

Anna Otlewska¹, Grzegorz Szpotowicz², Paweł Hackemer³

Received: 19.03.2018

Accepted: 23.08.2018

Published: 31.10.2018

Wpływ steroidoterapii na układ sercowo-naczyniowy

The effects of steroid therapy on the cardiovascular system

¹Katedra i Zakład Fizjologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Beata Ponikowska

²Zakład Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska. Kierownik Zakładu (p.o.): dr n. med. Zygmunt Domagała

³Klinika Urologii i Onkologii Urologicznej, Uniwersytecki Szpital Kliniczny we Wrocławiu, Wrocław, Polska. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Romuald Zdrojowy

Adres do korespondencji: Anna Otlewska, al. Wiązowa 7/1, 53-127 Wrocław, tel.: +48 500 074 744, e-mail: a.otlewska@gmail.com

Streszczenie

Glikokortykosteroidy są powszechnie stosowane w terapii wielu chorób, gdzie wykorzystywane jest ich działanie przeciwzapalne, przeciwproliferacyjne i immunosupresyjne. Często podawane są długotrwale, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony różnych układów. W niniejszej pracy zwrócono uwagę przede wszystkim na wpływ steroidoterapii na pojawienie się chorób serca i naczyń, ponieważ długotrwała terapia steroidami zwiększa ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Stopień ryzyka wystąpienia powikłań zależy od wielkości stosowanej dawki oraz czasu prowadzonej terapii. Nie znika on nawet wtedy, gdy steroidy stosowane są miejscowo. Według danych z literatury przyjmowanie glikokortykosteroidów może przyczyniać się do rozwoju nadciśnienia tętniczego, niedokrwienia mięśnia sercowego, niewydolności serca, a według niektórych badań także do udarów. Stosowanie steroidoterapii może prowadzić do rozwoju zaburzeń będących elementami zespołu metabolicznego. W patogenezie uwzględnia się wpływ glikokortykosteroidów na układ renina–angiotensyna–aldosteron, układ autonomiczny, pobudzanie receptora mineralokortykosteroidowego, wpływ na syntezę czynników regulujących szerokość naczyń krwionośnych. Innymi zaburzeniami, które w przebiegu tej terapii mogą się rozwijać, są: osteoporoza, miopatia, zaburzenia elektrolitowe i metaboliczne. Trudno jednak określić, w jakim stopniu sama terapia wpływa na wystąpienie powikłań, a w jakim choroba, z której powodu stosowane są te leki. Warto również pamiętać o negatywnym wpływie na organizm steroidów anabolicznych, których przyjmowanie zazwyczaj nie jest elementem terapii innego schorzenia.

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy, choroby sercowo-naczyniowe, zespół Cushinga, steroidoterapia

Abstract

Glucocorticoids are widely used as anti-inflammatory, antiproliferative and immunosuppressive agents in many diseases. Their use is often long-term, which is associated with the risk of adverse effects from various systems. In this paper, we pay particular attention to the effects of steroid therapy on cardiovascular diseases as long-term steroid therapy increases the risk of cardiovascular death. The risk of complications depends on the dose and therapy duration. Complications may also occur when steroids are used locally. According to literature data, glucocorticoids may contribute to the development of hypertension, myocardial ischaemia, heart failure and, according to some studies, stroke. The use of steroid therapy can lead to the development of disorders that are part of the metabolic syndrome. The pathogenesis includes the effects of glucocorticoids on the renin–angiotensin–aldosterone system, the autonomic system, stimulation of the mineralocorticoid receptor, and effects on the synthesis of factors regulating the width of blood vessels. Other disorders that may develop in the course of this therapy include osteoporosis, myopathy, electrolyte and metabolic disorders. However, it is difficult to determine to what extent the complications are caused by the therapy itself and to what extent by the treated disease. It is also worth noting about the negative impact of anabolic steroids, the use of which is usually not a part of therapy.

