



 <b>Androcortil<sup>®</sup></b> <b>succinato sódico de hidroclortisona</b> 	 <b>1340</b>
<b>MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA</b>	
<b>APRESENTAÇÕES</b>	
<b>Pó liofilizado para solução injetável 100mg</b> Embalagem contendo 50 frasco-ampola.	
<b>Pó liofilizado para solução injetável 500mg</b> Embalagem contendo 50 frasco-ampola.	
<b>USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO</b>	
<b>COMPOSIÇÃO</b>	
<b>Cada frasco-ampola de 100mg contém:</b> succinato sódico de hidroclortisona liofilizado tamponado* (equivalente a 100mg de hidroclortisona).....134mg	
*Componente do tampão: fosfato dissodico.	
<b>Cada frasco-ampola de 500mg contém:</b> succinato sódico de hidroclortisona liofilizado tamponado* (equivalente a 500mg de hidroclortisona).....670mg	
*Componente do tampão: fosfato dissodico.	
<b>INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE</b>	
<b>1. INDICAÇÕES</b>	
-doenças endêmicas como insuficiência adrenal aguda primária (Doença de Addison) ou secundária; insuficiência adrenal primária ou secundária crônica em pacientes submetidos a situações de estresse (cirurgias, infecções, trabalho de parto) e crise tireoideica;	
-doenças reumatológicas e autoimunes: -anafilaxia; -asma; -choque séptico; -colite ulcerativa; -enxaqueca; -pós-cirurgia cardíaca; -pós-infusão de infliximabe; -pacientes politraumatizados; -maternação do pulmão fetal.	
<b>2. RESULTADOS DE EFICÁCIA</b>	
<b>Insuficiência suprarenal aguda</b> Bouillon, em uma revisão sobre a insuficiência suprarenal aguda, menciona que o tratamento da crise adrenal é relativamente direto, consistindo de reposição hidroeletrólítica e de hidroclortisona. Após a confirmação do diagnóstico, a reposição deve ser instituída por via intravenosa ou intramuscular, nas doses de 150 a 300mg no dia durante 2 ou 3 dias, até a recuperação clínica completa. Nesta dose, considerada uma dose fisiológica de estresse, a hidroclortisona exerce efeitos mineralocorticoides, pela ativação direta do receptor de mineralocorticóide e, por essa razão, não é necessária terapia mineralocorticóide adicional. <sup>1</sup>	
 <b>OPCL</b>	 <b>1340</b>

Faloni e colaboradores publicaram recentemente uma atualização sobre a terapia da insuficiência suprarenal, chamando a atenção para o fato das suprarenais serem glândulas ativadas durante o estresse para aumentar a secreção de cortisol. Por isso, as doses de reposição de glicocorticóides devem ser aumentadas em situações de infecções, traumas ou intervenções cirúrgicas.<sup>2</sup>

**Choque séptico**  
Nos anos 1990, três estudos prospectivos demonstraram que, em comparação ao placebo, baixas doses de hidroclortisona (por exemplo, 200 a 400mg) em pacientes com choque séptico resultavam em reversão mais rápida do choque (retrada de drogas vasopressoras); esses estudos estimularam a realização de ensaios clínicos randomizados maiores. No primeiro estudo, multicêntrico e duplo-cego realizado na França, 300 pacientes com choque séptico respondente de drogas vasopressoras foram randomizados para receber placebo ou hidroclortisona (50mg intravenosa a cada 6 horas) mais hidroclortisona (59mg por via oral uma vez ao dia). Com base em um teste de estímulo com ACTH, os pacientes foram classificados como tendo uma reserva suprarenal adequada (aumento máximo do cortisol > 9µg/dL) ou inadequada (aumento máximo do cortisol ≤ 9µg/dL). Considerando todos os pacientes, a hidroclortisona reduziu a mortalidade em 28 dias (55% versus 61%). Entre os pacientes com reserva suprarenal inadequada, a hidroclortisona diminuiu a mortalidade em 28 dias (53% versus 63%), a mortalidade na unidade de terapia intensiva (58% versus 70%) e a mortalidade hospitalar (61% versus 72%).

No segundo estudo (Corticosteroid) Therapy of Sepsis Shock, CORTICUS) multicêntrico, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, 499 pacientes com choque séptico foram tratados com hidroclortisona (50mg) ou placebo intravenoso a cada 6 horas durante 5 dias, seguidos por um regime de retrada gradual. Os pacientes foram novamente classificados como tendo uma reserva suprarenal adequada ou inadequada. A administração de hidroclortisona não melhorou a mortalidade em 28 dias (55% versus 52% no grupo placebo), mas determinou uma reversão mais rápida do choque em todos os pacientes (3,5 dias no grupo placebo). Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate<sup>3</sup> recomenda o uso de glicocorticóide, especificamente da hidroclortisona, no tratamento do choque séptico refratário, na dose de 200 a 300mg por dia, por via intravenosa, em doses divididas (50mg a cada 6 horas ou 100mg a cada 8 horas), sem a adição de hidroclortisona, uma vez que a hidroclortisona isoladamente já apresenta efeito mineralocorticóide suficiente. A duração recomendada é de 5 a 7 dias e o regime de retrada depende da resposta clínica, por exemplo, uma retrada rápida pode ser realizada após a retrada das drogas vasopressoras ou uma retrada mais lenta se preferir se houver uma indicação coexistente, como, por exemplo, um quadro de exacerbação de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).<sup>4</sup>

Uma meta-análise publicada no JAMA examinou os benefícios e os riscos do tratamento com glicocorticóide no tratamento do choque séptico. De forma geral, os glicocorticóides não afetaram a mortalidade por todas as causas em 28 dias, no entanto, uma meta-análise de um subgrupo de 12 estudos que investigaram o uso prolongado de baixas doses de glicocorticóides sugeriu um efeito favorável na mortalidade por todas as causas. De acordo com esses achados, os glicocorticóides devem ser considerados na dose diária de 200 a 300mg de hidroclortisona (ou equivalente) como boas intravenoso ou infusão contínua. Os autores sugerem que o tratamento seja administrado por pelo menos 100 horas em adultos com choque séptico dependente de droga vasopressora.<sup>5</sup>

