



USO DOS CORTICOSTERÓIDES EM REUMATOLOGIA AMBULATÓRIA

Margarida Alexandre

Paulo Reis

Armando Malcata

Armando Porto

Serviço de Medicina III e Reumatologia
Hospitais da Universidade de Coimbra

RESUMO

Os corticosteróides são dos fármacos que mais revolucionaram a medicina moderna. Após a euforia inicial, decorrente dos seus potentes efeitos imunossuppressores e anti-inflamatórios, a sua utilização tornou-se progressivamente mais criteriosa em face dos efeitos adversos que também se lhes associam. Actualmente, mantêm um lugar de destaque na terapêutica de um grande número de doenças reumáticas, incluindo desde patologias sistémicas às localizadas. Faz-se uma revisão dos seus mecanismos de acção, cuidados e normas de prescrição a adoptar, com particular atenção aos objectivos terapêuticos pretendidos, à descrição dos efeitos adversos, sua prevenção e tratamento.

Palavras-chave: Corticosteróides; Doenças reumáticas; Medicina geral e familiar.

ABSTRACT

Glucocorticoids are among the drugs with a higher impact in modern medicine. Following an initial enthusiasm, related to their potent anti-inflammatory and immunosuppressive effects, their use become more restricted due to the recognition of the associated side-effects. At present, they retain an important role in the treatment of a large variety of rheumatic conditions, ranging from local to systemic diseases. In this paper we present a review of their mechanisms of action, criteria and norms for prescription, with special emphasis on treatment objectives, description of side-effects and their prevention and treatment.

Key-words: Glucocorticoids; Rheumatic diseases; Family medicine.

USO DOS CORTICOSTERÓIDES EM REUMATOLOGIA AMBULATÓRIA

Margarida Alexandre* Paulo Reis**
Armando Malcata*** Armando Porto****

Desde que, em 1949, Hench e colaboradores descobriram os efeitos benéficos da hormona 17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona (o composto E) e da ACTH no tratamento da febre reumática e da artrite reumatóide, que a cortisona e os seus derivados têm sido dos fármacos mais utilizados no tratamento das doenças reumáticas^{1,2}. No entanto, a euforia inicial na sua utilização foi rapidamente substituída por um emprego cada vez mais cauteloso, condicionado pelo crescente conhecimento dos potenciais efeitos adversos que podem ocasionar e que são inerentes às suas acções farmacológicas. Este facto, e a consequente procura em limitar a iatrogenia associada ao uso dos corticosteróides (CTS), tem levado ao desenvolvimento de derivados semi-sintéticos, que procuram manter a potência de acção, mas com efeitos adversos menos frequentes e menos graves.

Corticóides fisiológicos e semi-sintéticos

O córtex suprarrenal sintetiza várias moléculas esteróides, mas só os glucocorticóides, mineralocorticóides e androgéneos têm actividade biológica. Destes, são os primeiros aqueles que têm interesse na prática clínica em Reumatologia. Os esteróides usados na nossa praxis são esteróides sintéticos com um núcleo de base de 21 átomos de carbono, dispostos em quatro anéis (figura 1).

O deflazacort, CTS recentemente introduzido

na prática clínica, resulta da introdução do anel oxazolíno na posição C16-C17 da prednisona. Esta modificação estrutural provoca alterações funcionais da molécula, que se traduzem na vantagem de anular os efeitos mineralocorticóides e reduzir os efeitos diabetogénicos e osteopenizantes, que são comuns aos outros esteróides sintéticos³.

Fisiologicamente, a secreção de cortisol faz-se segundo um ciclo endógeno circadiano resultante dos padrões de secreção da ACTH. Esquematicamente, este perfil cíclico resulta num valor de cortisol plasmático, que atinge o seu mínimo pouco tempo depois de se ter iniciado o sono e que aumenta gradualmente até atingir os valores máximos pouco tempo depois do despertar, cerca das 8 horas da manhã. Desde este nível máximo, o valor de cortisol sérico vai diminuindo até voltar a atingir o valor mínimo no final do dia^{1,3}.

A secreção de ACTH é regulada por um mecanismo de retroalimentação negativa, dependente da secreção de CRH, cortisol sérico, *stress* e também dos ciclos sono-vigília. Além destas influências fisiológicas, também as citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α) aumentam a secreção de ACTH e CTS, estimulando a secreção de CRH^{3,4,5}.

Efeitos da corticoterapia

Os principais efeitos atribuídos aos CTS que são relevantes para justificar o seu uso no tratamento das doenças reumáticas são:

- 1) Anti-inflamatório e anti-alérgico
- 2) Imunossupressor

1) Efeito anti-inflamatório e anti-alérgico^{1,3,6}:

Os CTS inibem a resposta inflamatória, independentemente do tipo de agente causal e têm também um efeito anti-alérgico. Esquematicamente,

* Interna de Reumatologia do Serviço de Medicina III/ Reumatologia dos HUC

** Assistente Hospitalar de Reumatologia do Serviço de Medicina III/ Reumatologia dos HUC

*** Assistente Graduado de Reumatologia dos HUC. Responsável do Sector de Reumatologia do Serviço de Medicina III/Reumatologia dos HUC.

