



## MECANISMOS CELULARES E MOLECULARES DA AÇÃO ANTIINFLAMATÓRIA DOS GLICOCORTICÓIDES

Rafael Carvalho Torres\*  
Daniella Bianchi Reis Insuela\*\*  
Vinicius de Farias Carvalho\*\*\*

### RESUMO

Glicocorticóides regulam vários processos fisiológicos e, é a terapia antiinflamatória mais efetiva para doenças inflamatórias crônicas, como a asma. Glicocorticóides suprimem a inflamação através de vários mecanismos celulares e moleculares. Seus efeitos sobre as células inflamatórias incluem: indução de apoptose, inibição de citocinas e inibição da migração. Os mecanismos moleculares de ação dos glicocorticóides estão associados com a supressão de múltiplos genes inflamatórios que são ativados em doenças inflamatórias crônicas, através da ligação de receptores de glicocorticóides a co-ativadores e recrutamento de histona desacetilase 2 para o complexo de transcrição ativado; Receptores de glicocorticóides ativados também interagem com sítios de reconhecimento no DNA para ativar transcrição de genes antiinflamatórios. Nesta revisão, nós abordamos os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides, com ênfase nos seus mecanismos de ação celulares e moleculares.

**Palavras-chave:** Glicocorticóides. Inflamação. Receptor de glicocorticóides.

\*Mestrando em Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. Graduado em Biomedicina, Unirio. Laboratório de Inflamação, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. rctorres@ioc.fiocruz.br

\*\*Mestranda em Biologia Celular e Molecular, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. Graduada em Biomedicina, Unirio. Laboratório de Inflamação, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. d.bianchi@ioc.fiocruz.br

\*\*\*Pesquisador Adjunto do Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. Doutor em Farmacologia, UFRJ. Laboratório de Inflamação, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz. vfrias@ioc.fiocruz.br



## ABSTRACT

## CELLULAR AND MOLECULAR MECHANISMS OF ANTI-INFLAMMATORY ACTION OF GLUCOCORTICOIDS

Glucocorticoids regulate several physiological processes and are the most effective anti-inflammatory therapy for chronic inflammatory diseases, as asthma. Glucocorticoids suppress inflammation through various cellular and molecular mechanisms. Their effects on inflammatory cells include: inducing apoptosis, inhibition of cytokine release and inhibition of migration. The molecular mechanisms of action of glucocorticoids are associated with suppression of multiple inflammatory genes that are activated in chronic inflammatory diseases, through binding of glucocorticoid receptors to coactivators and recruitment of histone deacetylase 2 to the activated transcription complex. Activated glucocorticoid receptors also interact with DNA recognition sites to activate transcription of anti-inflammatory genes. In this review, we approached the anti-inflammatory effects of glucocorticoids, with emphasis on their cellular and molecular mechanisms of action.

**Keywords:** Glucocorticoids. Inflammation. Glucocorticoids receptor.

## 1 INTRODUÇÃO

Glicocorticóides estão entre os fármacos mais utilizados no mundo e são eficazes no tratamento de várias doenças inflamatórias e imunológicas, incluindo asma, dermatites, artrite reumatóide e alguns casos de câncer (DE BOSSCHER *et al.*, 2010). Os glicocorticóides foram isolados e, posteriormente, sintetizados pela primeira vez no final da década de 1930 por Edward Kendall e Tadeus Reichstein e, em 1940, 28 esteróides adrenais já haviam sido isolados por eles, incluindo cortisona, hidrocortisona (cortisol), corticosterona e 11-deoxicorticosterona. Em 1949, Philip Hench descreveu que a cortisona possuía extrema eficácia no tratamento de pacientes com artrite reumatóide e, um ano depois desta descoberta, foi atribuído a Hench, Kendall e Reichstein o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina (RUBIN, 2007). No entanto, o uso oral dos glicocorticóides de forma crônica mostrou-se limitado, uma vez que este tratamento induz diversos efeitos colaterais sistêmicos severos associados às ações catabólicas dos glicocorticóides em tecidos mesenquimais, incluindo atrofia da pele, fraqueza muscular e osteoporose (STANBURY; GRAHAM, 1998). Com isso, o entendimento molecular dos efeitos dos glicocorticóides em



tipos celulares específicos é necessário para o desenvolvimento de estratégias que superem os efeitos colaterais, mantendo os efeitos terapêuticos dos mesmos. Nesta revisão, nós discutimos os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides, com ênfase nos mecanismos moleculares de ativação do receptor de glicocorticóides (GR) em diferentes tipos celulares do sistema imune.

## 2 SÍNTESE E REGULAÇÃO DOS GLICOCORTICÓIDES

Glicocorticóides são hormônios esteróides, ou seja, tem em sua estrutura um núcleo esteróide formado por quatro anéis com 17 átomos de carbono que remetem ao seu precursor, a molécula de colesterol. Ao contrário da produção dos hormônios protéicos, a síntese dos glicocorticóides independe de transcrição gênica imediata bem como de modificações pós-traducionais. A produção deste hormônio depende da presença de enzimas específicas, responsáveis pela conversão do colesterol nos hormônios esteróides (KRAEMER, 2007). Os órgãos classicamente responsáveis pela síntese dos glicocorticóides são as adrenais, ou supra-renais, que são glândulas endócrinas localizadas sobre os rins. Há evidências de que outros órgãos, incluindo pele, intestino, timo e coração, podem ser capazes de sintetizar glicocorticóides, uma vez que já foi detectada a presença de enzimas esteroideogênicas, bem como níveis significativos de glicocorticóides, mesmo após adrenalectomia, nestes órgãos (TAVES *et al.*, 2011).

