



EDUCAÇÃO CIÊNCIA E SAÚDE
<http://dx.doi.org/10.20438/ecs.v9i1.414>

REPERCUSSÕES DOS GLICOCORTICOIDES NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO

Tairine Lobo Gurgel¹, Anna Paula de Castro Teixeira¹, Fernando de Sousa Oliveira²

¹ Graduação em Farmácia, Unidade Acadêmica de Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

² Docente do Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB, Brasil.

E-mail para correspondência: fernandoufcg@hotmail.com

Resumo

A artrite reumatoide é uma doença autoimune caracterizada por inflamação sistêmica, no qual o tratamento pode ser realizado com glicocorticoides, que reduzem eficientemente os sintomas, porém, seus efeitos terapêuticos são acompanhados por graves e irreversíveis efeitos indesejáveis. Objetivou-se realizar uma revisão sobre o uso dos glicocorticoides na artrite reumatoide e seus efeitos indesejáveis. A revisão de literatura foi realizada nas bases de dados: Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde, periódico CAPES, a partir de documentos publicados entre 2009 a 2019. Foram utilizados os seguintes descritores e suas combinações, escritos em português, inglês e espanhol: glicocorticoide, artrite reumatoide, hormônio do córtex suprarrenal, doenças autoimunes, inflamação, esteroides. Vários estudos relatam que os glicocorticoides utilizados na artrite reumatoide, em altas doses e por período prolongado, causam efeitos indesejáveis como osteoporose, alterações cardiovasculares, distúrbios do metabolismo e susceptibilidade à infecção. O uso adequado em baixas doses e tempo apropriado, melhora os sintomas, diminuindo os efeitos indesejáveis. Portanto, como forma de contribuir para a saúde pública, o farmacêutico deve orientar quanto ao uso correto e racional desses fármacos, que se mostram bastante atrativos devido ao ótimo potencial anti-inflamatório.

Palavras-chaves: Doença autoimune, Terapêutica, Corticosteroides.

Abstract

Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease characterized by systemic inflammation, in which treatment can be performed with glucocorticoids, which efficiently reduce symptoms, but their therapeutic effects are accompanied by serious and irreversible undesirable effects. The objective was to carry out a review on the use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis and its undesirable effects. An literature review was carried out in the databases: Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde, CAPES journal, based on documents published between 2009 and 2019. The following descriptors and their combinations were used, written in Portuguese, English and Spanish: glucocorticoid, rheumatoid arthritis, adrenal cortex hormone, autoimmune

diseases, inflammation, steroids. Several studies report that glucocorticoids used in rheumatoid arthritis, in high doses and for a prolonged period, cause undesirable effects such as osteoporosis, cardiovascular changes, metabolism disorders and susceptibility to infection. Proper use in low doses and appropriate time improves symptoms, decreasing undesirable effects. Therefore, as a way of contributing to public health, the pharmacist must guide the correct and rational use of these drugs, which are very attractive due to their great anti-inflammatory potential.

Keywords: Autoimmune disease, Therapy, Adrenal cortex hormones.

1 Introdução

Artrite reumatoide é uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada por sinovite poliarticular crônica, simétrica e destrutiva, em que além dos sintomas articulares, compromete outros sistemas. Estima-se prevalência da doença em 0,2 a 1,0% da população mundial (GOMES et al., 2017; PI et al., 2017).

A doença pode se desenvolver independente de faixa etária, porém geralmente é diagnosticada entre 40 e 60 anos, estando mais frequente em pacientes do sexo feminino, no entanto, não há mecanismo que comprove que o gênero influencie na suscetibilidade para essa doença (SANTOS; PEÑA, 2016).

As lesões articulares e incapacidade física são os principais eventos adversos associados à redução da qualidade de vida, das habilidades funcionais, da capacidade de trabalho e mortalidade prematura (MACEDO; KAKEHASI; ANDRADE, 2016; SKÁCELOVÁ et al., 2017).

Para tratar a artrite reumatoide, é utilizado os glicocorticoides, no qual são similares a hormônios esteroides, sintetizados no córtex da glândula adrenal. Há evidências comprovadas quanto a sua capacidade anti-inflamatória, particularmente se utilizados no início do tratamento (MARTÍNEZ et al., 2016; MORALES, VALERIO, GUAJARDO, 2017).

No entanto, a utilização dos glicocorticoides e os seus efeitos na artrite reumatoide têm sido cada vez mais discutidos. Haja vista a magnitude de suas consequências no organismo, o tratamento com glicocorticoides exige um controle rigoroso. Deste modo, é função dos profissionais de saúde promover a assistência, garantir a qualidade e eficácia do uso dos glicocorticoides para tratar artrite reumatoide. Assim, justificada a necessidade de elaboração de trabalhos que integrem o conteúdo abordado, possibilitando um maior conhecimento da problemática do consumo desses fármacos na artrite reumatoide, o objetivo deste estudo foi desenvolver uma revisão da literatura

sobre o uso de glicocorticoides no tratamento de indivíduos que convivem com a artrite reumatoide.

