



Androcortil®

succinato sódico de hidro cortisona



MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO
MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável 100mg
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

Pó liofilizado para solução injetável 500mg
Embalagem contendo 50 frascos-ampola.

USO INTRAVENOSO OU INTRAMUSCULAR
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 100mg contém:
succinato sódico de hidro cortisona liofilizado tamponado* (equivalente a 100mg de hidro cortisona)134mg
*Componente do tampão: Fosfato dissodado.

Cada frasco-ampola de 500mg contém:
succinato sódico de hidro cortisona liofilizado tamponado* (equivalente a 500mg de hidro cortisona)670mg
*Componente do tampão: Fosfato dissodado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS DOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Androcortil® é indicado para o tratamento de:
-doenças endócrinas como insuficiência adrenal aguda primária (Doença de Addison) ou secundária, insuficiência adrenal primária ou secundária crônica em pacientes submetidos a situações de estresse (emergências, infecções, trabalho de parto) e crise tireoideica;
-doenças reumáticas/traumas e oncológicas;
-anafilaxia;
-asma;
-choque séptico;
-colúla ulcerativa;
-enxaqueca;
-rinite alérgica crônica;
-pré-infarto de infarctimibe;
-necroses poliarteriais;
-manutenção do pâncreas fetal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Insuficiência suprarrenal aguda
Bouillon, em uma revisão sobre a insuficiência suprarrenal aguda, mencionou que o tratamento da crise adrenal é relativamente direto, consistindo de reposição hidro corticóide e de hidro cortisona. Após a confirmação do diagnóstico, a reposição deve ser instituída por via intravenosa ou intramuscular, nas doses de 150 a 300mg ao dia durante 2 ou 3 dias, até a recuperação clínica completa. Nesta dose, considera-se uma dose fisiológica de estresse, a hidro cortisona exerce efeitos mineralocorticóides, pela ativação direta do receptor de mineralocorticóide e, por essa razão, não é necessária terapia mineralocorticóide adicional.¹

Crise tireoideica
O regime terapêutico consiste tipicamente de múltiplas medicações, cada uma dada com um mecanismo de ação diferente: um beta bloqueador para controle dos sintomas e sinais indúzidos pelo tórax adrenergico aumentado; uma tiotamida (propiltiouracil ou metimazol) para bloquear a síntese dos hormônios tireoideanos; uma solução de todo para bloquear a liberação dos hormônios

tiroideanos; 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 suprarrenal 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 de crise tireoideica melhorou os resultados do tratamento em pelo menos uma série de pacientes e, por isso, recomenda-se a administração de hidro cortisona 100mg cada 8 horas por via intravenosa no tratamento dessa emergência clínica.²
Asma
Krisnan e colaboradores analisaram 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 línguas inglesas 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 eficazes. A hidro cortisona na dose de 250-500mg por via intravenosa em dose única única é uma das opções de glicocorticóides a serem utilizadas no tratamento de asma aguda em paciente adultos.³
Em um artigo publicado no ano de 2010, a Sociedade Torácica Canadense realizou sua mensageira-chave para o tratamento não ventilatório da asma aguda a partir de uma ampla pesquisa no site PubMed, igual àquela usada pelo Global Initiative for Asthma grupo, além da pesquisa em outras bases de dados, como a Biblioteca Cochrane e a EMBASE, por exemplo. A hidro cortisona na dose de 250 a 500mg por via intravenosa é recomendada no tratamento da asma grave.⁴

Doenças reumatológicas
Os glicocorticóides são a pedra fundamental das doenças reumatológicas, há muitas décadas e existem informações detalhadas sobre a capacidade das doses 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 poli mieloma, o lúpus eritematoso sistêmico e as vasculites.