A síntese dos glicocorticóides inicia-se na membrana interna da mitocôndria, onde o colesterol é convertido enzimaticamente à pregnenolona pela citocromo CYP11A. Para tal, o colesterol é transportado a partir da membrana mitocondrial externa pela proteína reguladora esteroideogênica aguda. Em humanos, a pregnenolona é enviada ao retículo endoplasmático rugoso e convertida em progesterona e 17- $\alpha$ -hidroxipregnenolona pelas enzimas 3 $\beta$ -HSD e CYP17, respectivamente. Em seguida, através de hidroxilações subsequentes, essas moléculas originam os esteróides, incluindo mineralocorticóides, glicocorticóides e hormônios sexuais (DAVIES; MACKENZIE, 2003).

A regulação da síntese e, conseqüentemente, dos níveis circulantes de glicocorticóides é feita através do eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal (HPA). Em condições fisiológicas, os níveis de glicocorticóides variam ao longo do dia, estando o hormônio presente em altos níveis durante os períodos de maior atividade diária, tendo o seu pico correspondente ao início do período de



atividades (CHUNG; SON; KIM, 2011).

Em situações de estresse, os níveis circulantes dos glicocorticóides são automaticamente elevados. Para tal, células localizadas nos núcleos paraventriculares hipotalâmicos secretam o fator liberador de corticotropina (CRF) e vasopressina (AVP), que atuam em receptores específicos, CRF1 e AVPR1B respectivamente, presentes na região anterior da hipófise. Na hipófise, a ativação de CRF1 induz a produção e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que é potencializada pela ativação simultânea do AVPR1B (YAYOU; NAKAMURA; ITO, 2009). O ACTH liberado ativa seu receptor específico, denominado MC2R, presente no córtex da adrenal. A ativação do MC2R na adrenal induz a síntese de enzimas esteroidogênicas bem como o transporte do colesterol através da membrana mitocondrial culminando na produção e liberação de glicocorticóides (XING *et al.*, 2011).

Na presença de níveis elevados de glicocorticóides, os mesmos atuam em seus receptores (GR) presentes nos núcleos paraventriculares hipotalâmicos e na adenohipófise, reduzindo a síntese e secreção de ACTH (HUSSELL *et al.*, 2010). Esse processo, denominado de *feedback* negativo, é importante em situações de hiperatividade do eixo HPA, sendo que falhas nessa regulação podem acarretar no aparecimento ou agravamento de doenças (SILVA *et al.*, 2009). Atualmente, tem se demonstrado que a funcionalidade do eixo HPA pode ser influenciada pelo sistema endocanabinóide, uma vez que antagonistas seletivos do receptor canabinóide do tipo 1 quando administrados concomitantemente com a dexametasona nos núcleos paraventriculares hipotalâmicos inibem o efeito de *feedback* negativo exercido pela dexametasona (HILL *et al.*, 2010; TASKER; HERMAN, 2011). Além disso, os níveis de glicocorticóides ainda podem ser modulados em seus locais de ação, antes da sua interação com seus receptores, através da interconversão entre cortisol, forma ativa, e a cortisona, forma inativa do hormônio. Esta modulação é realizada pela enzima 11- $\beta$ -hidroxiesteróide dehidrogenases (11 $\beta$ HSD), que possui duas isoformas. A 11 $\beta$ HSD-1 está associada com a formação de glicocorticóides ativos nos tecidos a partir da sua forma inativa. Como exemplo, a expressão aumentada da 11 $\beta$ HSD-1 no hipocampo e córtex cerebral de animais idosos, e, conseqüentemente, de cortisol nestes tecidos, associa-se com o aparecimento de deficiências cognitivas (HOLMES *et al.*, 2010). A 11 $\beta$ HSD-2 está relacionada com a conversão tecidual do cortisol em cortisona e, sua atuação é fundamental em gestantes que apresentam altos níveis circulantes de glicocorticóides, atuando como barreira funcional na placenta destas com efeito protetor para o feto (DY *et al.*, 2008).