2 Metodologia

Essa revisão da literatura foi realizada a partir de artigos selecionados que subsidiaram o estudo dos efeitos dos glicocorticoides na artrite reumatoide, na qual seguiu as etapas constituintes desse tipo de revisão.

A primeira etapa é caracterizada pela elaboração da pergunta norteadora, sendo a fase mais importante da revisão, pois é a partir dela que serão incluídos os melhores estudos, baseados nas informações coletadas e nos meios escolhidos para a identificação desses estudos. Em seguida, é feita a busca na literatura, sendo esses dados, essenciais para demonstrar resultados fidedignos, correlacionando-os com as perguntas norteadoras (SILVA et al., 2021).

Na terceira etapa é realizada a análise crítica dos estudos incluídos, organizando e recortando as informações de cada estudo, a quarta fase é a discussão dos resultados obtidos, identificando as lacunas de conhecimento, e a última fase, compreende na apresentação da revisão, por meio dos resultados encontrados (SOARES et al., 2019).

Com fundamento no conceito de revisão e no conhecimento de suas etapas, elaborou-se a questão norteadora: Quais as repercussões do uso de glicocorticoides na artrite reumatoide? Para responder essa pergunta, a busca de trabalhos foi realizada nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo, Biblioteca Virtual da Saúde, periódico CAPES, selecionando os melhores trabalhos científicos disponíveis. Foram utilizados os seguintes descritores, isolados ou em combinações, escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, respectivamente: “glicocorticoide/ *glucocorticoid/ glucocorticoides*”, “artrite reumatoide/ *rheumatoid arthritis/ artritis reumatoide*”, “inflamação/ *inflammation/ inflamación*”, “esteroides/ *steroids/ esteroides*” “hormônio do córtex suprarrenal/ *adrenal cortex hormone/ hormona de la corteza suprarrenal*”, “doenças autoimunes/ *autoimmune diseases/ enfermedades autoinmunes*”.

Os critérios de inclusão para os estudos consistiram de publicações bibliográficas que abordassem as implicações do uso de glicocorticoides

durante o tratamento da artrite reumatoide, priorizando artigos publicados nos últimos dez anos (2009-2019). Foram excluídas publicações que não se encaixaram nos critérios de inclusão como aquelas que não abordavam diretamente o tema proposto ou que foram publicados em periódicos sem rigor científico. Após a busca, foram encontradas 148 publicações: 122 foram escolhidos para leitura e 64 foram selecionados para realização deste trabalho.

3 Resultados e Discussão

Fisiologicamente, os principais órgãos responsáveis pela síntese dos glicocorticoides são as adrenais, ou suprarrenais. O córtex adrenal é o responsável pela produção de hormônios corticosteroides como a aldosterona, que mantém o equilíbrio de água e sais nos rins (íons K^+ e Na^+) e o cortisol, que acelera o metabolismo e atua no armazenamento dos açúcares, proteínas e gorduras (TAVES; GOMEZ-SANCHEZ; SOMA, 2011).

A síntese dos glicocorticoides inicia na membrana interna da mitocôndria, convertendo o colesterol em pregnenolona, transportando-o ao retículo endoplasmático rugoso e convertendo em progesterona e 17- α -hidroxipregnenolona, originando os mineralocorticoides, glicocorticoides e hormônios sexuais (TORRES et al., 2015).

O cortisol é o principal glicocorticoide produzido pelo córtex suprarrenal, é um derivado lipídico de baixa solubilidade plasmática, circulando sistematicamente ligado à albumina e globulina de ligação ao cortisol (GBC), correspondendo a 66%, enquanto o restante de cortisol sérico está na forma ativa, ligado às hemácias, possibilitando uma meia-vida mais longa (BUENO; GOUVÊA, 2011).

Os glicocorticoides sintéticos são classificados de acordo com sua meia-vida, potência e duração de ação, em que a hidrocortisona possui meia-vida biológica entre 8-12 horas (curta ação), a prednisona, a prednisolona e a metilprednisolona, entre 12-36 horas (ação intermediária), e a dexametasona e betametasona entre 36-72 horas (ação longa), esses últimos são considerados mais potentes (PAREDES; ALVES, 2016; MION et al., 2017).

Os efeitos dos glicocorticoides estão praticamente em todos os órgãos e tecidos. No mecanismo elucidado, ao cruzar a membrana plasmática celular, os glicocorticoides se ligam ao seu receptor específico, o receptor de

glicocorticoides (GCR), presente no citoplasma celular. Após a ligação, sofrem uma complexação e passa a ser chamados de complexo GCR-GC. Este complexo tem o potencial de adentrar o núcleo celular e modificar o processo de transcrição de genes e produzir efeitos (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

A eficácia anti-inflamatória dos glicocorticoides relaciona-se à inibição da síntese de citocinas, de enzimas, de mediadores da inflamação e pela indução de moléculas anti-inflamatórias, como a lipocortina que inibe a liberação de substâncias vasoativas e fatores quimiotáticos. Enzimas lipolíticas e proteolíticas são também diminuídas por estabilização dos lisossomos, assim como, o extravasamento de leucócitos para zona de lesão (DONATTI et al., 2011).

