



EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE GLICOCORTICÓIDES NA LIBERAÇÃO DE GONADOTROFINAS FEMININAS – REVISÃO DE LITERATURA

Andressa Rodrigues Amorim¹

Diego Resende Vasques¹

Izabella Ferreira Queiroz¹

Monique Resende Carvalho¹

Andresa de Cássia Martini Mendes²

Priscila Chediek Dall'Acqua²

Resumo: Os anti-inflamatórios esteroidais (AIEs) são fármacos sintetizados a partir de hormônios endógenos. Sua fabricação sintética pode ser classificada em mineralocorticoides e glicocorticoides. Os glicocorticoides são fármacos com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras. Com a recorrente utilização do fármaco percebeu-se que eles em uso constante e em doses elevadas podem desencadear efeitos colaterais indesejáveis. Tendo em vista a reprodução das fêmeas, os glicocorticoides podem ser capazes de inibir a produção de gonadotrofinas, fator esse que pode levar a interferência no ciclo estral desses animais. Assim, o objetivo desse trabalho é apresentar o efeito supressor nas gonadotrofinas decorrente do uso de glicocorticoides em fêmeas e subsequentemente, apresentar alternativas de tratamento. A metodologia empregada foi pesquisa a artigos de diferentes bancos de dados, como Google Scholar, PubMed e SciELO. O efeito supressor do glicocorticoide é associado a ação do fármaco sobre mecanismos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), acarretando em queda de produção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH), interrompendo a ocorrência do ciclo estral. Alguns dos fármacos que podem ser usados como alternativas são os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), visto que esses não apresentam efeitos negativos na reprodução das fêmeas como os glicocorticoides, por não influenciarem na ciclicidade. Assim, a terapia com glicocorticoides pode ser problemática em fêmeas destinadas à reprodução, visto seus efeitos colaterais, por isso nessas condições é necessário a escolha de fármacos alternativos.

¹ Discente do curso de Medicina Veterinária – UNIFIMES. E-mail: aramorimm@gmail.com

² Docente do curso de Medicina Veterinária – UNIFIMES.

**V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar
III Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar
e II Feira de Empreendedorismo
da Unifimes**

17, 18 e 19 de maio de 2021



Palavras-chave: Anti-inflamatórios. Esteroides. Hormônios Gonadotróficos.

INTRODUÇÃO

A classe farmacológica dos anti-inflamatórios esteroidais surgiu por volta de 1930, com um grande potencial medicamentoso, auxiliando no combate de processos patológicos (TORRES et al., 2012).

Estes derivam de hormônios endógenos produzidos pelas glândulas adrenais, sendo originados do colesterol. São classificados como mineralocorticoides, glicocorticoides e esteroides. Os glicocorticoides endógenos, são representados pelo cortisol e a corticosterona, os quais apresentam características anti-inflamatórias e imunossupressoras, sendo que sua produção sintética, aquela que resulta nos fármacos anti-inflamatórios, potencializa tais funções. Alguns dos fármacos glicocorticoides conhecidos são betametasona, dexametasona, prednisona, prednisolona e hidrocortisona (SPINOSA et al., 2017). Na medicina veterinária, a utilização de glicocorticoides é destinada para o combate de inflamações e alergias, devido a seu alto potencial de combate a resposta inflamatória (FERGUSON et al., 2003).

Com o tempo percebeu-se que a utilização prolongada da medicação, provoca efeitos colaterais, associados principalmente ao catabolismo destes fármacos (TORRES et al., 2012). Dentre eles, a ocorrência de hemorragias ou perfurações, diabetes mellitus, pancreatites, doenças renais, inibição de alguns hormônios como o hormônio estimulador da tireoide (TSH), hormônio do crescimento (GH) e, em relação à reprodução, as gonadotrofinas (SPINOSA et al., 2017; ANTI et al., 2008). O que desencadeia menor desenvolvimento folicular, interferindo na continuação normal do ciclo estral (BREEN et al., 2006). Frente a isso, alguns fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) podem ser utilizados como tratamento alternativo.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo é apontar os principais efeitos colaterais da utilização de anti-inflamatórios esteroidais na reprodução de fêmeas, e subsequentemente a isso apresentar fármacos alternativos para essa finalidade terapêutica.