**Anafilaxia**  
A efetividade da administração de glicocorticóides na anafilaxia mania foi determinada em estudos clínicos placebo-controlados. No entanto, sua utilidade em outras doenças alérgicas levou à incorporação desses medicamentos no tratamento da anafilaxia. Uma vez que o início de ação dos glicocorticóides não é imediato, eles não são úteis no manejo do estágio agudo, mas sugere-se que sua utilização possa prevenir a reação bifásica, razão pela qual os algoritmos de tratamento da anafilaxia recomendam a utilização de glicocorticóides no manejo desta condição clínica.<sup>6</sup>

Como se pode observar nas Diretrizes do Grupo de Trabalho do Conselho de Resuscitação (Working Group of the Resuscitation Council), um grupo de especialistas britânicos dedicados ao estudo e à educação de profissionais de saúde e do público leigo sobre métodos apropriados de resuscitação), a hidroclortisona é um dos glicocorticóides que pode ser usado no tratamento da anafilaxia.<sup>7</sup>

**Crise tireoideica**  
O regime terapêutico consiste tipicamente de múltiplas medicações, cada uma delas com um mecanismo de ação diferente: um beta bloqueador para controle dos sintomas e sinais induzidos pelo tônus adrenérgico aumentado; uma tonamida (propofolol ou metimazol) para bloquear a síntese dos hormônios tireoideanos; uma solução de iodo para bloquear a liberação dos hormônios tireoideanos; um contraste iodado (se disponível) para inibir a conversão periférica de T4 para T3 e glicocorticóides para reduzir a conversão de T4 para T3, promover estabilidade vasomotora e, possivelmente, tratar uma insuficiência suprarenal relativa. Adicionalmente, os glicocorticóides podem ter um efeito direto sobre o processo autoimune subjacente se a crise tireoideica for devida à doença de Graves.

O uso de glicocorticóides no tratamento da crise tireoideica melhora os resultados do tratamento em pelo menos uma série de pacientes e, por isso, recomenda-se a administração de hidroclortisona 100mg a cada 8 horas por via intravenosa no tratamento dessa emergência clínica.<sup>8</sup>

**Asma**  
Krishnan e colaboradores resumizaram o estado do conhecimento sobre o uso de glicocorticóides em pacientes com asma aguda, revisando sistematicamente a Biblioteca Cochrane e estudos clínicos adicionais publicados em língua inglesa de 1966 a 2007. Os achados desta revisão sugerem que a terapia com glicocorticóides sistêmicos acelera a resolução dos sintomas de asma aguda e reduz o risco de recorrência. Não há evidências de que doses superiores às doses-padrão sejam benéficas. Regimes de glicocorticóides orais e intravenosos ou intramusculares e orais foram igualmente efetivos. A hidroclortisona na dose de 250-500mg por via intravenosa em doses diárias únicas é uma das opções de glicocorticóides a serem utilizados no tratamento da asma aguda em pacientes adultos.

Em um artigo publicado no ano de 2010, a Sociedade Torácica Canadense resumiu as mensagens-chave para o tratamento no ventilatório da asma aguda a partir de uma ampla pesquisa no site PubMed, igual aquela usada pelo Global Initiative for Asthma group, além da pesquisa em outras bases de dados, como a Biblioteca Cochrane e a EMBASE, por exemplo. A hidroclortisona na dose de 250 ou 500mg por via intravenosa é recomendada no tratamento da asma grave.<sup>9</sup>

**Doenças reumatológicas**  
Os glicocorticóides são a pedra fundamental das doenças reumatológicas há muitas décadas e existem informações detalhadas sobre a capacidade dessa classe de medicamentos de retardar a progressão do dano articular na artrite reumatóide. Os glicocorticóides também são utilizados, frequentemente em doses maiores, no tratamento de outras doenças reumatológicas, como a polimialgia, o lúpus eritematoso sistêmico e as vasculites.

Recentemente, o EULAR (The European League Against Rheumatism) elaborou recomendações para o manejo de doses médias a altas de glicocorticóides (equivalentes a doses >7,5mg, mas ≤ 100mg de prednisona ao dia) no tratamento de doenças reumatológicas. Seu objetivo foi formular 10 recomendações sobre o manejo de doses médias e elevadas de glicocorticóides pela identificação e análise crítica de estudos disponíveis na literatura.

No item que aborda o manejo da supressão do hipotálamo-hipófise-suprarenal induzido pelo tratamento com glicocorticóides, os especialistas chamaram a atenção para o risco de insuficiência suprarenal naqueles pacientes nos quais o uso dos glicocorticóides é interrompido abruptamente e em situações de estresse agudo e que, portanto, vão necessitar de suplementação de glicocorticóides no período do estresse. Embora a susceptibilidade à supressão do hipotálamo-hipófise-suprarenal possa variar de uma pessoa para outra, ela deve ser expandida em pacientes que recebem o equivalente a doses de prednisona > 7,5mg por um período maior que 3 semanas. Por isso, recomenda-se a reposição adequada de glicocorticóides em pacientes recebendo doses médias e elevadas de glicocorticóides expostos a intercorrências agudas. A recomendação é que o médico deste paciente opte pelo aumento da dose do glicocorticóide que o paciente estiver fazendo uso, ou então que ele tome o glicocorticóide administrado por via oral pela hidroclortisona intravenosa, em dose de 250mg, 2 vezes ao dia, para pacientes recebendo 10mg de prednisona por dia, ou 50mg, 3 vezes ao dia, para aqueles pacientes que recebem doses mais elevadas de glicocorticóides.<sup>10</sup>