Os glicocorticoides são amplamente utilizados por serem fármacos atuantes como imunossupressores, anti-inflamatórios, antialérgicos e em casos de deficiência da suprarrenal (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012; PINTO et al., 2019). Dentre os glicocorticoides utilizados sistemicamente, os mais empregados são a hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona (CAMPAGNOLO et al., 2010; TIRAPEGUI, DIAZ, SALDÍAS, 2018).

O tratamento crônico com glicocorticoides pode induzir uma variedade de sintomas indesejáveis, incluindo obesidade truncal, inchaço facial ("face de lua cheia"), estrias cutâneas, catarata, osteoporose, miopatia, diabetes mellitus, imunossupressão e distúrbios cardiovasculares (TORRES et al., 2015; AYALA, COARITI, 2017; JENTZSCH ET AL., 2019).

Os glicocorticoides devem ser utilizados com muita cautela, em doses mínimas, pelo menor tempo possível, em forma decrescente. Alguns pacientes com artrite reumatoide se beneficiam com uso contínuo de pequenas doses de prednisolona ($\leq 7,5$ mg por dia), com tolerância satisfatória. Em estudo, com pacientes sem tratamento prévio, foi observado que ao associar as doses de prednisona ao metotrexato, as decrescendo, diminuiu a progressão radiológica e apresentou alívio sintomático (COBRA et al., 2009; NAIR, 2016).

O tratamento da artrite reumatoide corresponde a um processo contínuo e complexo que requer o acompanhamento periódico do paciente, com avaliação do índice de atividade da doença, investigação de manifestações extra-

articulares, monitoramento de eventos adversos e avaliação da capacidade funcional do paciente. No entanto, os benefícios do tratamento são acompanhados por efeitos colaterais acentuados, o que constitui um importante desafio (GOELDNER et al., 2011).

Diante disso, o objetivo primário do tratamento da artrite reumatoide é proporcionar qualidade de vida aos portadores. Outras opções de tratamento para a artrite reumatoide incluem os anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs) que podem ser sintéticos ou biológicos, e imunossupressores (MOTA et al., 2012).

Atividades educativas também são necessárias, como ajustes de equipamentos no ambiente doméstico e de trabalho (uso de órtese para reduzir a dor e a inflamação local e uso de talas funcionais de punho prevenindo a ocorrência de contraturas em flexão, minimizando a carga sobre determinada articulação), sessões de fisioterapia e procedimentos cirúrgicos (MOTA et al., 2012; BRAGA; ESTEVÃO-JÚNIOR; SILVA, 2017).

A terapia de primeira linha inclui o uso precoce de MMCDs sintético, como o metotrexato que é o primeiro fármaco de escolha. Os MMCDs são fármacos utilizados com o objetivo de induzir remissão da doença, visando bloquear a progressão das lesões radiológicas, prevenindo a incapacidade funcional (COSTA et al., 2015). O uso do MMCDs biológicos é indicado apenas para os pacientes que persistam com atividade da doença, apesar do tratamento inicial, sendo recomendado em associação a um MMCD sintético (SCHEINBERG; GOLMIA; ROLLO, 2015).

A utilização de glicocorticoides na artrite reumatoide destina-se ao controle da dor e do processo inflamatório articular. Esses fármacos em doses orais baixas (10 mg/dia de prednisolona ou o seu equivalente) ou injeção local nas articulações mais acometidas, são muito eficazes na remissão de sintomas em pacientes com artrite reumatoide ativa. Para evitar efeitos indesejáveis associados, o seu uso sistêmico é limitado e deve ser utilizado, se possível, por um curto período e em doses baixas (MOTA et al., 2013).

3.1 Efeitos indesejáveis dos glicocorticoides na artrite reumatoide

Os principais efeitos indesejáveis dos GCs na artrite reumatoide são perda óssea, efeitos metabólicos, e maior risco de eventos cardiovasculares e

susceptibilidade a infecções. Estes efeitos são, em grande parte, resultantes da exposição em longo prazo aos glicocorticoides (GOES et al., 2010; AYALA, COARITI, 2017). Porém quando a exposição a longo prazo é de ≤ 5 mg de prednisona equivalente por dia, a maioria dos pacientes possui risco de dano baixo, já que esse risco é dependente da dose e duração do tratamento, além dos fatores específicos do paciente (STREHL et al., 2017).

3.2 Osteoporose

O efeito indesejável de longo prazo mais relatado devido ao uso de glicocorticoides na artrite reumatoide é a osteoporose, ocorrendo em 4 a 24% dos pacientes, e trata-se de um distúrbio osteometabólico que se caracteriza pela redução da densidade mineral óssea, acarretando um aumento da fragilidade e, conseqüentemente, um elevado risco de fraturas (MARICIC, 2011; CAMARGOS; BOMFIM, 2017).

O mecanismo ocorre por meio do efeito supressor na osteoblastogênese, e promover a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, resultando em diminuição da formação óssea, visto que afetam a medula óssea e conseqüentemente, a densidade mineral óssea, outro (MASHAD et al., 2017).