**** Director do Serviço de Medicina III/ Reumatologia dos HUC.

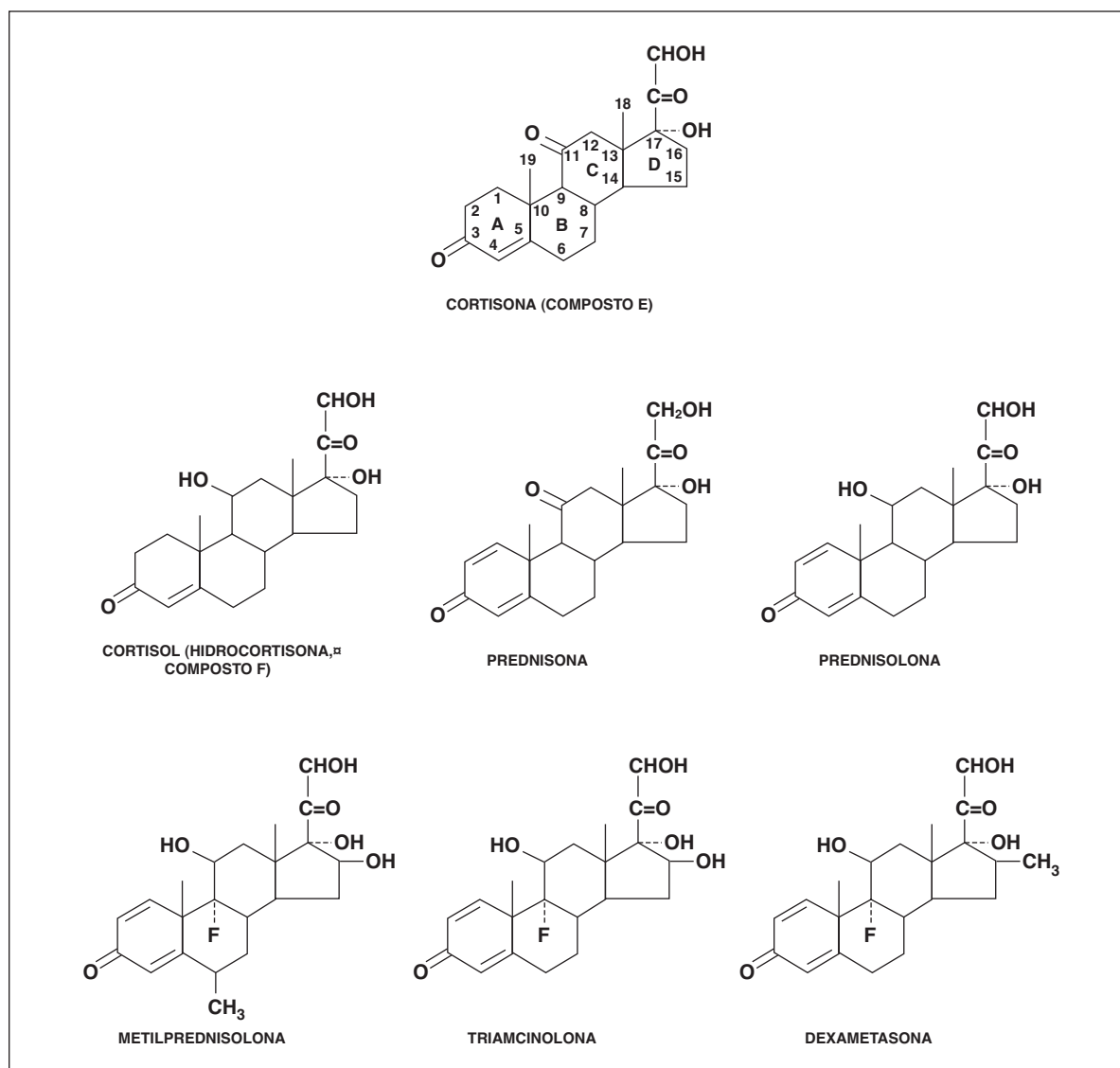


Figura 1. Estrutura de alguns CTS naturais e sintéticos.

(Adaptado de George E e Kirwan JR: *Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis* –Baillière's Clin Rheumatol 4:621, 1990).

os CTS exercem as suas acções pelos seguintes mecanismos:

A nível celular:

Como substâncias lipofílicas que são, atravessam livremente a membrana celular, ligando-se no citoplasma ao seu receptor específico (isoforma). Após alteração da conformação do receptor, o complexo CTS – receptor migra para o núcleo, onde se vai ligar a sequências específicas do DNA, modulando, desta forma, a expressão genética^{1,6}. Particular interesse na mediação dos seus efeitos anti-inflamatórios tem a estimulação dos genes

que regulam a síntese de lipocortinas (macro-cortina, lipomodulina, renocortina). Estas são proteínas presentes no estado normal na maior parte das células e exercem o seu efeito anti-inflamatório por inibição da fosfolipase A2, condicionando redução da produção de prostaglandinas e leucotrienos. Para além destes, também têm efeitos pós-transcripcionais^{1,6,7}.

