

GLICOCORTICÓIDES: USOS CLÁSSICOS E EMPREGO NO TRATAMENTO DO CÂNCER

LUCI BAVARESCO¹

ANDRESSA BERNARDI²

ANA MARIA OLIVEIRA BATTASTINI³

1. Bolsista do CNPq/PIBIC, aluna do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Farmacêutica pela UFRGS e mestranda em Ciências Biológicas – Bioquímica/ UFRGS.

3. Professor adjunto do Departamento de Bioquímica - ICBS, UFRGS.

R. Ramiro Barcelos, 2600, Anexo, Laboratório 22, 90035-003, Porto Alegre, RS.

Autor responsável: A.M.O.Battastini, E-mail: batas@terra.com.br

INTRODUÇÃO

Os glicocorticóides são hormônios esteróides, sintetizados no córtex da glândula adrenal, que afetam o metabolismo dos carboidratos e reduzem a resposta inflamatória (GOODMAN & GILMAN, 2003). A sua síntese e liberação ocorrem naturalmente pelo organismo, de acordo com sua necessidade, sob influência do ACTH (hormônio adrenocorticotrófico). A concentração de corticosteróides endógenos (cortisol, cortisona e corticosterona) na corrente circulatória apresenta-se elevada, pela manhã, e baixa, à noite, sendo que fatores psicológicos e certos estímulos, como excesso de calor ou frio, lesões ou infecções, podem afetar a liberação destes glicocorticóides.

Os glicocorticóides sintéticos, desenvolvidos pela indústria farmacêutica, são muito semelhantes aos naturais, se considerada a sua estrutura química. A diferença básica deve-se ao fato de que todos os glicocorticóides sintéticos apresentam duas ligações duplas no anel "A" do ciclopentanoperhidrofenantreno, núcleo básico dos hormônios glicocorticóides.

Medicamentos contendo glicocorticóides são utilizados na terapêutica, com variadas finalidades. Isso inclui principalmente terapia de reposição hormonal (em caso de problemas no córtex supra-renal), terapias de imunossupressão, terapia antialérgica e antiinflamatória. Nos tratamentos anticâncer, os glicocorticóides, também, têm sido muito utilizados, principalmente, associados a outros medicamentos. Desta forma, o presente trabalho propõe-se a apresentar os usos tradicionais dos glicocorticóides, bem como fazer uma

revisão dos estudos recentes relacionados ao uso potencial destas substâncias como adjuvantes na quimioterapia.

Uso terapêutico dos glicocorticóides

O emprego dos glicocorticóides na terapêutica deve-se principalmente ao fato destes apresentarem poderosos efeitos antinflamatórios e imunossupressores. Eles inibem manifestações tanto iniciais quanto tardias da inflamação, isto é, não apenas a vermelhidão, o calor, a dor e o edema iniciais, mas também os estágios posteriores de cicatrização e reparo de feridas e reações proliferativas observadas na inflamação crônica.

Estes fármacos têm atividade sobre todos os tipos de reações inflamatórias, sejam elas causadas por patógenos invasores, por estímulos químicos ou físicos ou por respostas imunes inadequadamente desencadeadas, como as observadas na hipersensibilidade ou na doença auto-imune. Quando usados clinicamente para suprimir a rejeição de enxertos, os glicocorticóides suprimem o desencadeamento e a produção de uma nova resposta imune com mais eficiência do que uma resposta já estabelecida, na qual já ocorreu proliferação clonal (RANG *et al.*, 2003).

Os fármacos glicocorticóides, de uma maneira geral, apresentam vários efeitos adversos, uma vez que eles interferem no metabolismo geral do organismo. Estes compostos são capazes de reduzir a captação e utilização da glicose e aumentar a gliconeogênese, desencadeando glicemia de rebote, com conseqüente glicosúria, além de aumentar o catabolismo e reduzir o anabolismo protéico.

Tabela 1: Comparação dos principais agentes corticosteróides (utilizando-se a hidrocortisona como padrão).