Keywords: glucocorticosteroids, cardiovascular diseases, Cushing's syndrome, steroid therapy

WSTĘP

Glikokortykosteroidy znajdują szerokie zastosowanie w terapii różnych chorób, co wiąże się przede wszystkim z ich działaniem immunosupresyjnym⁽¹⁾, przeciwzapalnym i przeciwproliferacyjnym⁽²⁾. Dane z literatury wskazują, że około 1% populacji przyjmuje steroidy długoterminowo. U około 2/3 pacjentów stosujących długotrwałą terapię steroidami pojawiają się objawy ich nadmiaru⁽³⁾. A niektórzy badacze uważają, że działania niepożądane mogą wystąpić nawet u 90% pacjentów przyjmujących steroidy przez czas dłuższy niż 60 dni⁽⁴⁾. Do chorób, w których leczeniu są one wykorzystywane, należą: toczeń układowy rumieniowaty, reumatoidalne zapalenie stawów, astma, sarkoidoza, choroby zapalne jelit, zespół nerczycowy⁽⁵⁾, zapalenie naczyń, polimialgia reumatyczna⁽⁶⁾. Glikokortykosteroidy muszą być także przyjmowane przez pacjentów z niedoczynnością przysadki. Ważne dla tych pacjentów jest dobranie niższej potrzebnej dawki substytucyjnej steroidów⁽⁷⁾.

Zespół objawów wynikających z ekspozycji na działanie nadmiaru kortyzolu nazywamy zespołem Cushinga. Objawy tego zespołu mogą być spowodowane podażą steroidów z zewnątrz w ramach terapii różnych jednostek chorobowych lub ich nadmierną syntezą endogenną. Za większość przypadków odpowiada egzogenna podaż steroidów⁽⁸⁾. Omawiane leki mogą być podawane różnymi drogami: domięśniowo, dożylnie, doustnie, wziewnie oraz miejscowo (przezskórnio)⁽⁹⁾. Warto tutaj dodać, że także miejscowo stosowane steroidy mogą prowadzić do wystąpienia narządowych działań niepożądanych^(10,11), zwłaszcza gdy stosowane są przez dłuższy czas, na cienką skórę oraz okolice zmienione zapalnie⁽¹²⁾.

CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE U PACJENTÓW PODDAWANYCH TERAPII STEROIDAMI

Najczęstszą przyczyną zgonów u pacjentów z zespołem Cushinga są powikłania sercowo-naczyniowe⁽¹¹⁾. Śmiertelność u tych chorych jest 2–5-krotnie większa w porównaniu z ogólną populacją⁽¹³⁾. Liczne czynniki związane ze steroidoterapią wpływają na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Należą do nich przede wszystkim czas trwania terapii i dawka leku, a także wiek, płeć, schemat przyjmowania leku, palenie papierosów, wyjściowe stężenie cholesterolu⁽¹⁴⁾. Ryzyko wystąpienia powikłań jest większe, gdy steroidy są przyjmowane w sposób ciągły w porównaniu ze stosowaniem terapii przerywanej⁽¹¹⁾.

Hiperkortyzolemia predysponuje do rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych^(15–17), otyłości brzusznej i insulinooporności⁽¹⁸⁾. Powikłania wynikające z hiperkortyzolemii mogą tworzyć obraz zespołu metabolicznego⁽¹³⁾. Glikokortykosteroidy zwiększają rozpad glikogenu, białek i trójglicerydów⁽¹⁹⁾. Ich wpływ na zmiany w obrębie gospodarki lipidowej zależy od stosowanej dawki oraz czasu terapii⁽²⁰⁾. Powodują wzrost glukoneogenezy

w wątrobie oraz zmniejszenie wychwyty glukozy przez wątrobę i tkankę tłuszczową⁽²¹⁾. Prawdopodobnie prowadzą także do zmian w zakresie krzepnięcia i fibrynolizy, zwiększając syntezę fibrynogenu i zmniejszając syntezę aktywatora plazminogenu oraz fosfolipazy A2⁽⁵⁾.

Fardet i wsp. wykazali, że ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych jest największe u osób, u których pod wpływem steroidoterapii rozwinęły się objawy jatrogenego zespołu Cushinga⁽³⁾. Rozwój nadciśnienia tętniczego pod wpływem przyjmowania glikokortykosteroidów może wynikać z różnych mechanizmów – wpływu leku na układ renina–angiotensyna–aldosteron, układ autonomiczny, działania mineralokortykosteroidowego oraz wpływu na syntezę czynników regulujących szerokość naczyń⁽¹³⁾. Uważa się, że wzrost ciśnienia tętniczego może być także skutkiem zwiększonej pod wpływem steroidów syntezy erytropoetyny⁽²²⁾, zwiększonej retencji sodu w nerkach⁽¹⁹⁾ oraz wzrostu objętości płynu zewnątrzkomórkowego⁽²³⁾. Warto tutaj podkreślić, że o ile w przypadku endogennego zespołu Cushinga rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego wynosi około 70–85%, o tyle w przypadku postaci egzogennej wynosi ono około 20%⁽¹³⁾. Być może jednak krótko stosowana terapia nie wpływa na rozwój nadciśnienia tętniczego. Do takich wniosków doszli w swoim badaniu Fardet i wsp., nie wykazując istotnego wzrostu ciśnienia tętniczego podczas krótkotrwałej terapii steroidami⁽²⁴⁾.