Recentemente foi descrita uma Hipótese Modular para a acção dos CTS, que sugere que em doses baixas exercem os seus efeitos, como atrás foi descrito, a nível do genoma, iniciando-se ao

fim de cerca de 30 minutos após a administração; à medida que a dose aumenta existe maior ocupação dos receptores dos CTS, de que resulta um incremento quantitativo dos seus efeitos, existindo ainda um mecanismo de acção adicional, não genómico; com doses mais elevadas predominam as interacções físico-químicas a nível da membrana celular, com início ao fim de poucos segundos após a administração (Quadro I)²;

A nível tecidual, os efeitos celulares acima descritos têm a sua tradução, já que os CTS:

1. Diminuem a vasodilatação e a permeabilidade vascular (fases precoces da inflamação);
2. Baixam o afluxo de neutrófilos, por redução da quimiotaxia (em doses elevadas) e diminuem a sua capacidade fagocítica;
3. Têm efeito estabilizador das membranas dos lisosomas, dos polimorfonucleares e macrófagos, impedindo a libertação das enzimas neles contidas;
4. Diminuem o número e migração dos eosinófilos;
5. Inibem os mediadores químicos da inflamação (diminuem a produção de prostaglandinas e leucotrienos, do activador tecidual do plasminogénio e a libertação de histamina);
6. Baixam a actividade e o número dos monócitos/macrófagos;
7. Baixam a produção de citocinas (IL-1 e IL-2);
8. Diminuem o número de linfócitos circulantes (sobretudo linfócitos T «helper»);
9. Diminuem a síntese de imunoglobulinas (em doses elevadas);
10. Inibem o factor de necrose tumoral e o factor activador de plaquetas;
11. Na fase terminal do processo inflamatório afectam a proliferação dos fibroblastos e a síntese do colagénio e mucopolissacáridos.

2) Efeito imunossupressor^{1,3,6,8}:

A imunossupressão é obtida por interferência com a função dos linfócitos:

1. Baixam o número de linfócitos circulantes, sobretudo os linfócitos T «helper»;
2. Diminuem as reacções de hipersensibilidade retardada;
3. Inibem o factor de necrose tumoral e o factor activador de plaquetas;
4. Diminuem a síntese de imunoglobulinas, em doses elevadas;
5. Inibem a expressão do receptor para a porção Fc das imunoglobulinas, presente na superfície de muitas células;
6. Têm escasso efeito sobre as células «natural-killer» e não têm efeito sobre os anticorpos citotóxicos.

Quando administrados a indivíduos normais, aumentam o número de neutrófilos circulantes e diminuem os linfócitos periféricos, os eosinófilos e monócitos. Estas alterações são máximas em 4-6 horas, normalizando em 24 horas. A neutrofilia resulta de um acréscimo da libertação de células imaturas da medula óssea, aumento da semi-vida em circulação e da redução da marginação dos neutrófilos. A linfopenia parece reflectir apenas o aumento da migração dos linfócitos para os tecidos, não resultando de linfólise, como se pensava. Do mesmo modo, a monocitopenia e eosinopenia reflectem muito provavelmente a redistribuição destas células para o interior dos tecidos.

3) Outros efeitos

Os CTS possuem também efeitos sobre o metabolismo glucídico, lipídico, proteico e ósseo (Quadro II)^{1,3}. Estas consequências não são geralmente aquelas que se procuram com a utilização dos CTS no âmbito do tratamento das doenças

reumáticas, mas é fundamental conhecê-las, já que condicionam o seu uso. Na verdade, são estas acções que explicam a maior parte dos efeitos adversos que são conhecidos.

Efeitos adversos da corticoterapia

Como resultado da sua potência e da sua capacidade de interferir com múltiplos processos meta-

Quadro I. Teoria Modular: relação dose-efeito dos CTS

Módulos	1	2	3
Prednisona (moles/l)	$>10^{-12}$	$>10^{-9}$	$>10^{-4}$
Acção	G	ANG, mediada por receptor	ANG, físico-química
Início acção	½ hora	minutos/segundos	segundos

(Adaptado de Buttgeriet F e col: A New Hypothesis of Modular Glucocorticoid Actions – Arthritis Rheum 1998; 41(5): 761-767).

(G-acção genómica; ANG-efeito adicional não genómico).