Corroborando com isso, em estudo foi observado que o surgimento desses possíveis efeitos na artrite reumatoide ocorreu com a administração à longo prazo de glicocorticoides, enquanto que o controle da atividade inflamatória nas fases iniciais preveniu a perda óssea (MOLINERO et al., 2011).

Os glicocorticoides também podem promover perda de cálcio pelos rins e intestino, e este equilíbrio negativo de cálcio leva a uma liberação compensatória do paratormônio, e assim, a um quadro de hiperparatireoidismo secundário. Há algumas evidências que sugerem que glicocorticoides podem aumentar a reabsorção óssea, estendendo o tempo de vida de osteoclastos pré-existentes, podendo ser explicado, em parte, pelo seu efeito inibitório na glândula pituitária e nas gônadas (ESMAEILI et al., 2014; TOMASZEWSKA et al., 2015).

Os glicocorticoides aumentam a reabsorção óssea por estimular a osteoclastogênese decorrente do aumento da expressão do receptor de ativação do fator nuclear kappa B (RANKL) e por reduzir a expressão da

osteoprotegerina. O aumento da atividade dos osteoclastos contribui para a erosão e a perda óssea e o RANKL é essencial para a diferenciação dos osteoclastos, ativação e sobrevivência. Entretanto, o efeito mais importante dos glicocorticoides no osso é a inibição da formação óssea em razão da redução da função e do número de osteoblastos. A redução do número dos osteoblastos é secundária à ação dos glicocorticoides, diminuindo a proliferação e diferenciação terminal dos osteoblastos, impedindo-os de formar células maduras e funcionantes e em razão do aumento de apoptose dos osteoblastos maduros, resultando em resistência fraca dos ossos, mas sem perda esponjosa (LIN et al., 2014; TAKEUCHI et al., 2016).

O uso prolongado de corticoide e a dose influenciam na perda de densidade mineral óssea, diminuem a absorção de cálcio, antagonizando a vitamina D, tendo como efeito final, a osteopenia e osteoporose (SOUZA et al., 2010; COSTA et al., 2015).

Para fortalecer os ossos desses pacientes são necessários a intervenção de suplementação de vitamina D para estimular a formação e a ação dos osteoblastos; suplementação de cálcio na dieta; medicamentos do tipo bifosfonatos, que induzem apoptose de osteoclastos e inibem a reabsorção óssea; testosterona e exercício com peso; porém não são terapias suficientemente eficazes (BELL et al., 2017).

O agente anabólico ósseo teriparatida demonstrou ser bastante eficaz para o manejo da osteoporose induzida por glicocorticoides. Estudos revelaram maiores aumentos na densidade mineral óssea e menos fraturas vertebrais novas induzidas com teriparatida em comparação com bifosfonatos (RIZZOLI; BIVER, 2015).

A combinação de cálcio, vitamina D e bifosfonatos apresentou ser eficaz na prática clínica. Em pacientes pós-menopáusicas, foi observado um risco de fratura consideravelmente maior em mulheres pós-menopáusicas que usaram glicocorticoides do que em mulheres na pós-menopausa que não usam glicocorticoides, corroborando também com o efeito negativo dessa classe de medicamentos sobre a qualidade óssea (SAAG et al., 2016).

3.3 Risco cardiovascular

O uso de doses altas de glicocorticoides está associado ao aumento da incidência de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca. O risco dessas complicações é proporcional à dose de glicocorticoides utilizada e tende a ser maior quando há uso contínuo comparado ao uso intermitente. (VERGLES et al., 2013).

O mecanismo que leva ao aumento de riscos cardiovasculares pela administração prolongada de glicocorticoides, produzindo hipertensão, dá-se por meio da ativação dos receptores mineralocorticoides renais pelo cortisol, a inibição da absorção de prostaglandina, aumento da produção hepática de angiotensinogênio e aumento da sensibilidade vascular periférica a agonistas adrenérgicos (SERRA; ROGANOVICH; RIZZO, 2012). Segundo Caplan et al. (2017), há uma relação dose-resposta entre a dose diária de glicocorticoides e o risco de insuficiência cardíaca entre os usuários de glicocorticoides, incluindo pacientes com artrite reumatoide.

A prevalência de infarto agudo do miocárdio e de insuficiência cardíaca congestiva é maior nos pacientes com artrite reumatoide. Essas condições determinam menor sobrevida e maior mortalidade nesses pacientes (PEREIRA et al., 2009). Em um estudo, os pacientes que receberam 7,5 mg de prednisona por dia ou equivalente, tiveram um risco significativamente maior de infarto agudo do miocárdio, angina, revascularização coronariana, hospitalização por insuficiência cardíaca congestiva, ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral. Os pacientes que utilizaram glicocorticoides durante 6 meses apresentaram risco aumentado. O uso contínuo também foi associado com maior risco em relação ao uso intermitente (CHATTERJEE et al., 2012).