METODOLOGIA

V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar
III Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar
e II Feira de Empreendedorismo
da Unifimes

17, 18 e 19 de maio de 2021

Foi realizada pesquisa em artigos de diferentes bancos de dados, como PubMed, Google Scholar e SciELO, bem como capítulos de livros. Sendo assim, esse trabalho trata-se de um estudo no âmbito descritivo, de modalidade: pesquisa bibliográfica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na medicina veterinária, a utilização de glicocorticoides é destinada para o combate de inflamações e alergias, pela sua capacidade de controle da resposta inflamatória, sendo geralmente administrados por via tópica ou injetável (FERGUSON et al., 2003).

Esse medicamento deriva de hormônios endógenos com suas funções biológicas amplificadas. São compostos por 21 carbonos, onde a adição de dupla ligação entre C-1 e C-2, metilação de C-6 e C-16 bem como adição de flúor em C-9 são os responsáveis pela potencialização dos efeitos anti-inflamatórios e minimização dos efeitos mineralocorticoides. (SPINOSA et al., 2017).

Os glicocorticoides endógenos são produzidos pela ação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. O hormônio liberador de corticotropina (CRH) é sintetizado no núcleo paraventricular hipotalâmico e de lá se dirige a pituitária anterior ou também conhecida como adenohipófise, onde irá estimular síntese e liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH). O ACTH é liberado na circulação sanguínea, e no córtex da adrenal ele estimula síntese dos hormônios glicocorticoides. Os glicocorticoides regulam a sua própria secreção por meio de feedback negativo, inibindo via neural a expressão do CRH no hipotálamo e suprimindo a transcrição do precursor do ACTH nas células corticotróficas hipofisárias (GJERSTAD et al., 2018).

O mecanismo de ação dos glicocorticoides está relacionado ao receptor citoplasmático de glicocorticoide (GR). Os GRs são encontrados nas células de todos os tecidos, variando seu número por célula de 3.000 a 10.000. Esses receptores podem ser de dois tipos: alfa (GR- α) ou beta (GR- β), sendo que a primeira variante se envolve na maior parte das ações dos glicocorticoides e a segunda possui um efeito inibitório sobre a GR- α . A partir do momento em que o glicocorticoide faz a ligação com o receptor, esse complexo se direciona ao interior da célula visando atingir o núcleo para ligar-se ao DNA. Ali, o esteroide encontra um local de ligação, denominado de GRE,

a

V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar
III Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar
e II Feira de Empreendedorismo
da Unifimes

17, 18 e 19 de maio de 2021



resposta ao GRE pode ser positiva ou negativa, caso seja positiva o esteroide realizará sua transativação, e assim irá expressar proteínas que acarretarão nos efeitos colaterais. Se a resposta ao GRE for negativa ocorrerá inibição dos genes inflamatórios, processo chamado de transpressão (SPINOSA et al., 2017).

Os glicocorticoides também podem agir por meio de efeitos não genômicos, através de interação inespecífica com a membrana das células ou por meio de relação específica com os receptores GR. Essas interações resultam na modulação do nível de cálcio basal das células provocando uma resposta mais rápida quando comparado ao efeito genômico (PANETTIERI et al., 2019).

Sua utilização abrange várias vertentes, em humanos pode auxiliar em transplantes de órgãos, em que inibe a rejeição do órgão transplantado, por conta da ação imunossupressora dos glicocorticoides (PAULA, 2004). Também pode ser empregado na terapia contra asma (COSTA et al., 2004), neoplasias (HOFF; HAUACHE, 2005) e reações anafiláticas (BERND et al., 2006).

No entanto, devido ao uso indiscriminado e prolongado do fármaco, efeitos colaterais podem se desenvolver, com caráter crônico ou agudo (SILVA et al., 2005). É importante ter cautela na utilização desse tipo de fármaco em casos de doenças infecciosas, devido aos efeitos causados pela propriedade imunossupressora do glicocorticoide. O medicamento também interfere na vascularização, secreção gástrica e no epitélio das mucosas, o que pode acarretar em quadros de hemorragias ou perfurações. Doenças renais também são encontradas após o uso prolongado de glicocorticoides devido ao aumento do catabolismo proteico (SPINOSA et al., 2017). Diabetes mellitus também pode ser provocada pelo uso desse fármaco, pois os hormônios esteroidais tendem a desencadear resistência à insulina e serem hiperglicemiantes (FARIA et al., 2007).

