



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

TAIRINE LOBO GURGEL

**GLICOCORTICOIDES E SUAS REPERCUSSÕES NO TRATAMENTO DA
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

CUITÉ - PB

2017

TAIRINE LOBO GURGEL

**GLICOCORTICOIDES E SUAS REPERCUSSÕES NO TRATAMENTO DA
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, Campus Cuité, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira.

CUITÉ – PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes - CRB 15 - 256

G979g

Gurgel, Tairine Lobo.

Glicocorticoides e suas repercussões no tratamento da artrite reumatoide: uma revisão integrativa. / Tairine Lobo Gurgel. - Cuité: CES, 2017.

53 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientador: Fernando de Sousa Oliveira.

1. Artrite reumatoide. 2. Glicocorticoides. 3. Efeitos colaterais. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 616.728.2

TAIRINE LOBO GURGEL

**GLICOCORTICOIDES E SUAS REPERCUSSÕES NO TRATAMENTO DA
ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Bacharelado em Farmácia da
Universidade Federal de Campina Grande,
Centro de Educação e Saúde, Campus Cuité,
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: 26 / 07 / 2017.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fernando de Sousa Oliveira
Orientador – UFCG

Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros
Examinadora – UFCG

Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes
Examinadora – UFCG

CUITÉ – PB
2017

*Dedico este trabalho aos meus pais,
Everardo Maia e Tereza Ivone, por
todo o incentivo, apoio e amor
incondicional e por não medirem
esforços para a concretização deste
sonho.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter iluminado toda minha trajetória, me dando fé e coragem para seguir em frente. Força, conhecimento e tranquilidade para concluir esse sonho.

Aos meus pais, Everardo José Maia Gurgel e Tereza Ivone Lobo Pinheiro Gurgel, exemplos de amor e honestidade, por estarem sempre ao meu lado e me apoiarem nos momentos mais difíceis, acreditando em mim desde sempre, incentivando e me ajudando de todas as formas. Por todas as vezes que abdicaram dos seus sonhos para realizar os meus. Obrigada por me amarem com toda minha imperfeição. A vocês devo a pessoa que me tornei, pelos ensinamentos repassados durante toda a vida. Sem vocês esse sonho não teria se concretizado. Obrigada por tudo!

Aos meus irmãos, Evelyne Gurgel e Everson Lobo, por todo o amor, amizade e cuidado e que mesmo distante me incentivaram, permanentemente, a lutar pelos meus ideais. Obrigada por sempre darem o apoio que eu necessito e por torcerem pelo meu sucesso desde o princípio. Vocês sem dúvidas são os melhores irmãos.

Presto minha gratidão também aos meus avós, Lobinho *In Memoriam* e Ivonete, Francinete *In Memoriam* e Mariri *In Memoriam*, que me ensinaram a entender o que é o amor, sempre me mostrando, de alguma forma, o verdadeiro significado da palavra “Família”.

Vocês sempre estarão em meu coração, amarei-os eternamente.

A toda minha família, tios, primos e padrinhos pelo carinho, atenção. Que torceram sempre pela minha vitória e sempre se fizeram presentes em minha vida.

A todos os meus amigos e amigas de sempre, aos novos que conquistei ao longo dessa jornada, que sempre estiveram presentes, pela confiança e por todo companheirismo. Em especial ao Condomínio das Flores, minha segunda família, que irei carregar para o resto da vida. Com vocês compartilhei as melhores risadas e recebi os melhores conselhos possíveis. Em especial a minha amiga Lucicarla Maria, por todo apoio e companheirismo ao longo da execução desse trabalho.

Ao meu orientador, professor Fernando Oliveira, pela sua sabedoria, por todos os seus ensinamentos, incentivos, paciência, compreensão, apoio ao longo deste trabalho e por muito contribuir para a conclusão do mesmo. Você é um exemplo de professor, orientador e sem sombra de dúvidas, AMIGO.