Pacientes com artrite reumatoide apresentam também maior prevalência de disfunção endotelial, e essa é a primeira evidência do início do processo aterogênico, em que encontramos a presença de rigidez das artérias e, conseqüentemente, aumento da pressão arterial (GONZÁLEZ-JUANATEY; LLORCA; GONZÁLEZ-GAY, 2011).

Com isso, pacientes susceptíveis a doenças cardiovasculares devem receber orientações sobre estilo de vida, sendo aconselhável a diminuição da ingestão de sal e o suplemento oral com potássio. Hipertensos devem ser

tratados de acordo com as diretrizes atuais. Os fármacos anti-hipertensivos que visam a resistência vascular podem ser benéficos. Os diuréticos tiazídicos podem melhorar a hipertensão e também diminuir o risco de osteoporose ao diminuir a excreção de cálcio (GOODWIN; GELLER, 2011).

3.4 Efeitos metabólicos (carboidratos/lípídeos/proteínas)

O fígado é responsável por diversas ações metabólicas, destacando-se a metabolização de carboidratos, lipídios e proteínas, porém essas ações sofrem alterações com a administração de glicocorticoides. Esses fármacos aumentam a gliconeogênese hepática, produzindo glicose a partir de aminoácidos, implicando em efeito catabólico. Sendo assim, antagoniza as ações periféricas da insulina, diminuindo a captação de glicose no músculo e lipídeos, resultando em uma tendência à hiperglicemia (FREITAS et al., 2018).

No metabolismo proteico, quando em doses fisiológicas, os glicocorticoides atuam como agentes anabolizantes, incorporando proteína, mas em doses farmacológicas são fracamente catabólicos, promovendo desgaste proteico, resultando em pele frágil, friável, fraqueza muscular intensa com redução de massa muscular e desgaste da matriz óssea. Como diminuem a secreção do hormônio do crescimento por meio de infrarregulação negativa, reduz a atividade do fator de crescimento insulina símile-1, sem diminuir a concentração sérica e queda nos pulsos das gonadotrofinas, acarretando o atraso puberal e mau desempenho na estatura, afetando pacientes em fase de crescimento (MEDEIROS; DANTAS-FILHO, 2017; SARINHO, MELO, 2017).

Com relação ao metabolismo lipídico, tratamentos com altas doses de glicocorticoides podem provocar aumento dos níveis de VLDL, LDL e triglicérides e colesterol total (COSTA et al., 2015). O uso excessivo de glicocorticoide ocasiona o aumento da lipólise, aumento dos depósitos de gordura no organismo, aumenta a adiposidade, principalmente do tecido adiposo visceral, reforçando a necessidade de avaliação clínica e laboratorial, como forma de monitorar, evitar e tratar possíveis reações adversas (FERREIRA et al., 2017).

Segundo Vale et al. (2016), que avaliou parâmetros bioquímicos de ratos tratados com glicocorticoides em condições agudas e crônicas, observou-se que a glicemia foi aumentada em todo o grupo experimental, bem como, a

lipólise e proteólise. Dessa forma, o uso de glicocorticoides tanto em curto como em longo prazo, provoca alterações metabólicas profundas.

3.5 Susceptibilidade à infecções

O uso contínuo de glicocorticoides, independentemente da dose, duração e via de administração, leva a um maior risco de infecções (SKARE et al., 2016). Os glicocorticoides afetam a função das células fagocíticas, diminuem os mecanismos envolvidos na apresentação do antígeno e o número efetivo de células apresentadoras de antígeno (macrófagos e células dendríticas). Além disso, diminuem a produção de citocinas (IL-2, TNF alfa, IL-12 e interferon-gama), alterando as respostas imunes, incluindo a hipersensibilidade tardia, alteram também a formação de óxido nítrico e as suas propriedades de quimiotaxia e extravasamento para o interstício, assim como, a produção de prostaglandinas (CAPLAN et al., 2017).

Os efeitos imunossupressores dos glicocorticoides que induzem a imunodeficiência celular exigem um tempo de administração cuidadoso para acompanhar os padrões diurnos de secreção de cortisol e o uso das doses mais baixas possíveis (NEVES, 2018). Uma alternativa seria ajustar a dose de glicocorticoides para o tipo de célula predominantemente responsável pelas respectivas manifestações clínicas, conhecendo-se a atuação dos glicocorticoides em diferentes tipos celulares (SKARE et al., 2016).

Pacientes diagnosticados com artrite reumatoide apresentam maior risco de infecção respiratória, como a gripe, juntamente com um aumento no risco de complicações e hospitalização e, ao se tratar de pacientes que fazem tratamento prolongado com glicocorticoides ou quando fazem parte de um regime imunossupressor, a vacinação contra o pneumococo e gripe (de preferência antes do início da terapia) deve ser fortemente considerada e com circunstâncias específicas (VAN ASSEN et al., 2011; BRENOL et al., 2013).

É importante que esses pacientes estejam atentos ao aumento do risco de infecção e a supressão de sintomas, e devem procurar ajuda especializada em um estágio inicial de uma infecção. É imprescindível o aconselhamento quanto ao uso racional de medicamento à população, sendo necessária uma estratégia de administração que diminua os riscos de efeitos colaterais dessa classe medicamentosa (DIXON et al., 2011).