Recomendamos, 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 recomendações sobre o manejo de doses médias e elevadas de glicocorticóides pela identificação e análise crítica de estudos disponíveis na literatura. No item que abordou o manejo da supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal induzido pelo tratamento com glicocorticóides, os especialistas chamaram a atenção para o risco de insuficiência suprarrenal naqueles pacientes nos quais o uso de glicocorticóides é interrompido abruptamente e em situações de estresse agudo e que, portanto, vão necessitar de suplementação de glicocorticóides no período de estresse. Embora a susceptibilidade à supressão do hipotálamo-hipófise-suprarrenal possa variar de uma pessoa para outra, ela deve ser esperada 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 deve paciente opte pelo aumento da dose de glicocorticóide que o paciente estiver fazendo uso, ou então que ele tome o glicocorticóide adjuvante por via oral pela hidro cortisona intravenosa, iniciada, por exemplo, na dose de 25mg, 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.⁵

Hepateite autoimune
Segundo os Diretores da Sociedade Brasileira de Gastroenterologia, elaborada com base em evidências publicadas (incluindo da Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado, AASLD), o tratamento inicial da hepateite autoimune deve ser iniciado com prednisona na dose de 20mg/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 40mg/dia e a azatioprina para 2mg/kg/dia, se tolerado.

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Gastroenterologia recomendam que, se existir a possibilidade de não adesão à terapia de manutenção o paciente deve ser internado e tratado com G.P. parentais, como a hidro cortisona intravenosa ou a metilprednisolona.⁶

Colite ulcerativa grave
A terapia inicial dos pacientes com colite ulcerativa grave deve incluir glicocorticóides orais e a terapia combinada de altas doses de ácido 5-aminossalicílico (5-ASA), por exemplo, mesalazina. Alguns pacientes que apresentam febre e leucocitose devem receber antibióticos e pacientes desidratados devem receber suporte nutricional.
Os pacientes que continuam a apresentar sintomas após duas doses diárias de glicocorticóides e altas doses de 5-ASA devem ser hospitalizados para receber reposição hidro corticóide e glicocorticóides intravenosos, que incluem a prednisona (30mg a cada 12 horas), a metilprednisolona (16 a 20mg a cada 8 horas) ou a hidro cortisona (100mg a cada 8 horas).⁷

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

-outros medicamentos: neste grupo, são incluídos o isometepteno e combinações de agentes contendo isometepteno como opção de tratamento para pacientes com eficácia leve a moderada e os glicocorticóides (dexametasona e hidro cortisona) para o tratamento do status epilepticus.⁸

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) e espécies reativas de oxigênio após circulação extracorpórea. Este efeito anti-inflamatório e PCR são associados ao lesão renal, melhora da função miocárdica e aumento do número 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 possa diminuir a incidência de fibrilação atrial pós-cirúrgica.

Mark e colaboradores realizaram uma revisão sistêmica 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. As doses analisadas de glicocorticóide foi classificadas como baixas (< 200mg/dia), moderada (200-1.000mg/dia), alta (1.000-10.000mg/dia) ou muito alta (10.000mg/dia) de equivalentes de hidro cortisona.

Um total de 7 estudos relevantes que incluíam 1.046 pacientes foram identificados, nos quais diferentes regimes de glicocorticóides foram usados, com doses cumulativas variando de 160 a 21.000mg de equivalentes de hidro cortisona. 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 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% (0,2 - 0,50), P < 0,00001). Não foram observadas complicações associadas 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 um efeito dose-dependente de betabloqueadores. No entanto, o efeito parece depender do regime de dose utilizado, uma vez que tanto doses muito altas quanto baixas de glicocorticóides foram incluídas, ao contrário de doses moderadas e altas, que foram efetivas. Assim, doses cumulativas menores que 200mg de hidro cortisona 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 por alterarem os fosfolípidos da membrana e a assim, afetarem o fluxo de prótons através da membrana celular e promoverem arritmias. Já se demonstrou que altas doses de metilprednisolona associam-se ao aumento de fibrilação atrial. Desta forma, o efeito pró-arritmogênico de doses muito elevadas de glicocorticóides pode anular os efeitos benéficos anti-inflamatórios.