**Hepatite autoimune**  
Segundo as Diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia, elaborada com base em evidências publicadas (incluindo da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado, AASLD), o tratamento inicial da hepatite autoimune deve ser feito com prednisona (inicialmente na dose de 30mg/dia, com redução para 10mg/dia ao longo de 4 semanas) mais

azatioprina (1mg/kg/dia). Em 80 a 90% dos pacientes com doença moderada a grave, as concentrações séricas de aminotransferases caem após o início do tratamento, geralmente em aproximadamente 2 semanas. Em pacientes que não respondem ou respondem muito lentamente e não apresentam falência hepática, a prednisona pode ser aumentada para 60mg/dia e a azatioprina para 2mg/kg/dia, se tolerado. As diretrizes da Sociedade Britânica de Gastroenterologia recomendam que, se existir a possibilidade de não adesão à terapia ou de malabsorção, o paciente deve ser internado e tratado com GC parenterais, como a hidroclortisona intravenosa ou a metilprednisona.<sup>11</sup>

**Colite ulcerativa grave**  
A terapia inicial dos pacientes com colite ulcerativa grave deve incluir glicocorticóides orais e terapia combinada de altas doses orais de ácido 5-âmio-salicílico (5-ASA), por exemplo, mesalamina. Aqueles pacientes que apresentam febre e leucocitose devem receber antibióticos e pacientes desnutridos devem receber suporte nutricional.

Os pacientes que continuam a apresentar sintomas apesar das doses ótimas de glicocorticóides e altas doses de 5-ASA devem ser hospitalizados para receber reposição hidroeletrólítica e glicocorticóides intravenosos, que incluem a prednisona (50mg a cada 12 horas),<sup>12</sup> a metilprednisona (16 a 20mg a cada 8 horas) ou a hidroclortisona (100mg a cada 8 horas).

**Status epilepticus**  
A Academia Americana de Neurologia estabeleceu Diretrizes baseadas em evidências para o tratamento da epilepsia. Na seção sobre o tratamento agudo, está descrito o seguinte grupo de medicamentos:

-outros medicamentos: neste grupo, são incluídos o isometeptano e combinações de agentes contendo isometeptano como opções de tratamento para pacientes com eficácia leve a moderada e os glicocorticóides (a dexametasona e a hidroclortisona) para o tratamento do status epilepticus.<sup>13</sup>

**Prevenção de fibrilação atrial após cirurgia cardíaca**

Os glicocorticóides são potentes inibidores da cascata inflamatória e limitam o aumento de interleucina (IL)-6 (IL-6), IL-8, fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), PCR e espécies reativas de oxigênio após circulação extracorpórea. Este efeito anti-inflamatório é associado com redução na lesão renal, melhora da função miocárdica e aumento do tempo de dias sem uso de ventiladores, com uma redução na duração da internação em unidades de terapia intensiva. Por isso, sugere-se que por inibirem a resposta pró-inflamatória após realização de circulação extracorpórea, a administração de glicocorticóides no período peri-operatório poderia diminuir a incidência de fibrilação atrial pós-cirúrgica.

Mark e colaboradores realizaram uma revisão sistemática para avaliar o papel dos glicocorticóides na prevenção da fibrilação atrial em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Para tanto, coletaram dados relativos ao delineamento experimental, tipo de estudo e de cirurgia, regime de dose de glicocorticóides e a incidência de fibrilação atrial nas primeiras 72 horas após o procedimento cirúrgico. A dose acumulada de glicocortecóide foi classificada como baixa (< 200mg/dia), moderada (200-1.000mg/dia), alta (1.001-10.000mg/dia) ou muito alta (10.000mg/dia) de equivalentes de hidroclortisona.

Um total de 7 estudos relevantes que incluíram 1.046 pacientes foram identificados, nos quais diferentes regimes de glicocorticóides foram usados, com doses cumulativas variando de 161 a 21.000mg de equivalentes de hidroclortisona. De modo geral, o uso de glicocorticóides associou-se a uma redução significativa no risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica, com uma odds ratio (OR) de 0,42, um intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,27- 0,68 e um valor de P = 0,0004. Com a exclusão de doses baixas e doses muito altas, o efeito do tratamento ficou altamente significativo (OR de 0,32; IC 95% 0,21 - 0,50; P < 0,00001). Não foram observadas complicações relacionadas ao uso de glicocorticóides.

O resultado desta meta-análise sugere que o uso de glicocorticóides no período peri-operatório reduz o risco de fibrilação atrial pós-cirúrgica em uma magnitude maior que 50%, com ou sem o uso concomitante de beta-bloqueadores. No entanto, o efeito parece dependente do regime de dose utilizado, uma vez que tanto doses muito altas quanto baixas de glicocorticóides foram inefetivas, ao contrário de doses moderadas e altas, que foram efetivas. Assim, doses cumulativas menores que 200mg de hidroclortisona são insuficientes para suprimir adequadamente a resposta inflamatória sistêmica associada à cirurgia cardíaca. Por outro lado, doses muito elevadas de glicocorticóides podem ter efeitos deletérios, talvez alterem os fosfolípidos da membrana e assim, afetarem o fluxo de potássio através da membrana celular e

provocarem arritmias. Já se demonstrou que altas doses de metilprednisona associam-se ao aparecimento de fibrilação atrial. Desta forma, o efeito pró-arritmogênico de doses muito elevadas de glicocorticóides pode anular os efeitos benéficos anti-inflamatórios. Os autores concluíram que doses moderadas de glicocorticóides (entre 200-1.000mg/dia de hidroclortisona) devem ser consideradas para a prevenção de fibrilação atrial em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca.<sup>14</sup>

**Trauma múltiplo**  
A administração de doses de hidroclortisona para melhorar a resposta ao estresse em pacientes com choque séptico com insuficiência suprarenal relativa (associada à doença crítica) está razoavelmente bem estabelecida. Além disso, uma resposta inflamatória persistente foi preditora de infecção hospitalar em pacientes com trauma e a insuficiência suprarenal relacionada ao trauma também se correlacionou com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Tem se sugerido que a hidroclortisona atenua a resposta inflamatória acemuada, retardando uma resposta imunológica adequada sem causar imunossupressão. Por essa razão, Roquilly e colaboradores postularam que o tratamento de pacientes com traumas com doses de hidroclortisona que melhoram a resposta ao estresse poderia diminuir a prevalência de pneumonia adquirida no hospital, que é a primeira causa de infecção nesses pacientes e realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado denominado HYPOLYTE (Hydrocortisone Polytraumatism). Um total de 150 pacientes com trauma grave e para os quais se esperava a necessidade de ventilação mecânica por mais de 48 horas foi incluído em 7 unidades de terapia intensiva na França e os pacientes foram randomizados para receber a infusão contínua intravenosa de hidroclortisona (200mg/dia durante 5 dias, seguida por 100mg no 6º dia e 50mg no 7º dia) ou placebo. Pacientes com insuficiência suprarenal prévia ou fazendo uso de glicocorticóides nos 6 meses anteriores a inclusão foram excluídos.