3.6 Novas estratégias terapêuticas

Novas estratégias terapêuticas estão sendo desenvolvidas com o intuito de minimizar os efeitos indesejados dos glicocorticoides. A prednisona de liberação modificada foi desenvolvida para otimizar o tratamento com relação aos ritmos circadianos de inflamação, liberando prednisona 4 horas após a administração do comprimido, beneficiando pacientes com artrite reumatoide devido a otimização do tempo de administração e melhor relação benefício e risco em longo prazo em baixas doses (CUTOLO et al., 2017).

Os lipossomas com circulação prolongada de glicocorticoides são outros compostos experimentais capazes de minimizar os efeitos esteroides. Os lipossomas migram para o local de inflamação, aumentando a acumulação de glicocorticoides no local alvo, melhorando o equilíbrio entre eficácia e efeitos indesejáveis (OZBAKIR et al., 2014).

Os lipossomas peguados contendo glicocorticoides de circulação prolongada demonstraram ser bem tolerados e eficazes em um estudo de fase 1, de duração de 12 semanas em 16 pacientes com artrite reumatoide. Uma única injeção de lipossoma intravenoso (equivalente de prednisona de 150 mg) resultou em uma diminuição mais rápida e pronunciada da doença, em comparação com uma injeção intramuscular equivalente de 120 mg de metilprednisolona (METSELAAR et al., 2015).

No estudo de Conrado e colaboradores (2016), que teve como objetivo analisar a dose-resposta para identificar as doses do glicocorticoide com eficácia igual ou superior à prednisona 10 mg uma vez por dia, verificou que o receptor de glicocorticoide foi desenvolvido para reter a eficácia anti-inflamatória, enquanto reduz os efeitos indesejáveis.

Contudo, estudos vêm sendo realizados para que seja obtido o máximo efeito anti-inflamatório dos glicocorticoides, sem riscos aos pacientes. Enquanto isso, deve-se continuar utilizando os glicocorticoides tradicionais de forma racional, para que os efeitos indesejáveis sejam inferiores aos benefícios obtidos no tratamento da artrite reumatoide.

4 Conclusão

Os principais efeitos colaterais dos glicocorticoides quando utilizados na artrite reumatoide são a osteoporose, risco de eventos cardiovasculares, efeitos

relacionados ao metabolismo e sensibilidade a infecções. Para evitar o desenvolvimento dos efeitos colaterais resultantes da utilização crônica de glicocorticoides, utiliza-se a prevenção, diagnóstico e tratamento, que incluem terapias medicamentosas, suplementações, como também orientações sobre o estilo de vida.

É importante que antes de prescrever glicocorticoides, sejam avaliados os fatores de risco e a história clínica do paciente, pois diagnósticos apropriados e o conhecimento dos prescritores sobre os riscos são imprescindíveis para a identificação e tratamento de pacientes, objetivando o uso racional e seguro desses medicamentos que se mostram atrativos pelo seu ótimo potencial anti-inflamatório.

Ao iniciar a identificação de efeitos indesejáveis, o paciente deve informar ao prescritor ou ao profissional farmacêutico, pois este deve orientar adequadamente quanto ao período de uso, propor medidas com a finalidade de solucionar ou minimizar os efeitos indesejáveis, bem como conhecer o perfil de segurança desses medicamentos. O desenho de novas estratégias terapêuticas destinadas a minimizar a dose diária de glicocorticoides, enquanto conserva seu efeito benéfico, deve ser encorajado, melhorando o tratamento em pacientes com artrite reumatoide, e, quando for necessária, uma intervenção medicamentosa. Novas formas de terapia estão sendo analisadas, porém muitas delas ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento.

5 Referências

AYALA, G. U.; COARITI, R. A. Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides. **Revista Médica La Paz**, v. 23, n. 01, p. 60-68, 2017.

BELL, J. M. et al. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 01 n. 01 p. 01-39, 2017.

BRAGA, B. V.; JUNIOR-ESTEVÃO, M. M.; SILVA, L. D. Revisão do Diagnóstico Clínico e Laboratorial da Artrite Reumatóide. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**, v. 13, n. 01, p. 93-112, 2017.

BRENOL, C. V. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia sobre vacinação em pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 01, p. 13-23, 2013.