Os autores concluíam que doses moderadas de glicocorticóides (entre 200-1.000mg/dia de hidro cortisona) devem ser consideradas para a prevenção de fibrilação atrial em pacientes de alto risco submetidos à cirurgia cardíaca.⁹
Trauma múltiplo

A administração de doses de hidro cortisona para melhorar a resposta ao estresse em pacientes com choque séptico com insuficiência suprarrenal relativa (associada à doença crítica) está razoavelmente bem estabelecida. Além disso, uma resposta inflamatória persistente foi preditiva de infecção hospitalar em pacientes com trauma e a insuficiência suprarrenal relacionada ao trauma também se correlacionou com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Tem se sugerido que a hidro cortisona atenua a resposta inflamatória exacerbada, restaurando uma resposta imunológica adequada sem causar imunossupressão. Por essa razão, Rozycki e colaboradores postularam que o tratamento de pacientes com trauma com doses de hidro cortisona que melhoram a resposta ao estresse poderia diminuir a prevalência de pneumonia adquirida no hospital, que é a primeira causa de infecção nos traumatizados e realizaram um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado denominado HYPOLYTE (Hydrocortisone Polytaminate). Um total de 150 pacientes com trauma grave e em que 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 o infusão contínua intravenosa de hidro cortisona (200mg/dia durante 5 dias, seguida por 100mg no 6º dia e 50mg no 7º dia) ou placebo. Pacientes com insuficiência suprarrenal prévia ou fazendo uso de glicocorticóides nos 6 meses anteriores a inclusão foram excluídos.

A infusão da droga em estudo (suacinato sódico de hidro cortisona ou placebo) se iniciou dentro de 36 horas do trauma, imediatamente após a realização de um teste de estímulos com ACTH. A insuficiência de glicocorticóides foi definida em vigência de uma concentração de cortisol basal < 15ng/dL ou de um incremento máximo na concentração de cortisol < 9ng/dL após 60 minutos da injeção de ACTH. O tratamento em intermissão nos 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 incluíam a duração de ventilação mecânica, hipotermia e mortalidade.

A análise com intenção de tratamento (ITT) incluiu 149 pacientes e a análise ITT modificada incluiu apenas 113 pacientes com insuficiência suprarrenal. Na análise ITT 35,6% dos pacientes tratados com hidro cortisona e 51,3% dos pacientes tratados com placebo desenvolveram pneumonia hospitalar em 28 dias (RR (51; IC 95% (3,0 - 0,83), P = 0,007). Na análise ITT modificada, a frequência de pneumonia hospitalar em 28 dias foi 35,7% e 54,4%, respectivamente (RR (4,7; IC 95% (2,5 - 0,86), P = 0,01). Também foram observadas diferenças significativas entre os dois grupos nos desfechos secundários, em favor do succinato sódico de hidro cortisona, exceto para a mortalidade, que não alcançou diferença significativa entre os dois grupos. Entre os pacientes com insuficiência suprarrenal, a metilprednisona foi superior mais cedo no grupo recebendo a hidro cortisona que naqueles recebendo placebo, possivelmente porque a hidro cortisona évia a pressão arterial, aumento do tônus vascular e aumento da reatividade endotelial nos vasos pressores.

Os autores concluíam que uma dose fisiológica de estresse de hidro cortisona 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.¹⁰

Pré-infusão inflamatória
O infiltamento, um antipico monopolar químico (parte marinho e parte bovina) direcionado contra o TNF- α representa um importante avanço no tratamento da Doença de Crohn refratária ao infiltamento.

Como a imunogenicidade poderia ser um problema na utilização do infiltamento no longo prazo, Farrell e colaboradores avaliaram a relação entre antipicos anti-inflamatórios e a perda de peso após a terapia, assim como a frequência de reações inflamatórias, em um estudo clínico no qual a hidro cortisona foi utilizada como pré-medicação antes da infusão de infiltamento. Os resultados, os autores avaliaram prospectivamente a resposta clínica, os eventos adversos e os títulos de antipicos anti-inflamatórios em 53 pacientes consecutivos com Doença de Crohn que receberam 190 infusões de infiltamento (5mg/kg). A seguir, 80 pacientes com Doença de Crohn foram randomizados para receber hidro cortisona intravenosa na dose de 200mg ou placebo imediatamente antes da primeira infusão e das infusões subsequentes. O desfecho primário foi a redução nos títulos médios de antipicos anti-inflamatórios na semana 16. A análise foi realizada por intenção de tratamento (ITT).