A infusão da droga em estudo (succinato sódico de hidroclortisona ou placebo) se iniciou dentro de 36 horas do trauma, imediatamente após a realização de um teste de estímulo com ACTH. A insuficiência de glicocorticóides foi definida em vigência de uma concentração de cortisol basal < 15µg/dL ou de um incremento máximo na concentração de cortisol < 9µg/dL após 60 minutos da injeção de ACTH. O tratamento se interrompeu naqueles pacientes que apresentavam uma resposta de cortisol apropriada. O desfecho principal do estudo foi pneumonia adquirida no hospital em 28 dias e os desfechos secundários incluíram a duração da ventilação mecânica, hiponatremia e mortalidade.

A análise com intenção de tratamento (ITT) incluiu 149 pacientes e a análise ITT modificada incluiu apenas 113 pacientes com insuficiência suprarenal. Na análise ITT 35,6% dos pacientes tratados com hidroclortisona e 51,2% dos pacientes tratados com placebo desenvolveram pneumonia hospitalar em 28 dias (RR 0,51; IC 95% 0,30- 0,83; P= 0,007). Na análise ITT modificada, a frequência de pneumonia hospitalar em 28 dias foi 35,7% e 54,9%, respectivamente (RR 0,47; IC 95% 0,25 - 0,86; P= 0,01). Também foram observadas diferenças significantes entre os dois grupos nos desfechos secundários, em favor do succinato sódico de hidroclortisona, exceto para a mortalidade, que não alcançou diferença significante entre os dois grupos. Entre os pacientes com insuficiência suprarenal, a neopneumia foi suspensa mais cedo no grupo recebendo a hidroclortisona que naqueles recebendo placebo, possivelmente porque a hidroclortisona eleva a pressão arterial, aumenta o tônus vascular e aumenta a reatividade endotelial aos vasopressores.

Os autores concluíram que uma dose fisiológica de estresse de hidroclortisona durante 7 dias associou-se a uma redução na taxa de pneumonia hospitalar em 28 dias, juntamente com uma diminuição na necessidade de ventilação mecânica e na duração de internação na unidade de terapia intensiva em pacientes com múltiplos traumas.<sup>15</sup>

**Pré-infusão infliximabe**  
O infliximabe, um anticorpo monoclonal quérico (parte murino e parte humano) direcionado contra o TNF-α representa um importante avanço no tratamento da Doença de Crohn refratária ao tratamento.

Como a imunogenidade poderia ser um problema na utilização do infliximabe no longo prazo, Farrell e colaboradores avaliaram a relação entre anticorpos anti-infliximabe e a perda de resposta à terapia, assim como a frequência de reações inflamatórias, em um estudo clínico no qual a hidroclortisona foi utilizada como pré-medicação antes da infusão de infliximabe. Inicialmente, os autores avaliaram prospectivamente a resposta clínica, os eventos adversos e os títulos de anticorpos anti-infliximabe em 53 pacientes consecutivos com Doença de Crohn que

receberam 199 infusões de infliximabe (5mg/kg). A seguir, 80 pacientes com Doença de Crohn foram randomizados para receber hidroclortisona intravenosa na dose de 200mg no placebo imediatamente antes da primeira infusão e das infusões subsequentes. O desfecho primário foi a redução nos títulos médios de anticorpos anti-infliximabe na semana 16. A análise foi realizada por intenção de tratamento (ITT).

Dezesseis dos 53 pacientes iniciais (36%) desenvolveram anticorpos anti-infliximabe, incluindo os 7 pacientes que apresentaram títulos inflamatórios séricos. Onze de 15 pacientes (73%) que perderam a resposta inicial apresentaram anticorpos positivos em comparação a 22 pacientes tratados por intenção de tratamento (ITT).

Realizado nos 53 pacientes iniciais (36%) desenvolveram anticorpos anti-infliximabe, incluindo os 7 pacientes que apresentaram títulos inflamatórios séricos. Onze de 15 pacientes (73%) que perderam a resposta inicial apresentaram anticorpos positivos em comparação a 22 pacientes tratados com hidroclortisona intravenosa em comparação a 42% dos pacientes no grupo placebo (P = 0,06). Os autores concluíram que a perda de resposta inicial e as reações inflamatórias relacionavam-se fortemente com a formação e com os títulos de anticorpos anti-infliximabe. A hidroclortisona intravenosa administrada como pré-medicação reduziu de maneira significativa a formação de anticorpos e a frequência de reações inflamatórias.<sup>16</sup>

O uso de uma dose única de 100mg de hidroclortisona 20 minutos antes da infusão de infliximabe é recomendado como uma das opções de glicocorticóides para a profilaxia das reações inflamatórias.<sup>17</sup>

**Influção da maternação do pulmão fetal**

Em 1972, Liggins e Howie demonstraram que um único curso de terapia com glicocorticóides antenatal administrado a mulheres com risco de parto pré-termo reduzia a incidência e a gravidade da síndrome da angústia respiratória e a mortalidade dos recém-nascidos. Depois disso, inúmeros estudos clínicos confirmaram esses achados e demonstraram, adicionalmente, que a terapia com glicocorticóides melhora a estabilidade circulatória, resultando em menos hemorragia ventricular e menos entecolite necrotizante em comparação a neonatos prematuros não expostos aos glicocorticóides.