### 3 RECEPTOR DE GLICOCORTICÓIDES (GR)

O GR é um receptor presente no citoplasma celular. Em humanos, o material genético codificante do receptor de glicocorticóides foi isolado em 1985 (HOLLENBERG *et al.*, 1985). O gene encontra-se no cromossomo cinco e, através de um processo de *splicing* alternativo do RNA mensageiro pode originar duas isoformas altamente homólogas do receptor, denominadas GR $\alpha$  e GR $\beta$ . No entanto, há uma pequena região não homóloga que é responsável pela diferenciação funcional das isoformas do GR. O GR $\alpha$  é amplamente expresso no citoplasma dos mais diversos tipos celulares e sua ativação responde pelos efeitos biológicos determinados pelos glicocorticóides (NICOLAIDES *et al.*, 2010). Na ausência de ligantes, o GR $\alpha$  forma um complexo heterodimérico com chaperonas, incluindo as proteínas de choque térmico (Hsp) 90, 70 e 50, que estabiliza o receptor na sua conformação inativa (FANG *et al.*, 2006). Na presença dos glicocorticóides, o GR $\alpha$  sofre modificações conformacionais que resultam em sua dissociação das Hsps. Em seguida, o complexo glicocorticóide-GR transloca-se para o núcleo por um processo que envolve proteínas importadoras presentes na membrana nuclear, incluindo importina- $\alpha$  e -13 (GOLDFARB *et al.*, 2004; TAO *et al.*, 2006). No núcleo, o complexo glicocorticóide-GR liga-se ao elemento de resposta ao glicocorticóide (GRE), presente no DNA celular, e funciona como um fator de transcrição gênica regulando positiva ou negativamente a expressão dos genes alvos (JONH *et al.*, 2008).

O GR $\beta$  é encontrado principalmente no núcleo e os glicocorticóides conhecidos são incapazes de ligar-se a ele. Este receptor encontra-se ligado ao DNA interferindo com a ligação do complexo glicocorticóide-GR ao DNA. Dessa forma, o GR $\beta$  tem efeito dominante negativo sobre a transcrição mediada pelo GR $\alpha$ , funcionando como um inibidor natural da ação dos glicocorticóides (OAKLEY *et al.*, 1999). Neste contexto, já foi demonstrado que alguns indivíduos que são resistentes ao tratamento com glicocorticóides apresentam elevada expressão de GR $\beta$  (HAMILOS *et al.*, 2001; LI *et al.*, 2010).

O GR é uma proteína composta por regiões distintas, são elas: i) a região amino terminal, que é um domínio de ligação à moléculas co-ativadoras do receptor; ii) a região de domínio de ligação ao DNA, apresentando dois motivos denominados dedos de zinco, responsáveis pela ligação do receptor ao DNA; iii) a região “hinge”, que confere flexibilidade ao receptor e permite sua dimerização; iv) o domínio de acoplamento do ligante (LBD), que é a região a qual o glicocorticóide se liga no receptor. O LBD do GR $\alpha$  apresenta



35 aminoácidos a mais em comparação ao LBD do GR $\beta$ , o que responde pela ausência de ligação do glicocorticoide ao GR $\beta$  (ZHOU; CIDLOWSKI, 2005).

A regulação da expressão gênica induzida pelos glicocorticóides depende da interação entre o complexo glicocorticoide-GR, DNA e moléculas co-ativadoras, a exemplo do coativador de receptor de esteróide do tipo 2 (SRC-2). Este complexo pode regular a expressão gênica por dois mecanismos: i) trans-repressão gênica, no qual observa-se o recrutamento da enzima histona desacetilase (HDAC) e consequente desacetilação de genes do complexo de transcrição de moléculas pró-inflamatórias, o que induz a condensação do DNA e dificulta a transcrição de proteínas pró-inflamatórias; ii) trans-ativação gênica, através do aumento da acetilação pela enzima histona acetiltransferase (HAT) de genes codificantes de proteínas antiinflamatórias, mecanismo que facilita a transcrição destes genes (Tabela 1) (BARNES, 2011). Além disso, o complexo glicocorticoide-GR pode regular a expressão gênica de forma não-genômica. Neste caso, o complexo liga-se a fatores de transcrição, incluindo NF- $\kappa$ B e AP-1, impedindo que os mesmos codifiquem proteínas pró-inflamatórias (REICHARDT *et al.*, 2001).

Tabela 1: Papel dos glicocorticóides na modulação da expressão de genes envolvidos nas respostas inflamatórias

Aumento da expressão gênica (trans-ativação)

- I $\kappa$ B- $\alpha$ , um inibidor de NF- $\kappa$ B;
- Lipocortina-1;
- Receptores  $\beta_2$ -Adrenérgicos;
- Zipper de leucina induzido por glicocorticóides (GILZ);
- Citocinas antiinflamatórias, incluindo IL-10 e IL-12;
- MAP quinase fosfatase (MKP)-1, um inibidor da via da MAP quinase.

Diminuição da expressão gênica (trans-repressão)

- Quimiocinas, incluindo CCL-1, CCL-5, CCL-11, CXCL-8;
- Moléculas de adesão, incluindo ICAM-1 e VCAM-1;
- Peptídeos inflamatórios, incluindo endotelina-1;
- Receptores de mediadores inflamatórios, incluindo receptores de bradicina;
- Citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-2, IL3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-15, SCF, TNF- $\alpha$ ;
- Enzimas inflamatórias como: óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e ciclooxigenase (COX)-2

Fonte: Adaptado de Barnes (2011).