Dozenas dos 53 pacientes incluídos (36%) desenvolveram antipicos anti-inflamatórios, incluindo 87 pacientes que apresentaram reações inflamatórias sérias. Onze de 15 pacientes (73%) que receberam a resposta inicial apresentaram antipicos positivos em comparação a nenhum dentre 21 pacientes que continuaram a responder ao infiltamento.

No estudo placebo-controlado, os títulos de antipicos anti-inflamatórios estavam mais baixos na semana 16 nos pacientes tratados com hidro cortisona (1,6 versus 3,4mg/ml, P = 0,02). 36% dos pacientes tratados com hidro cortisona desenvolveram antipicos em comparação a 42% dos pacientes no grupo placebo (P = 0,06). Os autores concluíam que a perda de resposta inicial e as reações inflamatórias relacionam-se fortemente com a formação e com os títulos de antipicos anti-inflamatórios. A hidro cortisona intravenosa administrada como pré-medicação reduz de maneira significativa a formação de antipicos e a frequência de reações inflamatórias.¹¹
O uso de uma dose única de 100mg de hidro cortisona 20 minutos antes da infusão de infiltamento é recomendado como uma das opções de glicocorticóides para a profilaxia das reações inflamatórias.¹²

Indução da maturação do pulmão fetal
Em 1972, Liggins e Howie demonstraram que um único curso de terapia com glicocorticóides antes do parto em mulheres com um útero curto pré-termo reduziu 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 entorpecimento necrotizante em comparação a neonatos prematuros não expostos aos glicocorticóides.

O Instituto Nacional de Saúde, o Colégio Americano de Obstetria 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 mortalidade e a mortalidade 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 1966 e 2001. Após a betametasona e a dexametasona, os glicocorticóides mais frequentemente estudados para essa indicação foram a metilprednisolona e a hidro cortisona. A metilprednisolona não teve impacto sobre a maturação pulmonar, enquanto os estudos realizados com a hidro cortisona mostraram que ela tem mais rápido início de ação e menor risco-vida que a betametasona e, assim, um período de ação mais curto sobre o pulmão fetal. Esses autores concluíam que a hidro cortisona parece ser a alternativa mais eficaz devido a betametasona e a dexametasona não estarem disponíveis.¹³

Com base nesses resultados, o site de medicina baseada em evidências UpToDate¹⁴ recomenda o uso da hidro cortisona 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.¹⁵

Referências bibliográficas

- Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006 Dec;35(4): 767-75.
- Faloni AI, Minirelli V, Morelli S. Therapy of adrenal insufficiency: an update. *Endocrine.* 2013 Jun;53(4): 514-26.
- Kaufman DA, Mancoff J. Corticosteroid therapy in septic shock. *UpToDate.* 2014.
- Anane D, Bellissant E, Bollaup PE, Bréjeat J, Confalonieri M, De Gaudio R, Kehl D, Kupfer Y, Oppert M, Mehari GU. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA.* 2009 Jun 10;301(22): 2362-75.
- Sargpann HA, Muñoz-Forgues A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Book SA, Brannan A, Brown SG, Canary C Jr, Cysahlia R, Galli SJ, Gidycz J, Gruchalla RS, Harley AD Jr, Hester DL, Lewis LM, Lieberman PJ, Metcalfe DD, O'Connor R, Munro A, Radman A, Schmitt C, Schenck 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.
- Sior J, Pannhies R, Cant A, Clarke S, Corbett A, Dawson P, Ewan P, Feels B, Gabbott D, Griffiths M, Hall J, Harper N, Jewkes F, Maccochies L, Mitchell S, Nolan S, Nolin J, Ryanec G, Shields A, Unsworth DT, Warell D. Working Group of the Resuscitation Council (UK). European treatment of anaphylactic reactions—guidelines for healthcare providers. *Resuscitation.* 2008 May;77(2): 157-69.
- Ross DS. Thyroid storm. *UpToDate.* 2014.
- Krisnan JA1, Davis SQ, Narendran ET, Gibson P, Rowe BH. An umbrella review: corticosteroid therapy for adults with acute asthma. *Am J Med.* 2009 Nov;121(11):977-91.
- Hodder R, Loughhead MD, Rowe BH, FitzGerald JM, Kaplanyan AG, McIvor RA, Manjoo M. Management of acute asthma in adults in the emergency department: a review of the literature. *CMAJ.* 2010 Feb;91(8)(2): E55-67.