Quadro II. Efeitos metabólicos dos CTS**Metabolismo glucídico:**

- Insulino-resistência hepática e periférica
- Diminuição da utilização periférica de glicose
- Aumento da secreção de glucagon
- Acréscimo da neoglicogénese hepática
- Hiperglicemia

Metabolismo proteico:

- Aumento do catabolismo proteico
- Balanço nitrogenado negativo
- Osteoporose (inibição da formação óssea e aumento da reabsorção)

Metabolismo lipídico:

- Aumento da lipólise e inibição da lipogénese
- Redistribuição da gordura corporal

Metabolismo do cálcio:

- Inibição da absorção intestinal de cálcio
- Aumento da sua excreção renal
- Hiperparatiroidismo secundário

bólicos e imunológicos, os CTS associam-se a uma grande diversidade de efeitos adversos (Quadro III).

O que devemos saber antes de usar corticóides

Após administração oral são absorvidos a nível do jejuno, atingindo o pico plasmático em 1-2 horas. Ligam-se fortemente e de forma reversível à transcortina (80-90%); do restante, (10-15%) ligam-se maioritariamente à albumina. Só uma pequena percentagem, que é a porção activa, permanece livre^{1,10}.

Características dos CTS que devemos conhecer antes de os prescrevermos^{1,6}:

- 1) Existem variações circadianas fisiológicas: o pico de libertação do cortisol endógeno ocorre de manhã, por volta das 8 horas, e o valor mínimo atinge-se no final do dia;
- 2) Duplicar a dose de prednisolona não equivale a obter uma duplicação do efeito;
- 3) A via de administração condiciona a absorção;

4) A distribuição depende da ligação às proteínas plasmáticas (albumina, transcortina e alfa-2 globulina), que é variável com o produto e modificada por diversas patologias;

5) Os CTS de síntese são eliminados sobretudo por via urinária;

6) Nas crianças, a semi-vida plasmática é inferior, por virtude de uma maior indução enzimática;

7) Variações patológicas:

Hipoalbuminémia: aumento dos efeitos adversos, por aumento da fracção livre;

Hepatopatias: doentes com cirrose hepática têm diminuição da conversão da prednisona em prednisolona;

Colopatias: pode ocorrer diminuição do pico plasmático;

Doenças renais: em doentes com síndrome nefrótica, aumenta a fracção livre da prednisolona e também aumenta a eliminação renal;

Doenças da tiróide: no hipertiroidismo a eliminação da fracção livre da prednisolona é maior e a biodisponibilidade da prednisolona, após toma oral da prednisona, é menor; doentes com hipertiroidismo necessitam de doses superiores de CTS;

Obesidade: não há aumento da capacidade de eliminação paralelamente ao aumento do peso corporal;

8) Interações medicamentosas

A fenitoína, o fenobarbital e a rifampicina podem diminuir a eficácia dos CTS, por indução enzimática;

Os antiácidos diminuem a absorção intestinal dos CTS, pelo que deverão ser administrados cerca de uma hora depois dos primeiros;

Os estroprogestativos reduzem em cerca de 30% a eliminação dos CTS;

Os CTS aumentam a eliminação da isoniazida;

A prednisona associada à ciclofosfamida conduz, no início do tratamento, a uma inibição da biotransformação da ciclofosfamida; após cerca de 12 dias de tratamento assiste-se ao efeito inverso;

Aumento da eliminação dos salicilatos, com risco de intoxicação por estes, após suspensão dos CTS, se não se corrigir a dose daqueles.

9) Ligação às proteínas plasmáticas: dos análogos semi-sintéticos só a prednisona se liga parcialmente à transcortina. Os CTS semi-sintéticos estão na globalidade menos extensamente liga-

Quadro III. Efeitos adversos da corticoterapia^{1,3,9}**Dermatológicos:**

Acne, hirsutismo, fragilidade capilar e equimoses, estrias cutâneas violáceas, atraso da cicatrização de feridas.

Músculo-esqueléticos:

Miopatia, osteoporose, necrose asséptica do osso e rupturas tendinosas

Metabólicos e endocrinológicos:

Supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, impotência, amenorreia, atraso de crescimento, síndrome de Cushing, diminuição da tolerância à glicose, diabetes mellitus, aumento de peso, hiperlipidemia, balanço nitrogenado negativo, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário, hipocaliemia, retenção de sódio, alcalose metabólica e insuficiência suprarrenal secundária.

Oculares:

Catarata subcapsular posterior, glaucoma e exoftalmia.

Neuropsiquiátricos:

Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral), convulsões, alterações do humor e da personalidade, labilidade emocional e psicose.

Gastrointestinais:

Úlcera péptica (frequentemente gástrica), pancreatite, perfuração intestinal e hemorragia digestiva.

Cardiovasculares:

Hipertensão arterial, insuficiência cardíaca em doentes predispostos, alcalose hipocalémica, aceleração da aterosclerose.