Agradeço também a professora Dr. Flávia Negromonte pelas considerações no pré-projeto, bem como a minha banca examinadora, Dr. Francinalva Medeiros e Dr. Maria Emília, pelas sugestões e por terem auxiliado no enriquecimento e finalização desse trabalho.

A todos os professores do curso de Farmácia da Universidade federal de Campina Grande – Campus Cuité, por contribuir com meu aprendizado e minha formação, por todos os conhecimentos compartilhados, sempre passando ensinamentos valiosos e importantes. E a todos os funcionários dos mais variados setores do Centro de Educação e Saúde.

Obrigada a vocês que compartilharam os prazeres e dificuldades desta caminhada, sou grata a cada um. Sem dúvidas, vou sentir saudades de todos os momentos maravilhosos vividos ao lado de vocês.

“Se o desejo de alcançar a meta estiver vigorosamente vivo dentro de nós, não nos faltarão forças para encontrar os meios de alcançá-la e traduzi-la em atos.”

Albert Einstein

RESUMO

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada por sinovite poliarticular crônica, simétrica e destrutiva. Os principais objetivos no tratamento de pacientes com a artrite reumatoide são: evitar ou controlar lesões articulares, prevenir a perda de função e diminuir a dor, melhorando assim a qualidade de vida do paciente. Os glicocorticoides por sua vez são utilizados nessa terapia porque reduzem eficientemente os sinais e sintomas da doença e exercem efeitos modificadores. Estão entre as drogas mais utilizadas em todo o mundo, porém seus excelentes efeitos terapêuticos são, frequentemente, acompanhados por graves e, algumas vezes, irreversíveis efeitos colaterais, ficando o seu uso limitado. Sendo assim, torna-se bastante relevante o estudo a respeito dessa temática, tendo por objetivo realizar uma revisão acerca do uso clínico dos glicocorticoides na artrite reumatoide e seus principais efeitos colaterais descritos na literatura. Este estudo trata-se de uma revisão integrativa, realizada em base dados eletrônicos e portais de busca de acesso livre e gratuito, publicados na faixa anual de 2007 a 2017, priorizando os mais recentes. Foram encontrados 148 artigos dos quais foram utilizado 122. Posteriormente, os artigos foram lidos, interpretados e analisados. O uso dos glicocorticoides na artrite reumatoide por sua vez tem gerado uma série de discussões. Vários estudos realizados nos últimos anos relatam que quando utilizados em altas doses e por um período de tempo longo causam uma diversidade de efeitos colaterais. Os principais efeitos adversos dos glicocorticoides na artrite reumatoide descritos na literatura são a osteoporose, eventos cardiovasculares, efeitos relacionados ao metabolismo e susceptibilidade à infecção. Com isso pôde-se concluir que o uso adequado de glicocorticoides de baixa dose e por um período de tempo apropriado tem o potencial de melhorar os resultados para pacientes com artrite reumatoide, diminuindo o surgimento desses efeitos e cabendo ao farmacêutico o aconselhamento e a orientação no início do tratamento quanto ao uso correto, racional e seguro destes medicamentos que se mostram bastante atrativos pelo consumidor pela sua ótima capacidade anti-inflamatória.