10. Dum N, van der Goot MC, Jacobs JW, Andrews T, Boers M, Buttgeer F, Caeyers N, Cuijdo M, Halford S, De Sijbe JA, Krouw R, Ray D, Roovers J, Siersema G, Westboom R, Bijlman 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, Heneghan MA; British Society of Gastroenterology. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. Gut. 2011 Dec;61(12):1611-29.

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

13. Silberstein 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;56(5):754-62.

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

15. Kopylov A, Mihalj P, Sepan F, Guntov C, Flock H, Toller AG, Menon L, Renard B, Mallikarj Y, Efti L, Schell L, Voltau C, Masson D, Nguyen JM, Leja C, Ashounne K. Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. JAMA. 2011 Mar;305(12):1201-9.

16. Farrell RJ, Alshahi M, Jeon YT, Falckh KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to influenza B. Crohn's disease: a randomized controlled trial. Gastroenterology. 2003 Apr;124(4):937-24.

17. Infliximab. Drug information. Lexicomp®.

18. Moore LE, Martin JN Jr. When betamethasone and dexamethasone are unavailable: hydrocortisone. J Perinatol. 2001 Oct;Nov;21(7):456-8.

19. Lee M-J, Guain D. Antazotil 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 glicocorticóides (GR) presentes no citoplasma celular. O complexo hormônio-receptor transloca-se para o núcleo, onde modifica a transcrição gênica diretamente, ligando-se aos elementos responsivos ao glicocorticóide (GRE) localizados na região promotora dos genes-alvo, ou indiretamente, interagindo com outros fatores de transcrição, tais como o ativador protein-1 (AP-1) e o fator pró-inflamatório NF- κ 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 apresentam GRE em suas regiões promotoras.

Além dos efeitos descritos acima, corticóides como mecanismos genômicos, os glicocorticóides também exercem efeitos não-genômicos, caracterizados por apresentarem um rápido início de ação (5-15 minutos) e não dependem 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 efeito.

As ações descritas para o succinato sódico de hidrocortisona são aquelas esperadas para os glicocorticóides; anti-inflamatórias e imunossupressoras, com alguma atividade mineralocorticóide.

Após administração por estabilização da membrana lipossomal de leucócitos, prevenindo a liberação de enzimas destrutivos ou redução da 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 citrino;

redução da proliferação de fibroblastos, da deposição de colágeno e consequente diminuição da formação de tecido cicatricial;

estimulo para as células endoteliais da medula óssea, produção de neutrofilos e alongamento do tempo de sobrevivência de eritrócitos e plaquetas;

prevenção da glioneurose, redistribuição da gordura periférica para a região central e metabolismo proteico;

redução da absorção intestinal de cálcio e aumento da excreção renal de cálcio;

supressão da resposta imune pela redução da atividade e do volume 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 diversidade do tecido à interação oragênico-anticóipos;

em doses farmacológicas, suprime a liberação do hormônio adrenocorticoide pela glândula hipófise, com consequente supressão da secreção de glicocorticóides endógenos (insuficiência suprarrenal secundária). O grau de supressão do hipotalamo-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 se concentrações séricas constantes forem 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 hipotalamo-hipófise-suprarrenal, que varia de 1,25 a 1,5 dias para uma dose de 250mg.

Como a maioria dos glicocorticóides, o succinato sódico de hidrocortisona é rapidamente removido da circulação e distribuído para os músculos, fígado, pele, mestrinas 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 pelo rins, primariamente como glucocorticóides e sulfatos, mas também como produtos não conjugados. Pequenas quantidades do droga são metabolizadas também são excretadas na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Androcortril® não deve ser utilizado por pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Androcortril® é contraindicado nos casos de infecções fúngicas sistêmicas.