Composto	Afinidade relativa Pelos receptores glicocorticóides	Potência antiinflamatória	Retenção de Sódio	Duração da ação após uma dose oral (meias-vidas em horas)	Comentários
Hidrocortisona	1	1	1	8-12	Fármaco de escolha para terapia de reposição
Cortisona	0,01	0,8	0,8	8-12	Baixo custo. Não utilizada como antiinflamatório devido aos efeitos mineralocorticóides
Corticosterona	0,85	0,3	15	8-12	-
Prednisolona	2,2	4	0,8	12-36	Fármaco de escolha para efeitos sistêmicos e imunossupressores
Prednisona	0,05	4	0,8	12-36	Inativa até a conversão em Prednisolona
Metilprednisolona	11,9	4	mínima	12-36	Ação antiinflamatória e imunossupressora
Triancinolona	1,9	5	nenhuma	12-36	Mais tóxica que os outros Fármacos
Dexametasona	7,1	30	mínima	36-72	Ação antiinflamatória e imunossupressora. usada quando a retenção de água é indesejável, como no edema cerebral. Fármaco de escolha para supressão da produção de ACTH
Betametasona	5,4	30	desprezível	36-72	Ação antiinflamatória e imunossupressora, usada quando não se deseja a retenção de água
Desoxicortona	0,19	desprezível	50	-	-
Fludrocortisona	3,5	15	150	8-12	Fármaco de escolha para os efeitos mineralocorticóides
Aldosterona	0,38	nenhuma	500	-	Mineralocorticóide endógeno

Adaptado de RANG *et al.*, 2003.

Outros efeitos adversos da terapia com glicocorticóides são a redução da absorção de cálcio no trato gastrointestinal e o aumento da excreção deste cátion pelos rins, podendo resultar, assim, em osteoporose. Estes fármacos, também, alteram o metabolismo e a redistribuição das gorduras, característica da síndrome de Cushing, um freqüente efeito adverso da terapia com glicocorticóides (RANG *et al.*, 2003). A tabela 1 apresenta uma comparação entre os principais fármacos glicocorticóides utilizados na terapêutica.

A administração de glicocorticóides em concentrações acima das fisiológicas pode exacerbar efeitos mineralocorticóides, causando retenção de sódio e excreção de potássio, possivelmente, por terem a capacidade de se ligarem a receptores mineralocorticóides, quando presentes em altas concentrações (RANG *et al.*, 2003).

A mifepristona (RU486), descrita, pela primeira vez, como um antagonista da progesterona, é um abortivo potencial que apresenta também alta afinidade pelo receptor dos glicocorticóides, antagonizando os efeitos dos glicocorticosteróides em vários sistemas celulares *in vitro*. Quando administrada via oral, foi demonstrado que inibe o efeito da dexametasona sobre o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Estudos clínicos preliminares revelaram que a mifepristona pode ser relativamente eficaz na síndrome de Cushing (RANG *et al.*, 2003).

Aspectos gerais das células cancerosas

O desenvolvimento do câncer é um processo complexo que ocorre em estágios múltiplos, envolvendo geralmente mais de uma alteração genética e, também, muitos outros fatores que, ocorrendo ou não de forma simultânea, podem resultar numa neoplasia. As principais características das células neoplásicas que as distinguem de células normais são a proliferação descontrolada, indiferenciação, perda de função, poder de invasão e de gerar metástases. Os agentes antineoplásicos atualmente utilizados, em particular os que são citotóxicos, afetam, em sua maioria, apenas uma das características das células cancerosas, o processo de divisão celular, sendo, portanto, apenas antiproliferativos. Além disso, como seu efeito principal é exercido sobre a divisão celular, eles irão afetar todos os tecidos normais que se dividem rapidamente, produzindo então, em maior ou menor grau, os conhecidos efeitos colaterais da quimioterapia (BERNARDI *et al.*, 2003).