O Instituto Nacional de Saúde, o Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia, o Real Colégio de Medicina e outros importantes organizações recomendam o tratamento antenatal com glicocorticóides para mulheres em risco de parto pré-termo antes da 34ª semana de gestação para reduzir a morbidade e a mortalidade baseada associada à prematuridade. Moore e Martin realizaram uma revisão da literatura para avaliar outros glicocorticóides na maturação do pulmão fetal e encontraram 8 estudos realizados entre os anos de 1960 e 2001. Após a betametasona e a dexametasona, os glicocorticóides mais frequentemente estudados para essa indicação foram a metilprednisona e a hidroclortisona. A metilprednisona não teve impacto sobre a maturação pulmonar, enquanto os estudos realizados com a hidroclortisona mostraram que ela tem mais rápido início de ação e menor meia-vida que a betametasona e, assim, um período de ação mais curto sobre o pulmão fetal. Esses autores concluíram que a hidroclortisona parece ser a alternativa mais eficaz quando a betametasona e a dexametasona não estiverem disponíveis.<sup>18</sup>

Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidência UpToDate<sup>3</sup> recomenda o uso da hidroclortisona na dose de 500mg por via intravenosa a cada 12 horas por 4 doses como último recurso, no caso da betametasona e da dexametasona não estarem disponíveis.<sup>19</sup>

**Referências bibliográficas**

1. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2006 Dec;35(4):767-75.
2. Faloni AI, Minarelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine*. 2013 Jun;43(3):514-28.
3. Kaufman DA, Manes JJ. Corticosteroid therapy in septic shock. *UpToDate*. 2014.
4. Ananie D, Bellissent E, Bollert PE, Bruggé J, Confalonieri M, De Gaudio R, Koh D, Kupler V, Oppert M, Meadi GJ, Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2362-75.
5. Sampson HA, Muller-Farung A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Beck SA, Branum A, Brown SG, Camargo CA Jr, Chulada R, Galli SK, Gidycz J, Gruchalla RS, Harter AD Jr, Hopper DL, Lewis LM, Lieberman PL, Metcalfe DD, O'Connor R, Munro A, Rudman A, Schmitt C, Scherrer D, Simons FE, Thomas S, Wood JP, Decker WW. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol*. 2006 Feb;117(2):391-7.

6. Saur J, Pumphrey R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Fock B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Macconchie I, Mitchell S, Nasser S, Nolan J, Rylance G, Sheikh A, Unsworth D, Warrel D, Working Group of the Resuscitation Council (UK). Emergency treatment of anaphylactic reactions: guidelines for healthcare providers. *Resuscitation*. 2008 May;77(2):157-69.

7. Ross DS. Thyroid storm. *UpToDate*. 2014.

8. Krishnan JAI, Davis SQ, Nareekas ET, Gibson P, Rowe BH. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma. *Am J Med*. 2009 Nov;123(11):977-91.

9. Hodder R, Loughhead MD, Rowe BH, FitzGerald JM, Kaplan AG, McIvor RA. Management of acute asthma in adults in the emergency department: nonventilatory management. *CMAJ*. 2010 Feb;182(2):E53-67.

10. Duru N, van der Goes MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgeriet F, Caeyers N, Cuijck M, Halliday S, Da Silva JA, Kirwan JR, Ray D, Rovinsky J, Severings G, Westhovens R, Bijlma JW. EULAR evidence-based and consensus-based recommendations on the management of medium to high-dose glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):1905-13.

11. Gleeson D, Henghlag MA. British Society of Gastroenterology/British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut*. 2011 Dec;60(12):1611-29.

12. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of severe ulcerative colitis. *UpToDate*. 2014.

13. Silbertsen SD. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review). report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000 Sep;26:55(6):754-62.

14. Mark PE, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *J Crit Care*. 2009 Sep;24(3):458-63.

15. Rogally A, Mabe PJ, Seguin P, Guirou C, Flech H, Teller AC, Merson L, Renaud B, Muldant Y, Fiet L, Sobilo V, Volleau C, Masson D, Nygren JM, Lejean C, Anshuwan K. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: a randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA*. 2011 Mar 23;305(12):1201-9.

16. Farrell RJ, Abshali M, Jeon YT, Falckhik KR, Peppercorn MA, Michelti P. Intravenous hydrocortisone prednisolone reduces mortality to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Apr;124(4):917-24.

17. Infliximab. Drug information. Lexicomp.

18. Moore EE, Martin PN. F17508 betamethasone and dexmethasone are unavailable: hydrocortisone. *J Periostat*. 2001 Oct;Nov;21(7):456-8.

19. Lee M-J, Guim D. Antenatal corticosteroid therapy for reduction of neonatal morbidity and mortality from preterm delivery. *UpToDate*. 2014.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### Mecanismo de ação

De forma semelhante ao cortisol, o succinato sódico de hidrocortisona exerce seus efeitos após ligação aos receptores de glicocorticoides (GR) presentes na citoplasma celular. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo, onde modifica a transcrição gênica diretamente, ligando-se aos elementos responsivos ao glicocorticoide (GRE) localizados na região promotora dos genes-alvo, ou indiretamente, interagindo com outros fatores de transcrição, tais como o ativador proteína-1 (AP-1) e o fator pró-inflamatório NF- $\kappa$ B, impedindo que os mesmos tenham acesso aos seus sítios de ligação no ácido desoxirribonucleico (DNA). Por esse mecanismo de ação, ocorre redução ou supressão da transcrição de genes que codificam citocinas, mas não supressão de GR em seus regimes promotores. Além dos efeitos descritos acima, conhecidos como mecanismos genômicos, os glicocorticoides também exercem efeitos não genômicos, caracterizados por apresentarem um rápido início de ação ( $\leq$  15 minutos) e não dependerem de transcrição gênica ou tradução de proteínas. Dentre os efeitos não genômicos, está a interação direta dos esteróides lipofílicos com as membranas celulares, modificando suas propriedades físico-químicas e afetando a atividade de proteínas associadas às membranas; a estabilização da membrana lipossomal é um exemplo deste tipo.