## 4 EFEITO DOS GLICOCORTICÓIDES SOBRE A FUNÇÃO DE CÉLULAS INFLAMATÓRIAS

### 4.1 Linfócitos T

Os linfócitos T possuem um papel chave em orquestrar a resposta inflamatória e os glicocorticóides são eficazes em inibir a ativação, proliferação e sobrevivência destas células. Além disso, os glicocorticóides são capazes de inibir a transcrição de muitas citocinas derivadas de linfócitos T e podem causar uma mudança no perfil de resposta imune de Th1 para Th2 em concentrações fisiológicas (FRANCHIMONT *et al.*, 2000). Em doses farmacológicas, os glicocorticóides podem reduzir a atividade do fator de transcrição STAT4 e, conseqüentemente, a liberação de citocinas Th1, incluindo interleucina (IL)-2 e interferon (INF)- $\gamma$ , além de citocinas Th2, incluindo IL-4, IL-5 e IL-13, e reduzem a atividade do fator de transcrição GATA-3 (MANEECHOTESUWAN, 2009).

A ação dos glicocorticóides em linfócitos T produtores de IL-17 tem sido muito pouco estudada até o momento. Estudos demonstram que a terapia com glicocorticóides diminui a produção de IL-17 tanto em pacientes com artrite reumatóide como em pacientes asmáticos (ZIOLKOWSKA *et al.*, 2000). Entretanto, o papel dos glicocorticóides em células Th17 ainda é controverso, uma vez que a produção de citocinas por células Th17 *in vitro* não foi sensível a dexametasona e, pelo fato de que o tratamento com glicocorticóides não alterou o perfil de citocinas produzido em modelo murino de inflamação das vias aéreas mediada por células Th17 (MCKINLEY *et al.*, 2008).

### 4.2 Linfócitos B

Os linfócitos B possuem um papel fundamental na resposta imune humoral, devido à sua capacidade de apresentar antígenos e, de quando ativados diferenciar-se em plasmócitos, que são as células produtoras de anticorpos (WU *et al.*, 2010). O tratamento com glicocorticóides basicamente leva à redução no número de células B por indução de apoptose de seus progenitores. Além disso, glicocorticóides reduzem a produção de IgG em modelo de artrite (LILL-ELGHANIAN *et al.*, 2002; ANDERSON *et al.*, 2010;).





### 4.3 Macrófagos

Macrófagos são células derivadas dos monócitos sanguíneos e, possuem um papel chave na imunidade inata e na iniciação da imunidade adaptativa (HERBEIN; VARIN, 2010). Glicocorticóides inibem a liberação de citocinas e mediadores inflamatórios, incluindo mediadores lipídicos e espécies reativas de oxigênio por macrófagos em pacientes asmáticos (YANG *et al.*, 2009). Além disso, de forma interessante, monócitos humanos são capazes de se diferenciar em um fenótipo de macrófagos alternativo, com elevada atividade antiinflamatória, na presença de glicocorticóides. Esses macrófagos expressam altos níveis do receptor *scavenger* CD163 na sua superfície, além de liberarem grande quantidade da citocina antiinflamatória IL-10 (EHRCHEN *et al.*, 2007).

### 4.4 Mastócitos

Mastócitos são células derivadas de progenitores hematopoiéticos que diferenciam-se nos tecidos. Mastócitos são células efetoras chaves principalmente em respostas imunes associadas à IgE, incluindo desordens alérgicas e combate à helmintos (JIN *et al.*, 2011). O tratamento com glicocorticóides é capaz de reduzir o número de mastócitos teciduais através da indução da apoptose dos mesmos. Este aumento da taxa de apoptose induzido por glicocorticóides está associado com uma marcada redução na produção de fator de célula tronco (SCF) e/ou IL-3 local, que são fatores de diferenciação e sobrevivência de mastócitos (CARVALHO *et al.*, 2009). Glicocorticóides são capazes, também, de inibir a desgranulação anafilática e a secreção de diversas citocinas, incluindo fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$ , IL-4, IL-5, IL-6 e IL-8, por mastócitos (LIU *et al.*, 2007; KRISHNASWAMY *et al.*, 1997).

### 4.5 Neutrófilos

Neutrófilos são leucócitos polimorfonucleares circulantes que, ao migrarem para o tecido inflamado, possuem como principais funções a fagocitose e eliminação de patógenos. O tratamento com glicocorticóides é capaz de suprimir a migração de neutrófilos durante a resposta inflamatória através da redução na expressão de moléculas de adesão, incluindo L-selectina, VLA4, LFA-1 e Mac-1, na superfície dos mesmos (IANAMURA *et al.*, 2001). Entretanto,





o tratamento com glicocorticóides é capaz de aumentar o número de neutrófilos circulantes por um mecanismo associado com a redução na sua taxa de apoptose (TROTTIER *et al.*, 2008).

#### 4.6 EOSINÓFILOS

Eosinófilos são células efetoras em desordens alérgicas e infecções helmínticas, além de apresentarem um papel importante em respostas imunoregulatórias (STONE; PRUSSIN; METCALFE, 2010). Glicocorticóides apresentam um potente efeito inibitório sobre a liberação de mediadores por eosinófilos, incluindo citocinas e mediadores lipídicos, entretanto apresentam uma fraca eficácia em inibir a secreção de espécies reativas de oxigênio e proteínas básicas eosinofílicas (SUGIMOTO *et al.*, 2003). Além disso, glicocorticóides induzem a apoptose de eosinófilos por um mecanismo associado à redução na produção de fatores de sobrevivência de eosinófilos, a exemplo da IL-5 e fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) (PARK; BOCHNER, 2010).