Gerais:

Maior susceptibilidade para desenvolver infecções, diminuição das respostas inflamatórias.

depende de diferentes factores, nomeadamente: dose, duração da terapêutica, forma e horário de prescrição e duração do efeito do CTS utilizado. Para avaliar a função das suprarrenais suspendem-se os CTS por um período de 24 horas e administram-se, posteriormente, 250 µg de ACTH em bólus e.v. ou i.m., fazendo-se o doseamento do cortisol sérico nos minutos 0 e 60. Considera-se normal quando o cortisol aos 60 minutos é superior a 18 µg/dl ou se aumentar mais do que 11 µg em relação ao valor basal ou se houver uma duplicação do valor no 2º doseamento¹¹.

A eficácia e a tolerância dos CTS dependem de qual o CTS utilizado, da sua absorção, dos níveis das proteínas plasmáticas e são ainda influenciados pelas funções renal e hepática e pelas interacções medicamentosas.

Normas práticas de prescrição**1) Indicações da corticoterapia na prática clínica em Reumatologia**

As principais indicações da corticoterapia em Reumatologia incluem:

Doenças difusas do tecido conjuntivo (LES, vasculite ou polimiosite) – preconiza-se a utilização de doses elevadas de prednisona (1-2 mg/Kg/dia) ou equivalente, em período de exacerbação clínica, não devendo manter-se esses níveis por mais de 2-3 meses. Na terapêutica de manutenção a dose de CTS deve ser igual ou inferior a 15 mg/dia e, eventualmente, associada a terapêutica imunomoduladora. Naturalmente a dose de CTS prescrito depende do envolvimento de órgão-alvo e deve ser adaptada a cada situação

dos à albumina, motivo pelo qual difundem de forma mais importante para o interior das células;

10) A potência relativa dos CTS depende da sua estrutura química; é fundamental o seu conhecimento para uma selecção racional de qual usar (Quadro IV);

11) Doses de CTS superiores à produção basal de cortisol induzem supressão da actividade das células hipofisárias e atrofia suprarrenal secundária, com diminuição da resposta dos CTS ao stress e insuficiência suprarrenal em caso de suspensão rápida. A normalização do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

Quadro IV. Comparação entre os diferentes CTS semi-sintéticos^{1,3,12}

Nome	Efeito AI	Equivalência (mg)	Efeito M	$\frac{1}{2}$ P(h)	$\frac{1}{2}$ B(h)
Cortisol	1	25	1	1,5-2	8-12
Cortisona	0,8	20	0,8	1,5-2	8-12
Prednisona	4	5	0,8	2-3	12-36
Prednisolona	4	5	0,8	2-3	12-36
Triancinolona	5	4	0	2,5-4	12-36
Metilprednisolona	5	4	0,5	2,5-4	12-36
Deflazacort	6	7,5	0,5	2-3	12-36
Betametasona	25	0,75	0	3,5-5	36-54
Dexametasona	30	0,6	0	3,5-5	36-54

Efeito AI - efeito anti-inflamatório relativo; **Efeito M** - efeito mineralocorticoide; $\frac{1}{2}$ P - tempo de semi-vida plasmática: tempo ao fim do qual a concentração se reduz a metade; $\frac{1}{2}$ B - tempo de semi-vida biológica: duração da inibição do eixo hipotálamo – hipófise – suprarrenal

clínica.

Polimialgia reumática – a corticoterapia é o meio mais adequado de controlar a doença: iniciar o tratamento com 10 mg/dia de prednisona; com esta dose cerca de 2/3 dos doentes têm alívio sintomático, mas 12 a 30% dos doentes requerem doses que podem ir até 20 mg/dia. Com esta abordagem geralmente obtém-se uma melhoria espectacular das queixas em 48-72 horas. Mantém-se a dose durante cerca de 4 semanas, reduzindo-a, na generalidade dos casos, até à supressão, em 9 a 12 meses. Com a redução da dose pode verificar-se um recrudesimento dos sintomas, que podem melhorar com a adição de AINEs¹³.

Artrite reumatóide – os CTS têm a capacidade de diminuir de forma rápida os sinais e sintomas da inflamação, sendo estes efeitos evidenciados por um grande número de estudos¹² e confirmados pela prática clínica. Um trabalho recente de Neeck e col.¹⁴ dá-nos conta de que, após a administração oral de 20 mg de prednisolona, os valores séricos de IL-6 e da PCR têm diminuição muito rápida, que se mantém significativa ao fim de 4 horas. A utilização dos CTS na A. R. torna-se controversa quando nos referimos à sua eventual capacidade modificadora da evolução da doença. Os resultados dos estudos de que dispomos na literatura são controversos¹⁵. Enquanto que alguns autores sugerem que doses baixas de CTS inibem significativamente a progressão das erosões nos primeiros anos de doença^{16,17,18}, outros defendem uma opinião contrária¹⁹. Existe, no entanto, evidência crescente de que baixas doses de CTS (5-10 mg/dia de prednisona ou equivalente) têm

efeito benéfico na lentificação do aparecimento de erosões¹⁴.