As ações descritas para o succinato sódico de hidrocortisona são aquelas específicas para os glicocorticoides: anti-inflamatórias e imunossupressoras, com alguma atividade

#### minierocorticóide:

- redução da inflamação pela estabilização das membranas lipossomais de leucócitos, prevenindo a liberação de enzimas destrutivas ou reduzindo a adesão de leucócitos ao endotélio dos capilares;
- inibição do acúmulo de macrófagos em áreas inflamadas;
- redução da permeabilidade da parede capilar e consequente diminuição do edema;
- antagonização da atividade histamínica e liberação de citinas;
- redução da proliferação de fibroblastos, da deposição de colágeno e subsequente diminuição da formação de tecido cicatricial;
- estímulo para as células endoteliais da medula óssea, produção de neutrofilia e de eosinofilia e prolongamento do tempo de sobrevivência de eritrócitos e plaquetas;
- promoção da gliconeogênese, redistribuição da gordura periférica para a região central e catabolismo proteico;
- redução da absorção intestinal de cálcio e aumento da excreção renal de cálcio;
- supressão da resposta imune pela redução da atividade do sistema linfático e produzindo linfopenia;
- diminuição das concentrações de imunoglobulinas e de complemento e da passagem de complexos imunes através da membrana basal;
- depressão da reatividade do tecido à interação antígeno-anticorpos;
- em doses farmacológicas, suprime a liberação do hormônio adrenocorticotrófico pela glândula hipófise, com consequente supressão da secreção de glicocorticoides endógenos (insuficiência suprarrenal secundária). O grau de supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal depende da dose, frequência e duração da terapia.

#### Propriedades farmacocinéticas

**Absorção**

O succinato sódico de hidrocortisona apresenta as mesmas ações metabólicas e anti-inflamatórias da hidrocortisona. Quando administrado por via parenteral em quantidades equimolares, os dois compostos têm atividade biológica equivalente. O succinato sódico de hidrocortisona é altamente hidrossolúvel, permitindo a administração intravenosa de altas doses de hidrocortisona em um pequeno volume de diluente, o que é particularmente útil em situações em que altas concentrações plasmáticas de hidrocortisona devam ser alcançadas rapidamente. Após injeção intravenosa de succinato sódico de hidrocortisona, os efeitos já são evidentes em aproximadamente 1 hora, e a excreção está praticamente completa em 12 horas, de forma que as concentrações séricas constantes foram necessárias, as injeções devem ser administradas a cada 4 a 6 horas. O succinato sódico de hidrocortisona também é rapidamente absorvido após administração intramuscular, e apresenta um padrão de excreção semelhante ao observado após injeção intravenosa.

#### Distribuição

A meia-vida do succinato sódico de hidrocortisona após administração intravenosa é de 1,5 a 3,5 horas e a duração de seus efeitos anti-inflamatórios aproxima-se da duração da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, que varia de 1,25 a 1,5 dias para uma dose de 250mg. Como a maioria dos glicocorticoides, o succinato sódico de hidrocortisona é rapidamente removido da circulação e distribuído para os músculos, fígado, pele, intestinos e rins; além disso, ele cruza a barreira placentária e aparece no leite materno. Assim como o cortisol, o succinato sódico de hidrocortisona liga-se a globulina ligadora de corticosteróides e à albumina.

#### Metabolismo e eliminação

O succinato sódico de hidrocortisona é metabolizado na maior parte dos tecidos, principalmente no fígado, a compostos inativos, que são excretados pela urina, primariamente como glucuronídeos e sulfatos, mas também como produtos não conjugados. Pequenas quantidades da droga não metabolizada também são excretadas na urina.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Androcortil® não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Androcortil® é contraindicado nos casos de infecções fúngicas sistêmicas. Deve-se evitar tratamentos de longa duração com os corticosteróides.

#### 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

#### Gerias

Nos pacientes em tratamento com corticosteróides, sujeitos a estresse inusitado, indica-se maior psicologia de corticosteróides de rápida atuação, antes, durante e depois da situação de estresse. A insuficiência adrenocortical secundária de origem medicamentosa pode ser reduzida ao mínimo por gradual redução posológica. Tal tipo de insuficiência relativa pode persistir durante meses, após a cessação do tratamento, portanto, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve reinstituir-se a terapia hormonal. Se o paciente já estiver recebendo esteróides, pode ser necessário aumentar a posologia. Uma vez que a secreção minierocorticóide pode estar prejudicada, devem administrar-se simultaneamente sal e/ou minierocorticóide.

Os corticosteróides podem causar queda da resistência e incapacidade da infecção se cicunreover. Além disso, os corticosteróides podem produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível dano para os nervos ópticos e pode estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devidas a fungos e vírus.

Enquanto em tratamento com corticosteróides, os pacientes não devem ser vacinados contra a varíola. Outros métodos de imunização não devem ser utilizados em pacientes que recebem corticosteróides, especialmente em altas doses, pelos possíveis riscos de complicações neurológicas e a falta de resposta de anticorpos. Entretanto, podem ser realizadas imunizações em pacientes que recebem corticosteróides como terapia de substituição.

Dependências psicológicas e/ou fisiológicas podem surgir com o uso a longo prazo de corticosteróides. Os sintomas de abstinência que podem ocorrer compreendem fôbre, anorexia, dores vagas, fraqueza e letargia. Nos pacientes com hipertireoísmo e nos portadores de cirose, há uma acentuação do efeito dos corticóides.

Podem aparecer transtornos psíquicos quando se usa corticosteróides, variando desde euforia, inósnia, oscilações do humor, as mudanças de personalidade e depressão grave até fracas manifestações declaradamente psicóticas. Também a instabilidade emocional ou as tendências psicóticas pré-existentes podem ser agravadas pelos corticosteróides.