Devem-se evitar tratamentos de longa duração com corticosteróides.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Genés
 Nos pacientes em tratamento com corticosteróides, sujeitos a estresse insuado, indica-se maior psicologia dos corticosteróides de rápida atuação, antes, durante e depois da situação de estresse. A insuficiência adreno cortical secundária de origem medicamentosa pode ser reduzida ao mínimo por gradual redução psicológica. 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 restituir-se a terapia hormonal. Se o paciente estiver recebendo esteróides, pode ser necessário aumentar a psicologia. Uma vez que a secreção mineralocorticóide pode estar prejudicada, deve administrar-se simultaneamente sal e/ou mineralocorticóides. Os corticosteróides podem causar queda da resistência e imunidade da infecção se circunscrever. Além disso, os corticosteróides podem produzir: catarral subcapular posterior; glaucoma com possível dano para os nervos ópticos e pode estimular o estabelecimento de infecções oculares secundárias devidas a fúngicas e vírus.

Enquanto em tratamento com corticosteróides, os pacientes não devem ser vacinados contra a varicela. 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 imunidade. Entretanto, podem ser realizadas imunizações em pacientes que recebem corticosteróides como terapia de substituição.

Dependências psicológicas ou fisiológicas podem surgir com o uso a longo prazo de corticosteróides. Os sintomas de abstinência que podem ocorrer compreendem febre, anorexia, dores vagas, fraqueza letárgica. Nos pacientes com hipercortisolismo e nos portadores de cirrose, há uma atenuação do efeito dos corticóides.

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

O uso de succinato sódico de hidrocortisona em tuberculose ativa deve ser restrito aos casos de meningite tuberculosa com bloqueio imune, nos quais se usa um corticóide em associação a um regime antituberculoso apropriado. Se corticosteróides forem indicados à pacientes com tuberculose latente ou reativada à tuberculose, é necessário uma vigilância cuidadosa, já que pode ocorrer reativação da enfermidade. Durante terapia prolongada com corticosteróides, estes pacientes deverão receber quimioprofilaxia. Para prevenção de reações do tipo anafilática (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 mobilidade e o número de espermatozoides.

Os corticosteróides devem ser usados com cautela em pacientes com herpes ocular simples, devido à possibilidade de perfuração da córnea, a mesma cautela deve ser tomada para colite ulcerativa não específica, se houver a possibilidade de perfuração imente, abcesso ou outra infecção piogênica, em diverticulite, anastomose intestinal recente, hipertenso, osteoporoze e miastenia gravis.

Carionogênese, mutagênese, fertilidade prejudicada
 Não há evidências de que corticosteróides sejam carcinogênicos, mutagênicos ou prejudiquem a fertilidade.

Gravidez
 Alguns estudos em animais demonstram que os corticosteróides, quando administrado em altas doses, podem provocar malformações fetais. Não foram realizados estudos adequados de reprodução humana. Portanto, o uso deste 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 feto 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 supressão de crescimento em crianças.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu uso em crianças-donadoras deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Uso pediátrico
 O uso prolongado de succinato sódico de hidrocortisona pode causar retardo 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 osteoporoze 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
 Nos pacientes pode ocorrer uma maior probabilidade de desenvolver hipertensão e nas mulheres após a menopausa, também pode ocorrer um provável desenvolvimento de osteoporoze induzido por corticosteróides.

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

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 hipotireoidismo e aumentado naqueles pacientes com hipertiroidismo.