Gota – pontualmente; em particular nas situações em que há compromisso das funções hepática e renal; o risco de agravamento clínico com a suspensão da corticoterapia é grande, particularmente quando a redução da dose se faz de forma rápida.

Patologia peri e intra-articular – a introdução directa de um CTS numa estrutura articular ou peri-articular tem por objectivo colocar no local da inflamação uma grande concentração do fármaco, com potentes efeitos anti-inflamatórios, com vista a conseguir um efeito terapêutico máximo, procurando um menor número de efeitos sistémicos. A maior parte dos estudos conclui pela eficácia desta abordagem terapêutica, mas é reconhecido que o resultado final depende da selecção do produto a utilizar, da patologia subjacente e da capacidade técnica do médico que a realiza.

Globalmente nas situações em que esteja contra-indicada a utilização de AINEs, como forma de controlo da inflamação e ainda, por vezes, em doses baixas, nas espondilartropatias seronegativas e artrite psoriática.

2) Antes de iniciar um CTS:

- Ter um diagnóstico seguro da doença a tratar.
- Antever a duração do tratamento e as doses a utilizar, para optimizar a escolha do CTS.
- Excluir patologias que contra-indiquem a sua utilização.
- Considerar com particular atenção doentes

com antecedentes de úlcera péptica, gastrite ou esofagite, diminuição da tolerância à glicose ou antecedentes de diabetes gestacional, osteoporose, psicose e, ainda, os doentes com HTA ou doença cardiovascular.

3) Esquemas e vias de administração²⁰:

a) Preferir os CTS de semi-vida curta ou média, que produzem menor frenagem do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.

b) Privilegiar a administração por via oral, em toma única matinal ou em dias alternados.

c) Por via intramuscular os CTS, nas apresentações *depot*, têm uma biodisponibilidade variável e imprevisível.

d) A administração por via parentérica, sob a forma de «pulsos», usa-se em situações clínicas graves, com compromisso vital ou com envolvimento de órgão *major*, em caso de falência de outras terapêuticas; deve ser reservada para terapêutica hospitalar. Associa-se com frequência a sintomas transitórios, de pouca gravidade, como «*flushing*» facial, cefaleias, artralguas/artrite, gosto metálico. São complicações mais graves, mas também mais raras: disritmia ventricular e morte súbita, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, hipo/hipertensão, hipocaliemia, infecção grave, hiperglicemia, pancreatite, hemorragia gastro-intestinal, perfuração intestinal e alterações neuropsiquiátricas transitórias (psicose aguda, convulsões, euforia e insónias, hemiplegia)^{1,21}. Estas últimas têm sido associadas a perfusões de curta duração, inferiores a 30 minutos, que condicionam alterações bruscas do equilíbrio hidro-electrolítico e em doentes a tomar diuréticos espoliadores de potássio. Uma das complicações tardias descrita em associação à corticoterapia em pulsos é a necrose asséptica do osso¹.

e) Usar a via intra-articular em caso de mono ou oligoartrite, após exclusão de contra-indicações. A administração intra-articular e a nível dos tecidos moles resolve localmente a inflamação, devendo ser realizada por médico experiente. São complicações possíveis: artrite infecciosa, sinovite química, ruptura tendinosa, atrofia cutânea e lesão da cartilagem.

4) Prescrição de curta duração (5 a 10 dias):

a) Usar um CTS com semi-vida biológica curta, por via oral, em toma única matinal;

b) Adaptar a posologia em função do peso.

5) Prescrição de longa duração:

a) A administração deve ser oral, de toma única, ao pequeno-almoço. Em caso de doença grave pode ser necessário proceder ao fraccionamento das doses em várias tomas diárias.

b) Introduzir, desde o início, terapêutica de prevenção da osteoporose, devendo ser realizada densitometria óssea prévia.

c) Quando se iniciam doses elevadas, deve proceder-se, sempre que possível, à sua redução, até à dose mínima eficaz, em poucas semanas.

6) Redução dos CTS após terapêutica prolongada:

– Substituir um CTS de duração de acção prolongada por um de curta duração de acção, em doses equivalentes.

– Reduzir progressivamente as doses até ao mínimo eficaz, que habitualmente varia de 0,1-0,3 mg/Kg/dia de prednisolona ou equivalente, suspendendo primeiro a toma da noite e depois a toma do almoço. Realizar reduções de 10 mg cada 7-10 dias, quando a dose de CTS for superior a 40 mg/dia. Doses entre 20 e 40 mg/dia: a redução deve ser de 5 mg/semana²². Abaixo deste valor a redução deve ser muito mais lenta: 2,5-5 mg/cada 2 a 4 semanas, até eventual suspensão¹. Se a dose é inferior a 10 mg/dia aconselha-se uma redução de 1 mg/mês, até eventual suspensão¹. Como regra geral, a descida é tanto mais lenta quanto menor a dose que se está a utilizar.