Souverein i wsp. stwierdzili na podstawie przeprowadzonego przez siebie badania, że stosowanie steroidów zwiększa ryzyko rozwoju niewydolności serca i niedokrwienia mięśnia sercowego oraz że ryzyko to rośnie wraz ze stosowaną dawką⁽²³⁾. Według niektórych badaczy leczenie steroidami może wpływać także na zwiększenie grubości kompleksu intima–media tętnic szyjnych⁽²⁵⁾.

Sprzeczne są natomiast dane dotyczące wpływu steroidów na występowanie udarów oraz przemijającego niedokrwienia mózgu⁽¹¹⁾. Manson i wsp. wskazują na to, że zdarzenia naczyniowo-mózgowe mogą być powikłaniem steroidoterapii⁽¹⁴⁾. Z kolei według Souvereina i wsp. terapia glikokortykosteroidami może nawet zmniejszać ryzyko ich wystąpienia⁽²³⁾.

Negatywnego wpływu steroidów na układ sercowo-naczyniowy pośrednio dowodzi to, że u pacjentów po adrenalectomii z powodu zespołu Cushinga dochodzi do poprawy różnych parametrów: obniżenia ciśnienia tętniczego, poprawy kontroli cukrzycy, zmniejszenia masy ciała⁽²⁶⁾, jak w badaniu przeprowadzonym przez Terzola i wsp. Przeanalizowali oni stan pacjentów po skutecznym leczeniu operacyjnym osób z zespołem Cushinga, wykazując poprawę w zakresie kontroli ciśnienia tętniczego oraz wyrównania cukrzycy – obniżenie stężenia hemoglobiny glikowanej⁽²⁷⁾.

BADANIA NA WYBRANYCH GRUPACH PACJENTÓW

Przeprowadzono wiele badań dotyczących wpływu przyjmowanych steroidów na organizm u pacjentów z określonymi jednostkami chorobowymi. Należy bowiem pamiętać

o tym, że przewlekły proces zapalny również ma wpływ na rozwój chorób sercowo-naczyniowych, a w ich przebiegu steroidy są stosowane⁽²⁸⁾.

Chester Wasco i wsp. dowiedli zwiększonej śmiertelności u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, przyjmujących w terapii steroidy. Jednak jednoczesne stosowanie leków modyfikujących przebieg choroby zmniejszało tę zależność⁽²⁹⁾.

Kolejne badanie, przeprowadzone przez Davisa i wsp., wykazało, że stosowanie w leczeniu glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów, ale jedynie u tych, u których obecny jest czynnik reumatoidalny. Ze zwiększonym ryzykiem wiązała się dawka powyżej 7,5 mg prednizonu na dobę⁽³⁰⁾. Kitterer i wsp. badali wpływ stosowania steroidów na odkładanie się tkanki tłuszczowej w obrębie serca u pacjentów z chorobami reumatycznymi, wykazując istnienie takiej zależności. Ryzyko to rosło istotnie przy dawce większej niż 7,5 mg prednizonu na dobę, stosowanego przez przynajmniej 6 miesięcy⁽³¹⁾. Dostępnych jest również wiele badań dotyczących wpływu glikokortykosteroidów stosowanych w ziewnie na występowanie ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Loke i wsp. w swojej pracy przeanalizowali piśmiennictwo dotyczące wpływu wziętej steroidoterapii, wykorzystywanej w leczeniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, na występowanie powikłań. Stwierdzili, że badania obserwacyjne wykazują istnienie zależności między stosowaną terapią a występowaniem zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zawałów serca. Powyższe wyniki nie znalazły natomiast potwierdzenia w randomizowanych badaniach kontrolnych⁽³²⁾.