Palavras-chaves: Artrite reumatoide. Glicocorticoides. Efeitos colaterais

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a systemic inflammatory disease, characterized by chronic, symmetrical and destructive polyarticular synovitis. The main objectives in the treatment of patients with rheumatoid arthritis are: to prevent or control joint injuries, to prevent loss of function and to reduce pain, thus improving the patient's quality of life. Glucocorticoids in turn are used in this therapy because they efficiently reduce the signs and symptoms of the disease and exert modifying effects. They are among the most widely used drugs worldwide, but their excellent therapeutic effects are often accompanied by severe and sometimes irreversible side effects, and their use is limited. Therefore, the study about this subject becomes very relevant, aiming to review the clinical use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis and its main side effects described in the literature. This study is an integrative review, based on electronic data and free and open access search portals, published in the annual range from 2007 to 2017, prioritizing the most recent ones. We found 148 articles of which 122 were used. Subsequently, the articles were read, interpreted and analyzed. The use of glucocorticoids in rheumatoid arthritis has in turn generated a series of discussions. Several studies conducted in recent years report that when used in high doses and over a long period of time they cause a variety of side effects. The main adverse effects of glucocorticoids in rheumatoid arthritis described in the literature are osteoporosis, cardiovascular events, effects related to metabolism and susceptibility to infection. It has been concluded that the proper use of low dose glucocorticoids for an appropriate period of time has the potential to improve outcomes for patients with rheumatoid arthritis, decreasing the appearance of these effects and the pharmacist being advised and The correct, rational and safe use of these drugs, which are very attractive to the consumer because of their excellent anti-inflammatory capacity.

Key-words: Rheumatoid arthritis. Glucocorticoids. Side effects

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fatores relacionados à expressão clínica da artrite reumatoide.....	20
Figura 2 - Deformidades articulares irreversíveis decorrentes à AR (desvio ulnar, atrofia interóssea, pannus em metacarpofalangeanas) e acometimento articular.....	21
Figura 3 - Mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatogenia da Artrite Reumatoide....	22
Figura 4 - Fórmula estrutural da molécula do cortisol.....	26
Figura 5 - Mecanismo de ação dos glicocorticoides.....	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Abordagem terapêutica para pacientes que sejam tratados com corticoides por ≥ 3 meses.....	33
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características farmacológicas dos glicocorticoides utilizados na prática clínica.....	27
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACTH** – Hormônio adrecorticotrófico
- AINEs** – Anti - inflamatórios não - esteroidais
- Anti-CCP** - Antipeptídeo citrulinado cíclico
- AP – 1** – Proteína ativadora - 1
- AR** – Artrite reumatoide
- COX – 2** – Ciclo-oxigenase-2
- CRH** - Hormônio de libertação de corticotrofina
- DAGR** - Agonista dissociado do receptor de glicocorticoide
- DMO** – Densidade mineral óssea
- FR** – Fator reumatoide
- GBC** - Cortisol binding globulin
- GCR** – Receptor de glicocorticoides
- GCs** – Glicocorticoides
- HPA** – Hipotálamo pituitária-adrenal
- IFP** - Interfalangeas proximais
- IL-1** – Interleucina-1
- IL-6** – Interleucina-6
- MCF** - Metacarpofalangeas
- MMCDs** – Medicamento modificador do curso da doença
- MTF** – Metatarsofalangeas
- NF- κ B** – Fator nuclear kappa-B
- NO** – Óxido nítrico
- OPG** – Osteoprotegerina
- PED** - Lipossomas peguizados
- PGE 2** - Prostaglandinas
- RANK** – Receptor de ativação do fator nuclear kappa-B
- RANK L** – Ligante do receptor do fator nuclear kappa-B
- TNF-alfa** – Fator necrose tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral	16
2.2 Objetivos Específicos	16
3 METODOLOGIA	17
3.1 Critérios de inclusão	18
3.2 Critérios de exclusão	18
4 REFERENCIALTEÓRICO	19
4.1 Artrite Reumatóide	19
4.1.2 Conceito e Prevalência	19
4.1.3 Sinais e Sintomas	20
4.1.4 Patogenia Geral	21
4.1.5 Diagnóstico	22
4.1.6 Tratamento	23
4.2 Aspectos Gerais dos Glicocorticoides	24
4.2.1 Fisiologia Adrenal	25
4.2.2 Síntese	26
4.2.3 Parâmetros Farmacodinâmicos	27
4.3 Efeitos dos Glicocorticoides na Artrite Reumatoide	30
4.3.1 Osteoporose	30
4.3.2 Risco Cardiovascular	34
4.3.3 Efeitos Metabólicos (Carboidratos/ Lipídeos/ Proteínas)	36
4.3.4 Susceptibilidade à Infecções	37
4.4 Novas Estratégias Terapêuticas	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A dor crônica é uma das principais razões para as visitas aos serviços de emergência, bem como para consultas médicas gerais e especializadas. Tem um impacto significativo na qualidade de vida, levando a múltiplas instâncias de ausência do trabalho e tem um alto impacto nos custos de saúde (CORREA; DÍAZ; LOTERO, 2015).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) chamou o período 2000-2010 da "década do osso e da articulação" devido à crescente prevalência de doenças reumáticas. A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica, caracterizada por sinovite poliarticular crônica, simétrica e destrutiva. Além dos sintomas articulares, outros sistemas de órgãos também podem estar envolvidos. No Brasil, estima-se que a prevalência de AR varie de 0,2 a 1,0% da população mundial (GOMES et al., 2017; PI et al., 2017).