Este medicamento pode causar doping.
Apenas na apresentação 500mg: Este medicamento contém 4106 mg de sódio/frasco-ampola e que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertenso ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
-fenobarbital, fentoina, rifampicina e efedrina: podem aumentar a depuração dos corticosteróides, reduzindo seus efeitos terapêuticos, podendo requerer um ajuste na dosagem do corticosteróide;

-trifluandimonia e etconazonol: podem inibir o metabolismo dos corticosteróides, ocasionando a diminuição da sua depuração. Conseqüentemente, 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 corticosteróide nos casos de hipoprotrombinemia. 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;

-sulfotriacina B e inibidores da anidrase carbônica: 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 risco de hipocalcemia osteoporos;

-Contraceptivos orais e estrogênios: podem alterar o metabolismo e a ligação à proténina, diminuir a depuração e aumentar a meia-vida de eliminação e os efeitos terapêuticos e tóxicos dos corticosteróides, portanto a dose do corticosteroide deve ser ajustada durante essa associação;

-Distúrbios eletrolitos de potássio: pode causar o aparecimento de hipocalcemia, nesse caso, o paciente deve ser observado pelo médico;

-Glicônides digitálicos: pode aumentar a possibilidade de arritmias ou intoxicação digitalítica associada à hipocalcemia;

-Anti-inflamatórios não hormonais e álcool: pode aumentar a incidência ou gravidade de ulceração gastrintestinal ou hemorragias;

-Antidiabéticos orais e insulina: pode aumentar a concentração de glicose sanguínea, portanto se necessário deve-se reajustar a psicologia do hipoglicemante;

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

-Bipolares neuromusculares despolaresizantes: podem aumentar os riscos de depressão respiratória, por relaxamento prolongado;

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

Interferência em exames laboratoriais
-Nitroblue tetrazolium teste para infecção bacteriana: pode ocorrer resultado falso negativo,

compreendendo o resultado do teste; supressão de reações à teste de pele, incluindo tuberculina e histaminemia totais alérgicos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO ANTES DO PREPARO. ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30°C), PROTEGER DA LUZ, DO CALOR E UMIDADE.

Prazo de reconstituição, válido por 24 horas em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) 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 data 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.

Adose intravenosa inicial deve ser administrada por períodos entre 30 segundos (dose de 100mg) e 10 minutos (doses de 500mg ou maiores).

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

Crianças
Insuficiência adreno cortical: 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
-Água e frasco-ampola: ainda fechado para soltar o pó do fundo, com batidas leves; Retire o liero do frasco-ampola e faça a desinfecção da tampa de borracha com algodão e álcool 70%;

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

-Realize a desinfecção do gargalo da ampola do diluente com algodão e álcool 70%, abra a ampola, aspire o conteúdo e injete o diluente em todo o interior do frasco-ampola para proporcionar 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
Androcortril® 100mg: Para injeção intravenosa ou intramuscular, reconstituir a solução adicionando, com asepsia, 2ml. de diluente (água para injeções) ao conteúdo do frasco-ampola. Volume final 2ml.

Androcortril® 500mg: Para injeção intravenosa ou intramuscular, reconstituir a solução adicionando, com asepsia, 4ml. de diluente (água para injeções) ao conteúdo do frasco-ampola. Volume final 4,4ml.

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

A solução poderá ser administrada através de infusão utilizando 500 ou 1000mL de soro glicosado 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 hipertensão.

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

Gastrointestinais: úlcera péptica com possível perfuração e hemorragia, perfuração do intestino delgado e grosso, particularmente em pacientes com doença intestinal, pancreatite, distúrbio abdominal e esofagia ulcerativa.

Dermatológicas: prurido ou cicatrização dos ferimentos, pele fina e frágil, petéquias e equimoses, eritema, hipercorticose, possível apressado das reações aos testes cutâneos, outras reações cutâneas, como dermatite alérgica, urticária e edema angioedematoso.

Neurológicas: convulsões; aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebri), usualmente após o tratamento, vertigem e cefaleia.

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

Oftalmológicas: catarral subcapular 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 casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE:
 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 de controle das funções vitais.

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

DIZERES LEGAIS
 Registro nº 1.0370.0463
 Farm. Resp.: Andréia Cavalcante Silva
 CREF-GO nº 2.659

Registrado e produzido por:
LABORATÓRIO TEUTO
BRASIL JEIRO S/A,
 CNPJ - 17.159.229/0001-76
 VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 - DAIA
 CEP 75132-140 - Anápolis - GO

SAC 0800 62 18 001
teuto.com.br

USO SOB PRESCRIÇÃO PROIBIDA VENDA

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