STEROIDY ANABOLICZNE

Warto również wspomnieć o wpływie steroidów anabolicznych na układ sercowo-naczyniowy. Według wyników licznych badań przyjmowanie androgennych steroidów anabolicznych może prowadzić do rozwoju choroby niedokrwiennej serca, zaburzeń rytmu serca oraz wystąpienia nagłej śmierci sercowej⁽³³⁾. Do innych konsekwencji stosowania tych leków należą przerost mięśnia sercowego, zaburzenia lipidowe⁽³⁴⁾, zwiększające ryzyko rozwoju miażdżycy. Przerost mięśnia sercowego może prowadzić do pojawienia się zaburzeń rytmu, rozwoju nadciśnienia tętniczego, wystąpienia zawału mięśnia sercowego, nagłej śmierci sercowej⁽³⁵⁾ oraz zwiększonej krzepliwości krwi i tendencji do agregacji płytek krwi. Zaprzestanie stosowania steroidów anabolicznych powoduje wyrównanie zaburzeń. U niektórych pacjentów zażywających steroidy anaboliczne, u których doszło do zawału mięśnia sercowego, nie stwierdzono zmian w naczyniach wieńcowych, co może świadczyć o tym, że niedokrwienie mięśnia sercowego wynikało prawdopodobnie ze skurczu naczyń⁽³⁶⁾. Według doniesień badaczy stosowanie steroidów anabolicznych może prowadzić również do zaburzeń funkcji rozkurczowej serca oraz

do zwiększenia ilości krwinek czerwonych, predysponującego do powstawania zakrzepów⁽³⁷⁾.

INNE POWIKŁANIA

Do pozostałych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem steroidów należą: rozwój kandydozy jamy ustnej, wzrost masy ciała, miopatia, osteoporoza, hiperglikemia⁽³⁸⁾, hipokaliemia⁽³⁹⁾, zaburzenia nastroju, supresja nadnerczy⁽⁴⁰⁾, zmiana dystrybucji tkanki tłuszczowej, zaburzenia miesiączkowania czy obniżenie libido. Ponadto zwiększają one ryzyko rozwoju zaćmy oraz jaskry^(41,42), mogą powodować opóźnienie wzrostu⁽⁴³⁾.

PODSUMOWANIE

Szerokie zastosowanie steroidów w terapii różnych chorób i liczne działania niepożądane związane z ich przyjmowaniem powinny skłaniać do dokładnego analizowania wskazań do terapii i ścisłej kontroli podczas leczenia. Konieczne jest odpowiednie balansowanie między skuteczną dawką steroidu a taką, która będzie w najmniejszym stopniu wpływać na występowanie powikłań. Należy również pamiętać, że steroidy mogą prowadzić do wystąpienia działań niepożądanych niezależnie od drogi podania. Ostrożność trzeba zachować, także stosując steroidy miejscowo. W związku z opisanym ryzykiem wystąpienia powikłań powyższej terapii pacjenci przyjmujący glikokortykosteroidy w dużych dawkach przez dłuższy czas powinni regularnie mierzyć ciśnienie tętnicze oraz okresowo kontrolować lipidogram⁽²⁵⁾.

Konflikt interesów

Autrzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Jacobs JW, Bijlsma JW: Innovative combination strategy to enhance effect and diminish adverse effects of glucocorticoids: another promise? *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 105.
- Liu D, Ahmet A, Ward L et al.: A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 30.
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I: Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ* 2012; 345: e4928.
- Ericson-Neilsen W, Kaye AD: Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. *Ochsner J* 2014; 14: 203–207.
- Maxwell SR, Moots RJ, Kendall MJ: Corticosteroids: do they damage the cardiovascular system? *Postgrad Med J* 1994; 70: 863–870.
- van der Goes MC, Jacobs JW, Bijlsma JW: The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases – positive and adverse effects. *Arthritis Res Ther* 2014; 16 Suppl 2: S2.
- Petersons CJ, Mangelsdorf BL, Thompson CH et al.: Acute effect of increasing glucocorticoid replacement dose on cardiovascular risk and insulin sensitivity in patients with adrenocorticotrophin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2269–2276.