Neste contexto, é importante destacar que os glicocorticoides sintéticos quando comparados aos glicocorticoides naturais, possuem maior dificuldade em atravessar a barreira hematoencefálica e, por isso, necessitam de doses maiores ou uso prolongado para desencadear os efeitos negativos citados anteriormente (BREEN et al., 2006).

Por outro lado, os efeitos na reprodução estão principalmente associados ao hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e, conseqüentemente, das gonadotrofinas hipofisárias, os hormônios foliculo-estimulante (FSH)

V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar
III Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar
e II Feira de Empreendedorismo
da Unifimes

17, 18 e 19 de maio de 2021

e luteinizante (LH), os quais possuem funções fundamentais no desenvolvimento e maturação dos oócitos, e a falta deles resulta em falhas do desenvolvimento e na ovulação (SILVERTHORN, 2009). Como consequência, há alteração da ciclicidade, refletindo em redução na produtividade do animal, o que pode inviabilizar a utilização deste para fins reprodutivos (LAVORATO, 2016).

Em estudo, Breen et al. (2006) detectou que o glicocorticoide natural (cortisol), era capaz de causar uma queda aguda de LH no organismo de ovelhas ovariectomizadas, sendo em níveis altos de cortisol plasmático, queda de LH médio em 45%, com 56% na redução da amplitude e redução de 12% em sua frequência. Isso provavelmente devido ação na adenohipófise, diminuindo no local a responsividade ao GnRH e assim acarretando ao decréscimo na síntese de LH.

Embora o mecanismo de supressão do hormônio GnRH ainda não esteja completamente esclarecido, Ayrouta et al. (2019) propôs em sua pesquisa que o feedback positivo de estrógeno no final da fase proestro, acontece em conjunto com o aumento da liberação de glicocorticoides, e esses por sua vez estimulam a síntese do gene precursor dinorfina (PDYN), levando a síntese de dinorfina. Esse neuropeptídeo atuará na regulação negativa do gene Kiss1, responsável pela liberação dos neuropeptídeos kisspeptinas, conhecidas como estimuladoras dos neurônios GnRH, e consequente a isso, ocorrerá supressão na liberação de GnRH e posterior LH.

Portanto, ao considerar o tratamento com anti-inflamatórios em reprodutores, é importante escolher fármacos alternativos aos glicocorticoides, dentre eles os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Estes, pertencentes a um grupo de compostos heterogêneos, classificados como ácidos orgânicos fracos, com atuação principal em processos inflamatórios, em que os compostos se ligam a albumina plasmática, levando a conversão no fígado em metabolitos inativos que serão excretados pela urina (BRENOL, 2000; KLIPPEL, 2001). Esses medicamentos apresentam-se eficazes no alívio da dor e no combate a inflamação, crônica ou aguda. Por não serem fármacos com estrutura molecular semelhante às gonadotrofinas, não apresentam interferência na reprodução, entretanto ainda podem levar ao aparecimento de efeitos colaterais se a utilização não for mediada (ZAPPA et al., 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar
III Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar
e II Feira de Empreendedorismo
da Unifimes

17, 18 e 19 de maio de 2021



Assim, os AIEs, mais especificamente os glicocorticoides, são capazes de levar as fêmeas ao atraso no estro e falhas ovulatórias, devido a supressão na liberação de LH e FSH. Por isso, ao se instituir uma terapia anti-inflamatória em animais reprodutores é importante estar atento aos efeitos adversos dos glicocorticoides ou alternativamente optar pelo tratamento com AINEs.

REFERÊNCIAS

ANTI, S.M.A.; GIORGI, R.D.N.; CHAHADE, W.H. Antiinflamatórios hormonais: glicocorticóides. **Einstein**, v. 6, n. 1, p. 159-165, 2008.