O uso de succinato sódico de hidrocortisona em tuberculosos ativa deve ser restrito nos casos de meningite tuberculosa com bloqueio iminente, nos quais se usa um corticóide em associação a um regime antituberculoso apropriado. Se corticosteróides forem indicados à pacientes com tuberculose latente ou reativa/é tuberculina, é necessário uma vigilância cuidadosa, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticosteróides, estes pacientes deverão receber quimioterapia. Para prevenção de reações do tipo anafiláticas (por exemplo, broncoespasmo) em pacientes sob terapia corticóide por via parenteral, deverão ser tomadas medidas adequadas de precaução antes da administração, especialmente quando o paciente apresenta antecedentes de alergia a qualquer fármaco. Em alguns pacientes, os esteróides podem aumentar ou diminuir a motilidade e o número de espermatozoides.

#### Outras condições clínicas

Em pacientes com baixas concentrações séricas de albumina podem ser mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticóides que aqueles com concentrações de albumina normais. O clearance metabólico do succinato sódico de hidrocortisona pode estar diminuído em pacientes com hipotireoísmo e aumentado naqueles pacientes com hipertireoísmo.

**Este medicamento pode causar doping.**

**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

- fenobarbital, fenitoína, rifampicina e efedrina:** podem aumentar a depuração dos corticosteróides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteroide;
- trólanodamicina e cetoconazol:** podem inibir o metabolismo dos glicocorticóides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Consequentemente, a dose do corticosteroide deve ser titulada para evitar toxicidade;
- ácido acetilsalicílico e salicilatos:** corticosteróides podem aumentar a depuração do ácido acetilsalicílico, portanto o ácido acetilsalicílico deve ser usado com cautela em associação com corticosteroide nos casos de hipotrombocitnia. Os salicilatos podem ter suas concentrações séricas diminuídas ou aumentar o risco de toxicidade, durante o uso concomitante com corticosteróides;
- Anticoagulantes cumarínicos:** os corticosteróides alteram a resposta do anticoagulantes, portanto os índices de coagulação devem ser monitorados, a fim de manter adequado o efeito anticoagulante;
- antifotolínica B e inibidores da anidrase carbônica:** o uso concomitante com corticosteróides pode resultar em hipocalcemia, pois as concentrações séricas de potássio e a função cardíaca devem ser monitoradas durante essa associação. Também pode ocorrer um aumento na depuração de cálcio com o uso de medicamento durante a gravidez, em nutrízes ou mulheres potencialmente férteis requer que sejam cuidadosamente avaliados os benefícios da droga em relação ao risco potencial à mulher ou ao feto. Os corticosteróides atravessam a placenta rapidamente. Recém-nascidos de pacientes que tenham recebidos doses substanciais de corticosteróides durante a gravidez devem ser cuidadosamente observados e avaliados para se detectar sinais de insuficiência suprarrenal.

**Categoria de risco: C**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### Lactação

Não é recomendado o uso de corticosteróides durante a amamentação, porque o succinato

sódico de hidrocortisona é excretado no leite humano, causando inibição da produção de esteróides endógenos e supresso de crescimento em crianças.

#### Uso pediátrico

O uso prolongado de succinato sódico de hidrocortisona pode causar retardar de crescimento em crianças e adolescentes, assim, o crescimento e o desenvolvimento devem ser monitorados com a terapia prolongada e a dose deve ser titulada para a menor dose efetiva. A terapia prolongada também pode induzir osteoporose e fraturas ou pode não permitir que se alcance o pico de massa óssea por inibir a formação óssea. Por isso, a massa óssea deve ser avaliada periodicamente por densitometria óssea e deve assegurar uma ingestão adequada de cálcio e de vitamina D (por dieta ou suplementação).

#### Uso em pacientes idosos

Nestes pacientes pode ocorrer uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão e nas mulheres após a menopausa, também pode ocorrer um provável desenvolvimento de osteoporose induzida por corticosteróides.

A terapia prolongada com succinato sódico de hidrocortisona pode causar perda de massa muscular e fraqueza muscular, dificuldade de cicatrização, aftosa na pele, osteopore com fraturas e compressão vertebral, necrose asséptica da cabeça do fêmur ou fêmur de osses longos. Antes de iniciar a terapia com glicocorticóides em mulheres na pós-menopausa, deve ter em mente que essas mulheres são especialmente susceptíveis à osteoporese.

**Pacientes com insuficiência hepática**

Pacientes com cirrose podem apresentar uma resposta exagerada aos glicocorticóides.

**Pacientes com insuficiência renal**

Os glicocorticóides devem ser usados com cautela nessa população de pacientes.

#### Outras condições clínicas

Pacientes com baixas concentrações séricas de albumina podem ser mais susceptíveis aos efeitos dos glicocorticóides que aqueles com concentrações de albumina normais. O clearance metabólico do succinato sódico de hidrocortisona pode estar diminuído em pacientes com hipotireoísmo e aumentado naqueles pacientes com hipertireoísmo.

#### Este medicamento pode causar doping.

#### Adultos

A dose recomendada é de 100mg a 500mg, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente), podendo ser repetida em intervalos de 2, 4 ou 6 horas, dependendo da condição clínica e da resposta do paciente. A dose intravenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100mg) e 10 minutos (doses de 500mg ou maiores).

#### Crianças

**Insuficiência adrenocortical:** a dose recomendada é de 186 a 280mg (0,186 a 0,28mg) por kg de peso corporal ou 10 a 12mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia, em doses divididas, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente).

**Outras indicações:** a dose recomendada é de 666mg (0,666mg) a 4mg por kg de peso corporal ou 20 a 120mg por metro quadrado de superfície corporal a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular.

#### Orientações para reconstituição

-Retire o lacre do frasco-ampola e faça a desinfecção da tampa de borracha com álcool e álcool 70%;

-Realize a desinfecção do gargalo da ampola do diluente com álcool e álcool 70%, abra a ampola, aspire o conteúdo e injete o diluente em turbilhão no interior do frasco-ampola para precipitar uma homogeneização mais efetiva;

-Aspire o conteúdo e retire as eventuais bolhas da seringa, expandindo o ar e deixando somente a solução;

-Troque a agulha;

**Preparo da solução**

Androcortil® 100mg: Para injeção intravenosa ou intramuscular, reconstituir a solução adicionando, com aspensão, 2mL de diluente (água para injetáveis) ao conteúdo do frasco-ampola. Volume final: 4mL.