### 5 GLICOCORTICÓIDES UTILIZADOS NA TERAPIA ANTIINFLAMATÓRIA

A terapia com glicocorticóides é empregada em diversas situações, incluindo doenças inflamatórias e autoimunes, câncer e transplantes de tecidos. Dentre as doenças inflamatórias, as aplicações mais típicas incluem asma, rinite alérgica, dermatite atópica, artrite reumatóide e doença inflamatória intestinal (DE BOSSCHER *et al.*, 2010a).

A terapia antiinflamatória com glicocorticóides é realizada, na maioria dos casos, na forma tópica, uma vez que os glicocorticóides sistêmicos apresentam efeitos adversos associados a sua aplicação prolongada (DE BOSSCHER *et al.*, 2010a). Os glicocorticóides tópicos podem ser encontrados em diferentes formulações, são elas: inaláveis, pomadas, cremes, colírios, loções, soluções, géis, suspensões (BELTRANI; BARSANTI; BIELORY, 2005) e injetáveis (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008). Esta estratégia tem sido utilizada pois os glicocorticóides tópicos apresentam uma alta eficácia antiinflamatória mesmo em baixas doses. Um exemplo disto é o uso de glicocorticóides inalados no tratamento da asma (KURUCZ *et al.*, 2003). Atualmente, diversos glicocorticóides tópicos estão disponíveis no mercado, incluindo os inalados budesonida,



dipropionato de beclometasona e flunisolida (DERENDORF, 2007); cremes, géis e pomadas, incluindo dipropionato de betametasona, proprionato de fluticasona e desoximetasona (BELTRANI; BARSANTI; BIELORY, 2005; HABIB, 2009); injeções, incluindo dipropionato de betametasona e triamcinolona hexacetona (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008); colírios, incluindo acetato de prednisona e fosfato de dexametasona (LOFTSSON; STEFÁNSSON, 2002).

Embora a terapia com glicocorticóides inalados tenha trazido muitos benefícios aos pacientes asmáticos, ainda existe uma preocupação quanto à sua utilização devido aos efeitos adversos associados à deposição desses esteróides inalados na orofaringe (DERENDORF, 2007). Com o intuito de reduzir esses efeitos adversos locais, foi desenvolvido um glicocorticóide inalado sob a forma de pró-fármaco, denominado de ciclesonida, que é administrado na forma inativa e convertido na forma ativa apenas nas vias aéreas (ADCOCK *et al.*, 2008). A ciclesonida é convertida em seu metabólito ativo desisobutiril-ciclesonida por esterases no pulmão. Esse fármaco apresenta características farmacocinéticas, incluindo pequena taxa de deposição na orofaringe, rápida metabolização e alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas, que o tornam menos propenso a causar efeitos adversos locais e sistêmicos. Além disso, a desisobutiril-ciclesonida é capaz de se conjugar a lipídios intracelulares aumentando seu tempo de permanência no pulmão, o que permite que a mesma exerça seus efeitos terapêuticos com menos aplicações em comparação a outros glicocorticóides inalados (DERENDORF, 2007).

Outra questão que não pode ser posta de lado no que concerne ao tratamento com corticosteróides é o fato de que uma pequena parcela de pacientes não respondem ao tratamento com glicocorticóides tópicos, mesmo em altas doses (LEUNG; BLOOM, 2003). Dentre os glicocorticóides utilizados sistemicamente, os mais empregados são a hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona. Todos apresentam boa biodisponibilidade oral, são metabolizados no fígado e tem seus metabólitos excretados pelo rim (DE BOSSCHER *et al.*, 2010b), porém, como observado na tabela 2, apresentam diferenças na potência antiinflamatória e no tempo de meia-vida ( $T_{1/2}$ ). Essas duas características são importantes para a escolha do glicocorticóide a ser utilizado. Normalmente, em tratamentos crônicos o parâmetro avaliado é a  $T_{1/2}$ , pois os corticóides de longa duração apresentam maior risco de causarem efeitos adversos e, por isso emprega-se preferencialmente glicocorticóides com  $T_{1/2}$  mais curta, (BOUMPAS



*et al.*, 1993). Entretanto, em tratamentos agudos, o principal critério levado em consideração é o da potência antiinflamatória e, nesse caso, dá-se preferência aos glicocorticóides que apresentam efeitos terapêuticos com pequenas doses, que são os de maior potência antiinflamatória, a exemplo da dexametasona e betametasona.

Além de se tentar desenvolver glicocorticóides sistêmicos com maior potência antiinflamatória, outras estratégias têm sido empregadas, a exemplo do desenvolvimento de moduladores do GR não-esteroidais. Embora estes moduladores não possuam estrutura química esteroideal são capazes de ligar-se e ativar o GR. Ao ligarem-se ao GR esses moduladores possuem eficácia de trans-repressão gênica similar ao dos glicocorticóides esteroidais clássicos, porém induzem mínima trans-ativação gênica (DE BOSSCHER *et al.*, 2010b). Com isso, esta nova classe de moduladores de GR manteria os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides reduzindo os efeitos adversos, pois a trans-ativação parece ser o mecanismo responsável pelas ações colaterais dos glicocorticóides (COSÍO; TORREGO; ADCOCK, 2005).