Embora a doença se desenvolva em qualquer idade, AR atinge as mulheres mais frequentemente do que os homens e é diagnosticado principalmente em idade 40-60 anos, embora o mecanismo pelo qual o gênero influencie a suscetibilidade à AR permanece obscuro (SANTOS; PEÑA, 2016).

Na AR, lesões articulares e incapacidade física são os principais eventos adversos associados consequentemente à redução da qualidade de vida, habilidades funcionais, capacidade de trabalho e mortalidade prematura (SMOLEN; HAN; HEIJDE, 2009; MACEDO; KAKEHASI; ANDRADE, 2016; SKÁCELOVÁ et al., 2017). Os principais objetivos no tratamento de pacientes com AR são para evitar ou controlar lesões articulares, prevenir a perda de função, diminuir a dor e a inflamação, melhorando assim a qualidade de vida do paciente (RIBAS et al., 2016).

Os glicocorticoides (GCs) são hormônios esteroides, sintetizados no córtex da glândula adrenal. Estão entre os medicamentos mais utilizados em todo o mundo e são eficientes no tratamento de inúmeras doenças inflamatórias e imunológicas. Há evidências provadas quanto a sua capacidade anti-inflamatória e de reduzir a progressão radiológica, particularmente se usados no início do tratamento (MORALES; VALERIO; GUAJARDO, 2017; PEREIRA et al., 2012; MARTÍNEZ et al., 2016).

Os GCs foram utilizados em pacientes de 29 anos com AR estabelecida, pela primeira vez em 1948, com um efeito impressionante (melhora sintomática imediato por um lado, mas com efeitos colaterais significativos, por outro), levando ao Prêmio Nobel de Medicina para Kendall, Reichstein e Hench em 1950. Essa aplicação terapêutica estimulou o

desenvolvimento de muitos esteroides sintéticos com atividade anti-inflamatória e imunossupressora (BIJLSMA; JACOBS; GOES, 2014).

Na AR estes fármacos são amplamente utilizados porque reduzem eficientemente os sinais e sintomas da doença e exercem efeitos modificadores. Porém seus excelentes efeitos terapêuticos são, frequentemente, acompanhados por graves e, algumas vezes, irreversíveis efeitos colaterais. Devido a esta natureza ambivalente destes fármacos, vários novos GCs ou ligantes dos receptores de GCs estão a ser desenvolvidos, visando melhorar o seu equilíbrio benefício-risco (STREHL et al., 2017).

Os principais efeitos adversos severos associados ao uso terapêutico dos GCs na AR são osteoporose, eventos cardiovasculares, susceptibilidade à infecções, efeitos metabólicos entre outros, que se correlacionam fortemente com a dose diária e cumulativa de GCs, ficando o seu uso, limitado (PEREIRA; CARVALHO; CANALIS, 2010; ROGLER, 2010).