Androcortil® 500mg: Para injeção intravenosa ou intramuscular, reconstituir a solução adicionando, com aspensão, 4mL de diluente (água para injetáveis) ao conteúdo do frasco-

-**Antidiabéticos orais e insulina:** pode aumentar a concentração de glicose sanguínea, portanto se necessário deve-se reajustar a concentração do hipoglicemizante.

-**Imunossupressores:** podem aumentar os riscos de infecções e desenvolvimento de linfomas.

-**Bloqueadores neuromusculares despolarizantes:** podem aumentar os riscos de depressão respiratória, por relaxamento prolongado.

-**Vacinas de vírus vivos ou outras imunizações:** podem aumentar os riscos de reações adversas.

#### Interferência em exames laboratoriais

-**Nitroblue tetrazolium teste para infecção bacteriana:** pode ocorrer resultado falso negativo, comprometendo o resultado do teste; supressão de reações à teste de pele, incluindo tuberculina e histoplasma, testes alérgicos.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ANTES DO PREPARO CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (15 a 30°C). PROTEGER DA LUZ E UMIDADE.

**Após reconstituição, válido por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e por 3 dias sob refrigeração (entre 2° e 8°C).**

#### Prazo de validade:

Pó liofilizado para solução injetável 100mg: 24 meses a partir da data de fabricação. Pó liofilizado para solução injetável 500mg: 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: Vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** Pó branco ou quase branco, inodoro, higroscópico. Após reconstituição, solução límpida transparente.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

##### Adultos

A dose recomendada é de 100mg a 500mg, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente), podendo ser repetida em intervalos de 2, 4 ou 6 horas, dependendo da condição clínica e da resposta do paciente. A dose intravenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100mg) e 10 minutos (doses de 500mg ou maiores).

A dose de manutenção, se necessária, não deve ser menor que 25mg por dia.

##### Crianças

**Insuficiência adrenocortical:** a dose recomendada é de 186 a 280mg (0,186 a 0,28mg) por kg de peso corporal ou 10 a 12mg por metro quadrado de superfície corporal ao dia, em doses divididas, por via intramuscular ou intravenosa (preferencialmente).

**Outras indicações:** a dose recomendada é de 666mg (0,666mg) a 4mg por kg de peso corporal ou 20 a 120mg por metro quadrado de superfície corporal a cada 12 ou 24 horas, por via intramuscular.

##### Orientações para reconstituição

-Retire o lacre do frasco-ampola e faça a desinfecção da tampa de borracha com álcool e álcool 70%;

-Realize a desinfecção do gargalo da ampola do diluente com álcool e álcool 70%, abra a ampola, aspire o conteúdo e injete o diluente em turbilhão no interior do frasco-ampola para precipitar uma homogeneização mais efetiva;

-Aspire o conteúdo e retire as eventuais bolhas da seringa, expandindo o ar e deixando somente a solução;

-Troque a agulha;

**Preparo da solução**

Androcortil® 100mg: Para injeção intravenosa ou intramuscular, reconstituir a solução adicionando, com aspensão, 2mL de diluente (água para injetáveis) ao conteúdo do frasco-ampola. Volume final: 4mL.

Androcortil® 500mg: Para injeção intravenosa ou intramuscular, reconstituir a solução adicionando, com aspensão, 4mL de diluente (água para injetáveis) ao conteúdo do frasco-

ampola. Volume final 4mL.

Agitar bem para garantir completa dissolução. A solução assim obtida pode ser utilizada dentro de um período de 24 horas.

A solução poderá ser administrada através de infusão utilizando 500 ou 1.000mL de soro fisiológico a 5%, soro fisiológico ou solução glicofisiológica (se o paciente não se encontra sob restrição de sódio).

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Distúrbios líquidos e eletrolíticos:** retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes susceptíveis, perda de potássio, alcalose hipocalcêmica e hipertenso.

**Musculosquelético:** fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteopore, fratura por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças do fêmur e do úmero, fratura patológica dos osses longos e ruptura dos tendões.

**Gastriointestinal:** úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, perfuração do intestino delgado e grosso, particularmente em pacientes com doença intestinal, pancreatite, distensão abdominal e esofagite ulceroativa.

**Dermatológico:** prejuízo na cicatrização dos ferimentos, pele fina e frágil, ptequias e equimoses, eritema, hipersudorese, possível supressão das reações aos testes cutâneos, outras reações cutâneas, como dermatite alérgica, urticária e edema angioneurotic.

**Neurrológico:** convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebra), usualmente após o tratamento, vertigem e cefaleia.

**Endócrinas:** irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingóide, supressão do eixo pituitária-suprarrenal, manifestações de diabetes mellitus (latente).

**Oftálmicas:** catarata subcapsular posterior, aumento da pressão ocular, exoftalmia.

**Sistema imunológico:** mascaramento de infecções, ativação de infecções latentes, infecções oportunistas e supressão da reação a testes cutâneos.

Podem aparecer sintomas de reações anafiláticas como broncoespasmo, edema de laringe e urticária.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema Vigiméd, disponível no Portal da Anvisa.

#### 10. SUPERDOSES

O tratamento no superdose é sintomático. Na eventualidade da ingestão acidental ou administração de doses muito acima das preconizadas, recomenda-se adotar as medidas habituais do controle das funções vitais.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### DIZERES LEGAIS

M.S. Nº 1.0370.0463

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659

#### LABORATÓRIO TEUTO

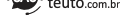
##### BRASILEIRO S/A.

CNPJ - 17.159.229/0001-76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA

CEP 75132-140 - Anápolis - GO

Indústria Brasileira



teuto.com.br

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**  
**PROIBIDA VENDA AO COMÉRCIO**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 05/04/2022.