Tabela 2: Propriedades farmacológicas dos principais glicocorticóides sistêmicos

Glicocorticóide	Potência antiinflamatória relativa (1)	T <sub>1/2</sub> plasmática (minutos)	T <sub>1/2</sub> biológica (horas)
Hidrocortisona	1,0	80-120	8 - 12
Prednisona	3,5 - 4,0	200-210	12 - 36
Prednisolona	4,0	120-300	12 - 36
Metilprednisolona	5,0	200	12 - 36
Triancinolona	5,0	0	12 - 36
Dexametasona	30,0	300	36 - 72
Betametasona	30,0	300	36 - 72

Fonte: Adaptado de Anti e cols., 2008.

(1) comparado com a hidrocortisona

## 6 EFEITOS ADVERSOS DOS GLICOCORTICÓIDES

A ocorrência dos efeitos adversos dos glicocorticóides está associada principalmente a sua ação metabólica e à administração prolongada ou em altas doses. Geralmente, a aplicação sistêmica provoca danos mais graves aos pacientes do que a aplicação tópica, apesar do uso tópico também ser capaz de causar efeitos adversos sistêmicos uma vez que eles são absorvidos pela corrente



sanguínea (MORTIMER; TATTERSFIELD, 2005). São descritos inúmeros efeitos colaterais sistêmicos dos glicocorticóides, entre eles os principais são osteoporose, fraturas ósseas, fraqueza do músculo esquelético, atrofia muscular principal, miopatia, dislipidemia, hipertensão, resistência periférica à insulina, hiperglicemia, retardo do crescimento em crianças, diminuição da libido, impotência, supressão do eixo HPA, hipocalcemia, irritação gástrica, úlcera péptica, glaucoma, catarata, distúrbios do sono, irritabilidade, depressão e estigmas cushingóides (STANBURY; GRAHAM, 1998).

Embora sejam menos graves, os efeitos adversos locais são mais freqüentes do que os efeitos sistêmicos. Os glicocorticóides tópicos utilizados para tratar doenças inflamatórias dérmicas podem ocasionar alguns problemas como afinamento da epiderme e derme, dermatite perioral e eritema. Os glicocorticóides sobre a forma de colírios, assim como ocorre na terapia sistêmica, também podem levar ao glaucoma (SCHACKE; DOCKE; ASADULLAH, 2002). Os glicocorticóides inalados podem ocasionar rouquidão, disfonia e fragilidade na voz (DERENDORF, 2007), enquanto que os efeitos adversos locais associados à administração intra-articular de glicocorticóides incluem atrofia subcutânea no local da injeção, exacerbação da calcificação intra-articular e lesão de cartilagem (HUPPERTZ *et al.*, 1995).

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O foco desta revisão foi discutir os efeitos antiinflamatórios dos glicocorticóides. Os glicocorticóides exercem seus efeitos antiinflamatórios interferindo em múltiplas vias de transdução de sinal. O entendimento dos mecanismos moleculares pelo qual os glicocorticóides ligam-se e ativam seus receptores possibilitou o desenvolvimento de novos agentes, a exemplo da ciclesonida, mais potentes e com maior atividade tópica em inibir a resposta inflamatória e, que apresentam menor número e intensidade de efeitos adversos. Em adição, o melhor entendimento dos mecanismos moleculares associados à ativação do GR pode levar ao desenvolvimento de novos fármacos antiinflamatórios com uma eficácia maior a dos glicocorticóides em situações onde eles são menos efetivos.