– Administração em dias alternados (com duplicação da dose no dia em que se administra), podendo proceder-se à prescrição de AINE no dia da não toma; tem a vantagem de produzir menor frenagem do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, menor atraso de crescimento, menor risco de infecção e de desenvolvimento de aspecto cushingóide¹; contudo, não diminui o risco de osteoporose ou de catarata.

– Se durante a redução da corticoterapia houver uma reactivação da doença deve-se voltar logo à dose anteriormente utilizada.

– Situações de *stress* físico ou emocional num doente cronicamente medicado com CTS podem justificar um aumento da dose dos mesmos.

– Cobertura peri-operatória^{1,23}: em doentes que tomam CTS de forma regular e que têm de ser submetidos a cirurgia é necessário prevenir a insuficiência supra-renal; como referido, a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal pode ser apreciada pela determinação do cortisol sérico após administração de 250 µg de ACTH:

Dia da cirurgia: sugere-se a administração de 100 mg de hidrocortisona no momento da indução anestésica, dose semelhante durante ao acto operatório, seguida da administração de 100 mg de hidrocortisona cada 8 horas, durante 24 horas;

2º dia: 50 mg de hidrocortisona e.v. 8/8 horas;

3º dia: dose única de 100 mg de hidrocortisona e.v. A partir do 4º dia o doente retoma o CTS na dose e horário habituais.

7) Corticoterapia e diabetes⁶:

A corticoterapia em diabéticos obriga a um aumento da dose dos antidiabéticos orais ou à utilização transitória da insulina e a vigilância clínica e laboratorial reforçadas.

8) Corticoterapia e gravidez⁶:

Bem tolerados durante a gravidez. A placenta converte a prednisolona em prednisona; as duas podem ser administradas, já que não passam a barreira placentar. A dexametasona atravessa completamente a placenta, pelo que não deve ser utilizada, a não ser quando se pretende obter efeito sobre o feto.

9) Corticoterapia e aleitamento⁶:

Em doses equivalentes a 20-40 mg de prednisolona/dia a amamentação não está contra-indicada; as concentrações de prednisona e prednisolona no leite materno são geralmente inferiores a 10% das concentrações sanguíneas maternas.

10) Corticoterapia na 3ª idade¹:

É importante rever as funções hepática e renal antes da prescrição de CTS, uma vez que alterações daquelas conduzem a níveis superiores de prednisolona livre em circulação.

11) Contra-indicações da corticoterapia:

a) Contra-indicações absolutas⁶:

- Síndromes infecciosas, não controladas por terapêutica antibiótica adequada;
- Infecção por herpes *zoster* com manifestações oculares;
- Cirrose hepática com ascite;
- Hepatite viral aguda;
- Tuberculose evoluída;
- Estados psicóticos agudos.

b) Contra-indicações relativas⁶:

- HTA e doença cardiovascular;

- Diabetes *mellitus* tipo I e tipo II, podendo ser necessário proceder à introdução transitória de insulina, nos diabéticos tipo II;

- Antecedentes psiquiátricos familiares e pessoais, nomeadamente psicose cortisonica anterior;

- Infecções agudas por germens banais, do foro ORL ou respiratório, desde que se garanta adequada cobertura antibiótica;

- Úlcera gástrica ou duodenal/gastrite, devendo ser feita terapêutica concomitante anti-ulcerosa.

- Uso de DIU.

Antes e durante a administração de CTS é importante vigiar o ionograma sérico.

Efeitos adversos dos CTS, sua prevenção e tratamento:

1) Inibição suprarrenal

- Usar a dose mínima eficaz, em toma única matinal ou em dias alternados.

2) Hiper corticismo iatrogénico

- usar dose média diária < 10 mg/dia; privilegiar a administração em dias alternados.

3) Osteoporose (maior perda de massa óssea nos primeiros 6-12 meses: pode atingir 10-40% do osso trabecular)^{24,25,26,27,28,29}

- Usar a dose mínima eficaz;
- Privilegiar o uso do deflazacort;
- Proceder à administração de suplementos de cálcio (1,5 gr/dia) e controlar a hipercalcúria, o que pode obrigar à utilização de diuréticos tiazídicos, se o cálcio urinário for superior a 4 mg/kg/dia;
- Restringir a ingestão de sódio, a fim de aumentar a absorção intestinal de cálcio; administrar suplementos de vitamina D (400-800 U/dia);
- Uso de bifosfonatos: estudos com etidronato cíclico, pamidronato (30 mg endovenoso trimes-tral) e alendronato (10 mg/dia)³⁰, têm mostrado eficácia na prevenção da osteoporose;
- Uso da calcitonina (efeito benéfico em estudos de curta duração);
- Uso de terapêutica hormonal de substituição em mulheres pós-menopáusicas; anticoncepção oral em mulheres pré-menopáusicas oligomenorreicas;
- Terapêutica hormonal em homens com hipogonadismo (não consensual);
- Esteróides anabolizantes (pouco usados pelos

efeitos virilizantes);

- Incentivar a realização de exercício físico regular;
- Pesquisar e tratar outras causas concomitantes de osteoporose.

