frequência é possível utilizar uma vez ao dia, quando deve-se usar preferencialmente a dose pela manhã, mimetizando o ritmo circadiano. Sempre que possível limitar a terapia a 1 a 2 semanas, com a dose mais baixa pelo período de tempo mais curto para controlar os sintomas. Entretanto, o uso crônico pode ser muito bem tolerado, desde que efeitos adversos sejam monitorizados. Efeitos adversos são em sua maioria reversíveis se identificados em seu início⁷.

É importante ressaltar que o manejo de pacientes com asma, DA e outras doenças alérgicas não inclui apenas tratamento medicamentoso. É importante conhecermos a epidemiologia dessas doenças e perfis de sensibilização alérgica nas várias regiões geográficas, como mostram Heli Brandão e cols.¹⁴, e Bruno Paes Barreto e Kamila Ferreira¹⁵ neste número do BJA, para termos elementos para recomendar medidas de controle ambiental e imunoterapia alérgeno-específica quando indicada, que podem ser estratégias adjuvantes eficazes para estabelecer o controle em nossos pacientes com doenças alérgicas.

Mas, retornando ao escopo deste Editorial, apesar das evidências incontestáveis de benefício para pacientes com asma e doenças alérgicas, o uso dos glicocorticoides deve ser feito com atenção e cautela, e com monitoração frequente dos pacientes, sejam eles adultos ou crianças, mesmo para glicocorticoides inalados ou tópicos. Assim, como princípio básico, é sempre apropriado o uso da dose efetiva mais baixa possível para o controle dos sintomas, para minimizar preocu-

pações com o uso de glicocorticoides em quaisquer das suas vias de administração, com especial cuidado nos extremos da vida. É importante ter um olhar atento e em perspectiva, pois este grupo de medicamentos apresenta um grande potencial de interferência no exposoma, tanto para o bem como para o mal. Enfim, glicocorticoide tópico: lobo em pele de cordeiro? Difícil de definir, cabe ao pastor ficar atento.

A expressão “lobo em pele de cordeiro” tem origem numa frase de uma parábola de Jesus, proferida no Novo Testamento: “Cuidado com os falsos profetas, que vêm até vós vestidos como ovelhas, mas, interiormente, são lobos devoradores” (Mateus 7:15-20). Fonte: Wikipedia.

REFERÊNCIAS

1. Rappaport SM. Discovering environmental causes of disease. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66:99-102.
2. Buehring B, Viswanathan R, Binkley N, Busse W. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update on effects and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:1019-30.
3. Kelly HW, Sternberg AL, Lescher R, Fuhlbrigge AL, Williams P, Zeiger RS, et al. Effect of inhaled glucocorticoids in childhood on adult height. *N Engl J Med*. 2012;367:904-12.
4. Guilbert TW, Mauger DT, Allen DB, Zeiger RS, Lemanske RF, Szeffler SJ, et al. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:956-63.
5. Schneider L, Tilles S, Lio P, Boguniewicz M, Beck L, Lebovidge J, et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:295-9,e1-27.
6. Boguniewicz M and Leung DYM. The ABC's of managing patients with severe atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:511-2. e5.
7. Morley KW and Dinulos JG. Update on topical glucocorticoid use in children. *Curr Opin Pediatr*. 2012;24:121-8.
8. Chi C, Mayon-White R, Wojnarowska F. Safety of topical corticosteroids in pregnancy: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol*. 2011;131:884-91.
9. Yang AC, Penterich VR, Pereira RM, Takayama L, Lazaretti-Castro M, Kalil J, Castro FF. Avaliação da densidade mineral óssea em crianças com dermatite atópica moderada ou grave. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(3):155-62.
10. Aguiar MM, Rizzo JA, Lima ME, de Melo Junior EF, Sarinho ES. Asma na gravidez: atualização no manejo. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(3):138-42.
11. Fernandes AG, Souza-Machado C, Souza-Machado A, Cruz AA. Fatores de risco para morte por asma. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(3):143-8.
12. Rosario Filho NA. Prednisolona na sibilância induzida por vírus. [Carta ao Editor]. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(3):180-2.
13. Stoloff SW and Kelly HW. Updates on the use of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:337-44.
14. Brandão HV, Batista W, Cruz CS, de Moura A, Martins Junior DF. Prevalência e gravidade de asma, rinite e eczema entre crianças e adolescentes de Feira de Santana, BA, por questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(3):170-4.
15. Barreto BA & Ferreira KS. Prevalência de sensibilização a aeroalérgenos em adolescentes de Belém, Pará. *Braz J Allergy Immunol*. 2013;1(3):163-9.