- BUENO, J. R.; GOUVÊA, C. M. C. P. Cortisol e exercício: efeitos, secreção e metabolismo. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v. 05, n. 29, p. 07, 2011.
- CAMARGOS, M. C. S.; BOMFIM, W. C. Osteoporosis and healthy life expectancy: estimates for Brazil in 2008. **Cadernos de Saúde Coletiva**, v. 25, n. 01, p. 106-112, 2017.
- CAMPAGNOLO, A. M. et al. Histologic study of acute vocal fold wound healing after corticosteroid injection in a rabbit model. **The Annals of Otology, Rhinology & Laryngology**, v. 119, n. 02, p. 133-139, 2010.
- CAPLAN, A. et al. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review, Infectious complications and vaccination recommendations. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 02, p. 191-198, 2017.
- CHATTERJEE, A. M. et al. A. Subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with early rheumatoid arthritis as evidenced by measurement of carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilatation: an observational study. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 41, n. 05, p. 669-675, 2012.
- COBRA, J. F. et al. Simultaneous evaluation of *in vivo* glucocorticoid sensitivity and expression of glucocorticoid receptor alpha-isoform in rheumatoid arthritis patients. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 01, p. 24-30, 2009.
- CONRADO, D. J. et al. Predicting the probability of successful efficacy of a dissociated agonist of the glucocorticoid receptor from dose-response analysis. **Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics**, v. 43, n. 03, p. 325-341, 2016.
- COSTA, J. O. et al. Infliximabe, metotrexato e sua combinação no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 02, p. 146-158, 2015.
- CUTOLO, M. et al. Modified-release prednisone for polymyalgia rheumatica: a multicentre, randomised, active-controlled, double-blind, parallel-group study. **Rheumatic and Musculoskeletal Diseases**, v. 03, n. 01, p. 1-6, 2017.
- DIXON, W. G. et al. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 01, p. 956-960, 2011.
- DONATTI, V. H. K. et al. Os glicocorticoides e seus efeitos no crescimento e na mineralização óssea. **Journal of Pediatrics**, v. 87, n. 01, p. 4-12, 2011.

- ESMAEILI, M. et al. Nursing students' expectations regarding effective clinical education: a qualitative study. **International Journal of Nursing Practice**, v. 20, n. 05, p. 460-467, 2014.
- FERREIRA, G. N. et al. Differential regulation of glyceroneogenesis by glucocorticoids in epididymal and retroperitoneal white adipose tissue from rats. **Endocrine**, v. 57, n. 02, p. 287-297, 2017.
- FREITAS, J. J. G. et al. Resposta hepática à suplementação alimentar em rãs-touro sob condição de estresse. **Boletim do Instituto de Pesca**, v. 40, n. 02, p. 261-269, 2018.
- GOELDNER, I. et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 05, p. 495-503, 2011.
- GOES, M. C. V. D. et al. Patient and rheumatologist perspectives on glucocorticoids: an exercise to improve the implementation of the European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 06, p. 1015-1021, 2010.
- GOMES, R. K. S. et al. Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil: a descriptive and temporal trend analysis from 1996 to 2009. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, n. 03, p. 204-209, 2017.
- GONZÁLEZ-JUANATEY, C.; LLORCA, J.; GONZÁLEZ-GAY, M. A. Correlation between endothelial function and carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients with long-standing disease. **Arthritis Research & Therapy**, v. 13, n. 03, p. 01-06, 2011.
- GOODWIN, J. E.; GELLER, D. S. Glucocorticoid-induced hypertension. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 07, p. 1059-1066, 2011.
- JENTZSCH, N. S. et al. Efeitos colaterais da corticoterapia prolongada no tratamento da asma. **Revista Interdisciplinar Ciências Médicas**, v. 03, n. 01, p. 37-41, 2019.
- LIN, S. et al. Osteoporose induzida por glicocorticoides em ratos em crescimento. **Calcified Tissue International**, v. 95, n. 04, p. 362-373, 2014.
- MACEDO, R. B. V.; KAKEHASI, A. M.; ANDRADE, M. V. M. IL33 na artrite reumatoide: potencial contribuição para a patogênese. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 05, p. 451-457, 2016.
- MARICIC, M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 37, n. 03, p. 415-431, 2011.

- MARTÍNEZ, B. B. et al. Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 31, n. 10, p. 645-649, 2016.
- MASHAD, A. M. et al. Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. **Jornal de Pediatria**, v. 93, n. 02, p. 142-147, 2017.
- MEDEIROS, A. C.; DANTAS FILHO, A. M. Resposta metabólica ao trauma. **Journal of Surgical and Clinical Research**, v. 08, n. 01, p. 56-76, 2017.
- METSELAAR, J. M. et al. Complete remission of experimental arthritis by joint targeting of glucocorticoids with long-circulating liposomes. **Arthritis & Rheumatology**, v. 48, n. 07, p. 2059-2066, 2015.
- MION, O. G. et al. Declaração de posicionamento da Academia Brasileira de Rinologia sobre o uso de anti-histamínicos, antileucotrienos e corticosteroides orais no tratamento de doenças inflamatórias nasossinusais. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 83, n. 02, p. 215-227, 2017.
- MOLINERO, V. A. et al. Osteoporosis treatment with biphosphonates: Approaches to care reality. **Atención Primaria**, v. 43, n. 02, p. 95-99, 2011.
- MORALES, D. V.; VALERIO, J. A. E.; GUAJARDO, A. C. A. Automated squeeze test (Gaenslen's manoeuvre) to identify patients with arthralgia suspicious for progression to RA: improving time delay to rheumatology consultation. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 10, p. e42-e42, 2017.
- MOTA, L. M. H. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 02, p. 152-174, 2012.
- MOTA, L. M. H. et al. R. C. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 02, p. 158-183, 2013.
- NAIR, S. C. et al. Determining the lowest optimally effective methotrexate dose for individual RA patients using their dose response relation in a tight control treatment approach. **PLoS One**, v. 11, n. 03, p. 01-10, 2016.
- NEVES, F. S. Dez regras práticas para a terapia com corticoides nas doenças inflamatórias em adultos. **Boletim do Curso de Medicina da UFSC**, v. 04, n. 11, p. 99-103, 2018.
- OZBAKIR, B. et al. Liposomal corticosteroids for the treatment of inflammatory disorders and cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 28, n. 190, p. 624-636, 2014.
- PAREDES, S.; ALVES, M. Abordagem e tratamento da hiperglicemia induzida por glicocorticoides. **Acta Medica Portuguesa**, v. 29, n. 09, p. 556-563, 2016.