4) Diabetes mellitus

- dieta hipoglucídica;
- uso do deflazacort;
- prescrever insulina, se necessário.

5) Doença péptica

- uso de antiácidos e sucralfato.

6) Dislipidemia

- dieta hipolipídica e eventualmente recurso a hipolipemiantes.

7) Alterações psiquiátricas

- usar haloperidol ou clorpromazina.

8) Hipocaliemia

- uso de suplementos de potássio
- medidas dietéticas (encorajar ingestão de alimentos ricos em potássio).

9) Retenção salina

- restrição de sódio e uso de diuréticos.

10) Atraso de crescimento

- CTS em dias alternados; em toma única matinal; preferir deflazacort.

11) Prevenção e vigilância de infecções

Referências bibliográficas:

1. Stein CM, Pincus T : Glucocorticoids. In : Kelley, Harris, Ruddy, Sledge- Textbook of Rheumatology (fifth edition), 1997: 787-803.
2. Hench PS e col.: The reversibility of certain rheumatic and non-rheumatic conditions by the use of cortisone or of the pituitary adrenocorticotrophic hormone. *Ann Intern Med* 1952; 36: 1.
3. Dominguez JG, Martinez-Sanchez FG: Corticoides. In: Tratado Ibero-Americano de Reumatologia 1999; 172-177.
4. Cutolo, M.: The roles of steroid hormones in arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 597-601.
5. Cutolo, M.: Hypothalamus-pituitary-adrenocortical and gonadal axis in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 3-6.
6. Corticotherapie- Les clefs de la pratique. Laboratórios Houdé.
7. Buttgerit F, Wehling M, Burmester G-R.: A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5): 761-767.
8. Christiansen C, Krane SM: Advances in Corticosteroids-A Seminar-in-Print. Adis International Langhorne, 1993.
9. Denman AM: Antirheumatic drugs-Corticosteroids. In: Oxford Textbook of Rheumatology 1998 (second edition): 585-588.
10. Chosidow, O et al.: Pharmacocinetique clinique des corticoides. *Ann Med Interne (Suppl.2)* 145:19-20.
11. Cardoso A, Lopes Vaz A: Corticoterapia sistémica. In: Artrite Reumatóide 2000-pag.133-141. Edições Lidel
12. George E, Kirwan J: Corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis. *Baillière's Clin Rheumatol* 1990; 4 (2): 621- 647.
13. Brooks e col.: Diagnostic dilemmas in polymyalgia rheumatica. *Arch Intern Med* 1997; vol 157, Jan 27: 162-168.
14. Pereira da Silva JA e col: Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*, Nov 2000, 26(4): 859-880.
15. Pereira da Silva JA: Os Corticosteróides alteram o curso da doença?. *Boletim do CIAR*, 1997; VII (3):103-108.
16. West HF: Rheumatoid arthritis: the relevance of clinical knowledge to research activities. *Abstr World Med* 1967; 41: 401-417.
17. Million et col: Long term study of management of rheumatoid arthritis. *Lancet* 1984; 812-816.
18. Kirwan JR: The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med* 1995; 333:142-146.
19. Mc Dougall R e col.: Outcome in patients with rheumatoid arthritis receiving prednisone compared to matched controls. *J Rheumatol* 1994; 21: 1207-1213.
20. Cooper C, Kirwan JR: The risks of local and systemic corticosteroid administration. *Bailliere's Clin Rheum* 1990, Aug; 4(2): 305-332.
21. Garrett R et col: Complications of intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Arthritis Rheum* 1980; 23:677.
22. Wilder RL: Corticosteroids. In: Primer on the rheumatic diseases (edition 11), 1997: 427-431.
23. Mac Kenzie CR, Sharrock NE: Perioperative Medical Considerations in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1998 Feb; 24: 1-18
24. Viana de Queiroz M. In: Osteoporose. Lidel, edições técnicas, 1998.
25. Lukert BP: Glucocorticoid and drug- induced Osteoporosis. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism 1996 (third edition): 278-282.
26. Reid IR, Grey AB: Corticosteroid Osteoporosis. *Bailliere's Clin Rheum* 1993 Oct; 7 (3): 573-587.
27. Adachi JD e col.: Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Sem Arthritis Rheum* 2000, Feb; 29(4): 228-251.
28. Hochberg MC e col: Treatment of steroid-induced osteoporosis – ACR osteoporosis guidelines. *Arth Rheum* 1996, Nov; 39(11): 1791-1801.
29. Weisman MH: Corticosteroids in the treatment of rheumatologic diseases. *Cur Opin Rheum* 1995; 7: 183-190
30. Saag KG e col.: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New Engl J Rheum* 1998; 339(5): 292-299