AYROUTA, M., LE BILLANA, F., GRANGE-MESSENTB, V., MHAOUTY-KODJAB, S., LOMBÈSA, M., CHAUVIN, S. Glucocorticoids stimulate hypothalamic dynorphin expression accounting for stress-induced impairment of GnRH secretion during preovulatory period. **Psychoneuroendocrinology**. v.99, p. 47-56. 2019. Doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.08.034.

BERND, L.A.G. et al. Anafilaxia: guia prático para o manejo. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**. v. 29, n. 6, p. 283-91, 2006.

BREEN, K.M.; KARSCH, F.J. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. **Frontiers in neuroendocrinology**, v. 27, n. 2, p. 233-245, 2006.

BRENOL, J.C.T.; XAVIER, R.M.; MARASCA, J. Antiinflamatórios não hormonais convencionais. **Revista Brasileira de Medicina**. Edição Especial, v. 57, p. 33-40. 2000.

COSTA, E.C.; RIBEIRO, M.; BANDEIRA, L.; KALICHSTEIN, M.; CARDOSO, A.; LAGO, P.; BAPTISTA, V.; FRANÇA, A.; SILVA, J.R.L. Modulação da expressão da sintase induzível de óxido nítrico pelo glicocorticoide inalado na asma brônquica. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v. 27, n. 1, p. 19-29, 2004

FARIA, P.F. Diabetes mellitus em cães. **Acta Veterinária Brasília**, v. 1, n. 1, p. 8-22, 2007.

FERGUSON D.C.; HOENIG M. Glicocorticóides, mineralocorticoides e inibidores da síntese de esteroides. In: ADAMS H. **Farmacologia e terapêutica em veterinária**. 8. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 542-561, 2003.

GJERSTAD, J. K.; LIGHTMAN, S. L.; SPIGA, F. Role of glucocorticoid negative feedback in the regulation of HPA axis pulsatility. **Stress**, v. 21, n. 5, p. 403-416, 2018. DOI: 10.1080/10253890.2018.1470238. Disponível em:

V Colóquio Estadual de Pesquisa Multidisciplinar
III Congresso Nacional de Pesquisa Multidisciplinar
e II Feira de Empreendedorismo
da Unifimes

17, 18 e 19 de maio de 2021

<https://www.tandfonline.com/doi/citedby/10.1080/10253890.2018.1470238?scroll=top&needAccess=true>. Acesso em: 08 de maio de 2021.

HOFF, A.O.; HAUACHE, O.M. Neoplasia endócrina múltiplo tipo 1: diagnóstico clínico, laboratorial e molecular e tratamento das doenças associadas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 49, n. 5, p. 735-746, 2005.

KLIPPEL, J.H.; WEYAND, C.M.; WORTMANN, R.L. **Primer on the Rheumatic Diseases**. Ed. Arthritis Foundation, Georgia. p. 583. 2001.

LAVORATO, F.A. **Achados laboratoriais decorrentes do uso terapêutico de anti-inflamatórios esteroidais: uma revisão da literatura**. 2016. Monografia (Bacharel em Biomedicina) – Centro Universitário São Lucas, Porto Velho – RO.

PANETTIERI, R. A., SCHAAFSMA, D., AMRANI, Y., KOZIOL-WHITE, C., OSTROM, R., TLIBA, O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 40, n.1, p. 38-49. 2019. Doi: 10.1016/j.tips.2018.11.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30497693/>. Acesso em: 08 de maio de 2021.

PAULA, F.S. **Uma arquitetura de segurança computacional inspirada no sistema imunológico**. 2004. Tese de Doutorado (Doutor em Ciência da Computação) – Universidade de Campinas

SILVA, M.M., BOUZAS, L.F.S.; FILGUEIRA, A.L. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.80, n.2, p.61-72, 2005.

SILVERTHORN, D.U. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada**. 5ª Edição, Artmed Editora, 2010.

SPINOSA, H.S.; GORNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. **Farmacologia aplicada à Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 6ª ed., p. 276-278, 2017.

TORRES, R.C.; INSUELA, D.B.R.; CARVALHO, V.F. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. **Corpus et Scientia**, RJ v. 8, n. 2, p. 36-51. 2012.

ZAPPA, V.; MOSQUINI, A.F.; MONTANHA, F.P. Características farmacológicas dos anti-inflamatórios não esteroidais – revisão de literatura. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. v. 9, n. 17, 2011