Dessa forma, buscando uma maior eficácia clínica, torna-se necessária uma combinação de fármacos, já que a patogenia dos tumores envolve vários eventos. Estas associações consistem de fármacos anti-tumorais que tenham diferentes mecanismos de ação, bem como fármacos de outras classes terapêuticas. Isso inclui os antiinflamatórios esteróides, sendo os mais utilizados, os glicocorticóides, principalmente a dexametasona.

Glicocorticóides e neoplasias

Os glicocorticóides são empregados no tratamento de uma variedade de tumores em combinação com agentes citotóxicos, por exercerem efeitos inibitórios sobre a proliferação de linfócitos e com base em seu efeito sobre o metabolismo do cálcio e sua capacidade de reduzir a pressão intracraniana.

Devido a este último efeito, são bastante utilizados para reduzir o edema nos pacientes com tumores cerebrais

metastáticos ou primários. Isso se refere principalmente a dexametasona, que é o fármaco glicocorticóide mais utilizado como adjuvante na quimioterapia. Os glicocorticóides representam uma classe importante em muitos outros tipos de cânceres, como linfomas e leucemia mielóide, onde a dexametasona também diminui a proliferação linfocitária, sendo este fármaco um grande aliado durante o tratamento de pacientes com leucemia.

A dexametasona, também, é capaz de promover uma inibição tempo-dependente da proliferação celular de um tipo de glioma de elevada malignidade, o glioblastoma multiforme (KAUP *et al.*, 2001). Este fármaco inibe a formação de capilares induzida pelo glioma *in vitro* e a angiogênese *in vivo* (WOLFF *et al.*, 1997), podendo desta maneira diminuir a viabilidade do glioma, por diminuição do aporte de nutrientes e pela falta de oxigenação.

Além disto, altas doses, particularmente de dexametasona e metilprednisolona, podem exercer ação antiemética desencadeada por mecanismo ainda não bem conhecido, mas acredita-se que envolva a inibição da síntese de prostaglandinas. Desta forma, podem ser associados com a quimioterapia e a radioterapia para diminuir a emese, um efeito adverso bastante comum neste tipo de tratamento (RANG *et al.*, 2003).

No entanto, o uso destes hormônios esteróides deve ser limitado durante a quimioterapia de gliomas malignos, pois os glicocorticóides podem reduzir a distribuição dos fármacos anti-tumorais administrados sistemicamente, devido a seus efeitos sobre o fluxo sanguíneo do tumor (NAUMANN *et al.*, 1998).

A dexametasona é um glicocorticóide sintético que apresenta atividade farmacológica de dez a 20 vezes maior que o cortisol e a corticosterona. Este fármaco é um potente antiinflamatório e imunossupressor que atua inibindo a transcrição de genes que após a tradução originam receptores, proteínas que suprimem citocinas e, também, proteínas que controlam a ativação, migração, adesão e recrutamento celular.

Como consequência, ocorre inibição periférica da proliferação de linfócitos T, acompanhada por inibição da migração celular para sítios inflamatórios e controle da recirculação de leucócitos. Adicionalmente, ela induz apoptose em timócitos, induzindo atrofia do timo (SORIANELLO *et al.*, 2002).

O efeito dos glicocorticóides sobre o tumor não é somente benéfico, sendo inclusive, bastante controverso. Por isso, nos últimos anos, vários estudos foram desenvolvidos e continuam sendo realizados para verificar o real efeito destes fármacos sobre as células tumorais. É descrito que o tratamento com dexametasona pode induzir resistência parcial a certos quimioterápicos por inibição da apoptose em linhagens de gliomas e astrocitomas, desta forma, diminuindo o efeito de fármacos antitumorais clássicos como doxorubicina, etoposide e camptotecina, levando assim a uma provável redução da eficácia do tratamento com anti-tumorais em pacientes com glioma (GORMAN *et al.*, 2000). Sabe-se ainda que a dexametasona também induz resistência à cisplatina (WOLFF *et al.*, 1996) e ao metotrexato (WOLFF *et al.*, 1994) em um modelo experimental *in vitro* de glioma de rato.