## REFERÊNCIAS

- ADCOCK, I. M.; CARAMORI, G.; CHUNG, K. F. New targets for drug development in asthma. **Lancet**, London, v. 372, p. 1073-1087, 2008.
- ANDERSON, R. et al. Liposomal encapsulation enhances and prolongs the anti-inflammatory effects of water-soluble dexamethasone phosphate in experimental adjuvant arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, London, v. 12, n. 4, 2010.
- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHADE, W. H. Antiinflamatórios hormonais: glicocorticóides. **Einstein**, São Paulo, v. 6, n.1, p. 159:165, 2008.
- BARNES, P. J. Glucocorticosteroids: current and future directions. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 163, n. 1, p. 29-43, may 2011.
- BELTRANI, V. S.; BARSANTI, F. A.; BIELORY, L. Effects of glucocorticosteroids on the skin and eye. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 557- 580, aug. 2005.
- BOUMPAS, D. T. et al. Glucocorticoid Therapy for Immune-mediated Diseases: Basic and Clinical Correlates. **Annal of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 119, n. 12, p. 1198-1208, 1993.
- CARVALHO, V. F. et al. Reduced expression of IL-3 mediates intestinal mast cell depletion in diabetic rats: role of insulin and glucocorticoid hormones. **International Journal of Experimental Pathology**, Oxford, v. 90, n. 2, p. 148-155, 2009.
- CHUNG, S.; SON, G. H.; KIM, K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v. 1812, n. 5, p. 581-591, 2011.
- COSÍO, B. G.; TORREGO, A.; ADCOCK, I. M. Molecular mechanisms of glucocorticoids. **Archivos de Bronconeumología**, Madrid, v. 41, n.1, p. 34-41, 2005.
- DAVIES, E.; MACKENZIE, S. M. Extra-adrenal production of corticosteroids. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, Oxford, v. 30, n. 7, p. 437-445, 2003.
- DE BOSSCHER, K.; HAEGEMAN, G.; ELEWAUT, D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor. **Current Opinion in Pharmacology**, Oxford, v.10, n. 4, p. 497-504, 2010a.
- DE BOSSCHER, K.; BECK, I. M.; HAEGEMAN, G. Classic glucocorticoids versus non-steroidal glucocorticoid receptor modulators: Survival of the fittest regulator of the immune system? **Brain, Behavior, and Immunity**, San Diego, v. 24, n. 7, p. 1035-1042, 2010b.
- DERENDORF, H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. **Journal of Clinical Pharmacology**, Stamford, v. 47, n. 6, p. 782-789, 2007.
- DY, J. et al. Placental 11b-Hydroxysteroid dehydrogenase type 2 is reduced in pregnancies complicated with idiopathic intrauterine growth restriction: evidence that this is associated with an attenuated ratio of cortisone to cortisol in the umbilical artery. **Placenta**, London, v. 29, n. 2, p. 193-200, 2008.
- EHRCHEN, J. et al. Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. **Blood**, New York, v. 109, n. 3, p. 1265-1274, 2007.
- FANG, L. et al. Unliganded and hormone-bound glucocorticoid receptors interact with distinct hydrophobic sites in the Hsp90 C-terminal domain. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the**



**United States of America**, Washington, v. 103, n. 49, p. 18487-18492, 2006.

FRANCHIMONT, D. et al. Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 164, n. 4, p. 1768-1774, 2000.

GOLDFARB, D. S. et al. Importin alpha: a multipurpose nuclear-transport receptor. **Trends in Cell Biology**, Cambridge, v. 14, n. 9, p. 505-514, 2004.

HABIB, G. S. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. **Clinical Rheumatology**, Brussels, v. 28, n. 7, p. 749-756, 2009.

HAMILOS, D. L. et al. GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St Louis, v. 108, n. 1, p. 59-68, 2001.

HERBEIN, G.; VARIN, A. The macrophage in HIV-1 infection: from activation to deactivation? **Retrovirology**, London, v. 9, p. 7-33, 2010.

HILL, M. N. et al. Endogenous cannabinoid signaling is essential for stress adaptation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 107, n. 20, p. 9406-9411, 2010.

HOLLENBERG, S. M. et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. **Nature**, London, v. 318, n. 6047, p. 635-641, 1985.

HOLMES, M. C. et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression is increased in the aged mouse hippocampus and parietal cortex and causes memory impairments. **The Journal of Neuroscience**, Washington, DC, v. 30, n. 20, p. 6916-6920, 2010.

DC, v. 30, n. 20, p. 6916-6920, 2010.

HUPPERTZ, H. I. *et al.* Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children: Efficacy and effects on cartilage and growth. **Journal of Pediatrics**, St. Louis, v. 127, n. 2, p. 317-321, 1995.

HUSSELL, G. M. *et al.* Rapid Glucocorticoid Receptor-Mediated Inhibition of Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Ultradian Activity in Healthy Males. **The Journal of Neuroscience**, Washington, DC, v. 30, n. 17, p. 6106-6115, 2010.

IANAMURA, H. *et al.* Expression of adhesion molecules on cord-blood-derived, cultured human mast cells and effect of dexamethasone on intercellular adhesion molecule-1 expression on the mast cells treated by phorbol myristate acetate. **Allergy**, Copenhagen, v. 56, n. 7, p. 672-678, 2001.

JIN, C. et al. Particulate allergens potentiate allergic asthma in mice through sustained IgE-mediated mast cell activation. **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 121, n. 3, p. 941-955, 2011.

JONH, S. *et al.* Interaction of the glucocorticoid receptor with the chromatin landscape. **Molecular Cell**, Cambridge, v. 29, n. 5, p. 611-624, 2008.

KRAEMER, F. B. Adrenal and cholesterol utilization. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 265-266, p. 42-45, Feb. 2007.

KRISHNASWAMY, G. et al. Multifunctional cytokine expression by human mast cells: regulation by T cell membrane contact and glucocorticoids. **Journal of Interferon & Cytokine Research**: the official journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research, New York, v. 17, n. 3, p. 167-176, 1997.





KURUCZ, I. et al. Potency and Specificity of the Pharmacological Action of a New, Antiasthmatic, Topically Administered Soft Steroid, Etiprednol Dicloacetate (BNP-166). **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 307, n.1, p. 83-92, 2003.

LEUNG, D. Y.; BLOOM, J. W. Update on glucocorticoid action and resistance. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**. St. Louis, v. 111, n. 3, p. 522-543, 2003.

LI, L. B. *et al.* Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor beta in steroid-resistant asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 182, n. 7, p. 877-183, 2010.

LILL-ELGHANIAN, D. *et al.* Glucocorticoid-induced apoptosis in early B cells from human bone marrow. **Experimental Biology and Medicine**, Maywood, v. 227, n. 9, p. 763-770, 2002.