8. Chaudhry HS, Bhimji SS: Cushing Syndrome, *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing 2018.
9. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A et al.: Treatment with synthetic glucocorticoids and the hypothalamus-pituitary-adrenal axis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: pii: E2201.
10. Decani S, Federighi V, Baruzzi E et al.: Iatrogenic Cushing's syndrome and topical steroid therapy: case series and review of the literature. *J Dermatolog Treat* 2014; 25: 495–500.
11. Nowak KM, Papierska L: Prevention and monitoring of the side effects of chronic corticosteroid therapy. *Postępy Nauk Med* 2014; 27: 852–859.
12. Coondoo A, Phiske M, Verma S et al.: Side-effects of topical steroids: a long overdue revisit. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5: 416–425.
13. Isidori AM, Graziadio C, Paragliola RM et al.: The hypertension of Cushing's syndrome: controversies in the pathophysiology and focus on cardiovascular complications. *J Hypertens* 2015; 33: 44–60.
14. Manson SC, Brown RE, Cerulli A et al.: The cumulative burden of oral corticosteroid side effects and the economic implications of steroid use. *Respir Med* 2009; 103: 975–994.
15. Anagnostis P, Karras SN, Athyros VG et al.: Subclinical Cushing's syndrome and cardiovascular disease. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 361.
16. Hunter RW, Ivy JR, Bailey MA: Glucocorticoids and renal Na⁺ transport: implications for hypertension and salt sensitivity. *J Physiol* 2014; 592: 1731–1744.
17. Ng MK, Celermajer DS: Glucocorticoid treatment and cardiovascular disease. *Heart* 2004; 90: 829–830.
18. Coelho MC, Santos CV, Vieira Neto L et al.: Adverse effects of glucocorticoids: coagulopathy. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: M11–M21.
19. Walker BR: Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 545–559.
20. Trencle DL: Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003; 30: 593–605.
21. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V: Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J* 2014; 8: 59–65.
22. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ: Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000; 36: 912–916.
23. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP et al.: Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004; 90: 859–865.
24. Fardet L, Nazareth I, Petersen I: Synthetic glucocorticoids and early variations of blood pressure: a population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2777–2783.
25. Patt H, Bandgar T, Lila A et al.: Management issues with exogenous steroid therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17 (Suppl 3): S612–S617.
26. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK et al.: Improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrin* 2016; 175: R283–R295.
27. Terzolo M, Allasino B, Pia A et al.: Surgical remission of Cushing's syndrome reduces cardiovascular risk. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 127–136.
28. Bijlsma JWJ, Buttgereit F: Adverse events of glucocorticoids during treatment of rheumatoid arthritis: lessons from cohort and registry studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016; 55 (Suppl 2): ii3–ii5.
29. Chester Wasko M, Dasgupta A, Ilse Sears G et al.: Prednisone use and risk of mortality in patients with rheumatoid arthritis: moderation by use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016; 68: 706–710.
30. Davis JM 3rd, Maradit Kremers H, Crowson CS et al.: Glucocorticoids and cardiovascular events in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 820–830.
31. Kitterer D, Latus J, Henes J et al.: Impact of long-term steroid therapy on epicardial and pericardial fat deposition: a cardiac MRI study. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 130.
32. Loke YK, Kwok CS, Singh S: Risk of myocardial infarction and cardiovascular death associated with inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1003–1021.
33. Karila T: Adverse effects of anabolic androgenic steroids on the cardiovascular, metabolic and reproductive systems of anabolic substance abusers. Drug Research Unit, Department of Mental Health and Alcohol Research, National Public Health Institute, Helsinki 2003: 19–24.
34. Hausmann R: Long-term effects of anabolic-androgenic-steroid abuse. Morphological findings associated with fatal outcome. In: Tsokos M (ed.): *Forensic Pathology Reviews*, Vol. 2. Humana Press Inc., Totowa, NJ 2005: 273–289.
35. van Amsterdam J, Opperhuizen A, Hartgens F: Adverse health effects of anabolic-androgenic steroids. *Regul Toxicol Pharmacol* 2010; 57: 117–123.
36. Payne JR, Kotwinski PJ, Montgomery HE: Cardiac effects of anabolic steroids. *Heart* 2004; 90: 473–475.
37. Deligiannis AP, Kouidi EI: Cardiovascular adverse effects of doping in sports. *Hellenic J Cardiol* 2012; 53: 447–457.
38. Fsadni CJ: A study on the management of corticosteroid side effects in cancer patients. *The Journal of the Malta College of Family Doctors* 2015; 4: 18–30.
39. Stanbury RM, Graham EM: Systemic corticosteroid therapy – side effects and their management. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 704–708.
40. Aulakh R, Singh S: Strategies for minimizing corticosteroid toxicity: a review. *Indian J Pediatr* 2008; 75: 1067–1073.
41. Saag KG: Short-term and long-term safety of glucocorticoids in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2012; 70 Suppl 1: 21–25.
42. Longui CA: Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83 (Suppl): S163–S177.
43. Cruz-Topete D, Cidlowski JA: One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation* 2015; 22: 20–32.