Portanto, o real efeito dos glicocorticóides sobre cada tipo de tumor é muito particular. Dependendo da localização do tumor e de suas peculiaridades, a terapia com glicocorticóides pode ser, tanto benéfica, como pode interferir na eficácia do tratamento com quimioterápicos clássicos.

Logo, antes de se administrar fármacos glicocorticóides concomitantemente com agentes antineoplásicos, deve-se ter conhecimento dos efeitos destes sobre o tumor, e ser avaliada a relação custo-benefício, a fim de que o tratamento seja realizado de forma a oferecer ao paciente os melhores resultados, com o mínimo de efeitos adversos e a mínima diminuição da eficácia de outros medicamentos que ele possa estar utilizando.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os glicocorticóides são antiinflamatórios esteróides, que têm sido amplamente utilizados com várias abordagens terapêuticas, inclusive na cancerologia. Considerando a complexa patogenia dos tumores, bem como a importância dos glicocorticóides na terapia anti-tumoral, futuras investigações são necessárias para melhor esclarecer o real benefício destes fármacos e para definir novos tratamentos considerando a relação custo-benefício da terapia combinada de antiinflamatórios e de medicamentos antineoplásicos.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelas bolsas de Iniciação Científica e de Mestrado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BERNARDI, A.; JACQUES-SILVA, M.C.; LENZ, G.; Abordagem Molecular no desenvolvimento de fármacos anti-tumorais. *In-farma*, v. 15, n°9/10, setembro/outubro, 2003.

2. GOODMAN & GILMAN. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: Mc Graw Hill, p. 422-424, 2003.
3. GORMAN, A. M.; HIRT, U.A.; ORRENIUS, S.; CECCATELI, S. Dexamethasone Pre-treatment Interferes With Apoptotic Death in Glioma Cells. *Neuroscience*, v. 96(2), p.417-425, 2000.
4. KAUP, B.; SCHINDLER, I.; KNUPFER, H.; SCHLENZKA, A.; PREISS, R.; KNUPFER, M. Time-dependent Inhibition of Glioblastoma Cell Proliferation by dexamethasone. *Neurooncology*, v. 2, p.105-110, 2001.
5. NAUMANN, U.; DURKA, S.; WELLER, M. Dexamethasone-mediated Protection from Drug Cytotoxicity: association with p21^{WAF/CIP1} Protein Accumulation? *Oncogene*, v.17, p. 1567-1575, 1998.
6. RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, p.470-478, 2003.
7. SORIANELLO, E.; SCHILLACI, R.; CHAMSON-REIG, A.; LUX-LANTOS, V.; LIBERTUN, C. Actions of Immunosuppressor Drugs the Development of an Experimental Ovarian Tumor. *Exp Biol Med (Maywood)*, v. 227(8), p. 658-664, 2002.
8. WELLER, M.; SCHMIDT, C.; ROTH, W.; DICHGANS, J. Chemotherapy of Human Malignant Gliomas: Prevention of Efficacy by Dexamethasone? *Neurology*, v. 6, p. 1704-1709, 1997.
9. WOLFF JE, JURGENS H. Dexamethasone Induced Partial Resistance to Methotrexate in C6-glioma Cells. *Anticancer Res*; v.14 (4A), p.1585-1588, 1994.
10. WOLFF, J.E.; DENECKE, J.; JURGENS, H. Dexamethasone induces partial resistance to cisplatin in C6 glioma cell. *Anticancer Res*, v. 2, p.805-809, 1996.
11. WOLFF, J.E.; MOLENKAMP, G.; HOTFILDER, M.; LATERRA, J. Dexamethasone inhibits gliomas-induced formation of capillary like structures in vitro and angiogenesis in vivo. *Klin Padiatr*. v. 209(4), p. 275-277, 1997.