- PEREIRA, I. A. et al. Single measurements of C-reactive protein and disease activity scores are not predictors of carotid atherosclerosis in rheumatoid arthritis patients. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 34, n. 01, p. 58-64, 2009.
- PI, H. et al. Abnormal glucose metabolism in rheumatoid arthritis. **BioMed Research International**, v. 2017, n. 01, p. 01-06, 2017.
- PINTO, S. S. Papel dos glicocorticóides no tratamento de neoplasias malignas. **Revista Científica UNIFAGOC-Saúde**, v. 04, n. 01, p. 40-46, 2020.
- RIZZOLI, R.; BIVER, E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent?. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 11, n. 02, p. 98-109, 2015.
- SAAG, K. G. et al. Trabecular bone score in patients with chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis treated with alendronate or teriparatide. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, n. 09, p. 2122-2128, 2016.
- SANTOS, P. C.; PEÑA, R. D. Genetics of rheumatoid arthritis: a new boost is needed in Latin American populations. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 56, n. 02, p. 171-177, 2016.
- SARINHO, E. S. C.; MELO, V. M. P. P. Doença óssea induzida pelos glicocorticoides: mecanismos e importância na prática pediátrica. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 35, n. 02, p. 207-215, 2017.
- SCHEINBERG, M.; GOLMIA, R.; ROLLO, C. O uso de agentes biológicos no tratamento de artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 72, n. 09, p. 403-413, 2015.
- SERRA, H. A.; ROGANOVICH, J. M.; RIZZO, L. F. L. Glucocorticoides: paradigma de medicina translacional. De lo molecular al uso clínico. **Medicina (Buenos Aires)**, v. 72, n. 02, p. 158-170, 2012.
- SILVA, G. M. et al. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, n. eAPE02321, p. 01-09, 2021.
- SKÁCELOVÁ, M. et al. Relationship between rheumatoid arthritis disease activity assessed with the US7 score and quality of life measured with questionnaires (HAQ, EQ-5D, WPAI). **Current Rheumatology Reviews**, v. 13, n. 03, p. 224-230, 2017.
- SKARE, T. L. et al. Infections and systemic lupus erythematosus Infecções e lúpus eritematoso sistêmico. **Einstein**, v. 14, n. 01, p. 47-51, 2016.
- SOARES, R. X. et al. Dor em neonatos: avaliações e intervenções farmacológicas e não-farmacológicas. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 18, n. 01, p. 128-134, 2019.
- SOUZA, M. C. D. et al. Glicocorticoides e osteoporose - artigo de revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 09, n. 01, p. 57-64, 2010.

- STREHL, C. et al. Glucocorticoid-targeted therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 26, n. 02, p. 187-195, 2017.
- TAKEUCHI, T. et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. Denosumab, cortical bone and bone erosion in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 75, n. 10, p. 983-990, 2016.
- TAVES, M. D.; GOMEZ-SANCHEZ, C. E.; SOMA, K. K. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: evidence for local synthesis, regulation, and function. **American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism**, v. 301, n. 01, p. 11-24, 2011.
- TIRAPEGUI, F.; DÍAZ, O.; SALDÍAS, F. Uso de corticoides sistémicos en pacientes adultos hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. **Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias**, v. 34, n. 04, p. 236-248, 2018.
- TOMASZEWSKA, M. P. et al. Markers of bone metabolism in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroids. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 840, n. 09, p. 21-28, 2015.
- TORRES, A. et al. Effect of corticosteroids on treatment failure among hospitalized patients with severe community-acquired pneumonia and high inflammatory response a randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 313, n. 07, p. 677-686, 2015.
- TORRES, R. C.; INSUELA, D. B. R.; CARVALHO, V. F. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. **Corpus et Scientia**, v. 08, n. 02, p. 36-51, 2012.
- VALE, B. N. et al. Indução da síndrome metabólica em ratos pelo tratamento agudo e crônico de dexametasona. **Revista Cereus**, v. 08, n. 01, p. 02-16, 2016.
- VAN ASSEN, S. et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 03, p. 414-422, 2011.
- VERGLES, M. J. et al. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease? **Rheumatology International**, v. 33, n. 05, p. 1185-1192, 2013.