LIU, C. *et al.* Rapid inhibitory effect of corticosterone on histamine release from rat peritoneal mast cells. **Horm Metab Res**. v. 39, n. 4, p. 273-277, 2007.

LOFTSSON, T.; STEFÁNSSON, E. Cyclodextrins in eye drop formulations: enhanced topical delivery of corticosteroids to the eye. **Acta Ophthalmologica Scandinavica**, Hvidovre, v. 80, n. 2, p. 144-150, 2002.

MANEECHOTESUWAN, K. *et al.* Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease. **PLoS Medicine**, San Francisco, v. 6, n. 5, 2009.

MCKINLEY, L. *et al.* TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 181, n. 6, p. 4089-97, 2008.

MORTIMER, K. J.; TATTERSFIELD, A. E.

Benefit versus risk for oral, inhaled, and nasal glucocorticosteroids. **Immunology and Allergy Clinics of North America**, Philadelphia, v. 25, n. 3, p. 523-539, 2005.

NICOLAIDES, N. C. *et al.* The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. **Steroids**, San Francisco, v. 75, n. 1, p. 1-12, 2010.

OAKLEY, R. H. *et al.* The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor  $\beta$  isoform. Specificity and mechanisms of action. **Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 274, n. 39, p. 27857-27866, 1999.

PARK, Y. M.; BOCHNER, B. S. Eosinophil survival and apoptosis in health and disease. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, Seoul, v. 2, n. 2, p. 87-101, 2010.

REICHARDT, H. M., *et al.* Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. **EMBO Journal**, London, v. 20, n. 24, p. 7168-7173, 2001.

RUBIN, R. P. A brief history of great discoveries in pharmacology: In celebration of the centennial anniversary of the founding of the American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics. **Pharmacological Reviews**, Baltimore, v. 59, n. 4, p. 289-359, 2007.

SCHACKE, H.; DOCKE, W.-H.; ASADULLAH, K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. **Pharmacology & Therapeutics**. v. 96, n. 1, 23-43, 2002.

SILVA, P. M. R. *et al.* Down-Regulation of Allergic Responses in Conditions of Experimental Diabetes: A Role for Glucocorticoids? **Neuroimmunomodulation**, Basel, v. 16, n. 1, p. 13-18, 2009.

STANBURY, R. M.; GRAHAM, E. M. Systemic corticosteroid therapy—side





effects and their management. **British Journal of Ophthalmology**, London, v. 82, n. 6, p. 704-708, 1998.

STONE, K. D., PRUSSIN, C.; METCALFE, D. D. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 125, p. S73-80, 2010. Supplement.

SUGIMOTO, Y. *et al.* Inhibitory effects of glucocorticoids on rat eosinophil superoxide generation and chemotaxis. **International Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 3, n. 6, p. 845-852, 2003.

TAO, T. *et al.* Importin 13 regulates nuclear import of the glucocorticoid receptor in airway epithelial cells. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, [New York], v. 35, n. 6, p. 668-680, 2006.

TASKER, J. G.; HERMAN, J. P. Mechanisms of rapid glucocorticoid feedback inhibition of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. **Stress**, [Amsterdam?], v. 14, n. 4, p. 398-406, 2011.

TAVES, M. D.; GOMEZ-SANCHEZ, C. E.; SOMA, K. K. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, Bethesda, v. 301, n. 1, p. 11-24, 2011.

TROTTIER, M. D. *et al.* Natural glucocorticoids induce expansion of all developmental stages of murine bone marrow granulocytes without inhibiting function. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington,

v.105, n. 5, p. 2028-2033, 2008.

WU, C. *et al.* Soluble CD40 ligand-activated human peripheral B cells as surrogated antigen presenting cells: a preliminary approach for anti-HBV immunotherapy. **Virology Journal**, v. 7, n. 1, p. 370-377, 2010.

XING, Y. *et al.* The effects of ACTH on steroid metabolomic profiles in human adrenal cells. **Journal of Neuroendocrinology**, Bristol, v. 209, n. 3, p. 327-335, 2011.

YANG, Y. H. *et al.* Annexin-1 regulates macrophage IL-6 and TNF via glucocorticoid-induced leucine zipper. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 183, n. 2, p. 1435-1445, 2009.

YAYOU, K.; NAKAMURA, M.; ITO, S. Effects of AVP V1a and CRH receptor antagonist on psychological stress responses to frustrating condition in sheep. **Journal of Veterinary Medical Science**, Tokyo, v. 71, n. 4, p. 431-439, 2009.

ZHOU, J.; CIDLOWSKI, J. A. The human glucocorticoid receptor: one gene, multiple proteins and diverse responses. **Steroids**, San Francisco, v. 70, n. 5-7, p. 407-417, 2005.

ZIOLKOWSKA, M. *et al.* High levels of IL-17 in rheumatoid arthritis patients: IL-15 triggers in vitro IL-17 production via cyclosporin A-sensitive mechanism. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 164, n. 5, p. 2832-2838, 2000.

Endereço para correspondência:  
Vinícius de Frias Carvalho  
vfrias@ioc.fiocruz.br