Diante do exposto, torna-se bastante relevante o estudo sobre a temática proposta, visto que os GCs são medicamentos que mais está sendo prescritos no mundo inteiro e os seus efeitos na AR tem sido cada vez mais discutidos nas últimas décadas. Haja vista a magnitude das suas consequências no organismo, o tratamento com GCs exige um controle rigoroso. Deste modo é função dos profissionais da área da saúde, bem como do farmacêutico promover a assistência e assim garantir a qualidade e a eficácia desses medicamentos, orientar os pacientes quanto ao uso correto, aumentar sua adesão ao tratamento prescrito, visto que, a AR quando não tratada adequadamente aumenta a morbidade e consequentemente redução na qualidade de vida do paciente e incapacidade de desenvolver suas atividades rotineiras. Além disso, justifica-se a necessidade de elaboração de trabalhos a sistematizar o conteúdo abordado, possibilitando um maior conhecimento da problemática do consumo desses medicamentos em determinadas doenças para que eles sirvam como base para os próximos estudos clínicos e científicos e que poderão ser utilizados no planejamento de ações de controle da utilização inadequada dos mesmos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Apresentar uma revisão de literatura sobre o uso clínico dos GCs na AR e seus principais efeitos colaterais descritos na literatura.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão a respeito da AR;
- Revisar o modo de ação e eficiência dos GCs;
- Avaliar os efeitos e as condições de riscos causados pelos GCs na AR;
- Enfatizar a importância de enquadrar novas práticas para minimizar e prevenir os diversos efeitos descritos dos GCs na AR.

3 METODOLOGIA

A revisão da literatura visa demonstrar o estágio atual da contribuição acadêmica em torno de um determinado assunto. Ela proporciona uma visão abrangente de pesquisas e contribuições anteriores, conduzindo ao ponto necessário para investigações futuras e desenvolvimento de estudos posteriores. Ao final o seu resultado é apresentado como um texto que reúne e discute informações encontradas no corpo literário sobre o que foi pesquisado (SANTOS, 2012).

“Cada investigador analisa minuciosamente os trabalhos dos investigadores que o precederam e, só então, compreendido o testemunho que lhe foi confiado, parte equipado para a sua própria aventura” (CARDOSO; ALARCÃO; CELORICO, 2010).

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa da literatura onde a metodologia pode proporcionar uma pesquisa bem elaborada, de cunho científico preciso e com a maior clareza, possibilitando uma melhor identificação das lacunas, contribuindo assim para outros trabalhos e pesquisas como obtenção de artigos científicos, dissertações e teses que abordem a temática (SANTOS; FERREIRA; SILVA, 2015).

A revisão integrativa é a mais completa abordagem metodológica referente às revisões, onde permite a inclusão de estudos experimentais como também não experimentais para uma compreensão mais ampla do fenômeno analisado. Incorporar um vasto leque de propósitos: definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para a elaboração da revisão integrativa é necessário seguir seis etapas distintas, sendo elas a identificação do tema; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Foram selecionados artigos que subsidiam o estudo dos efeitos dos glicocorticoides como também aqueles que incluem a respeito da artrite reumatoide, de forma abrangente e clara. Foram acessados nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO*, *Biblioteca Virtual da Saúde* (BVS), *ScholarGoogle*, periódico CAPES e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, selecionando as melhores obras científicas disponíveis, analisando e discutindo. Os seguintes descritores (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados isolados ou em várias combinações: 1) Glicocorticoides; 2) Efeito glucocorticoide;

- 3) Hormônios da córtex suprarrenal; 4) Doenças autoimunes; 5) *Rheumatoid Arthritis*;
6) Inflamação; 7) Esteroides; 8) *Rheumatoid arthritis and glucocorticoid*.

3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. O material de estudo e de busca concerniu na base de dados eletrônicos de acesso privado, livre e gratuito. Para a seleção das fontes foram consideradas como critérios de inclusão as bibliografias de até 10 anos (2007-2017), porém pela importância de algumas obras foram incluídos artigos publicados em data anterior. Serão considerados também artigos que abordem a temática de forma clara, priorizando artigos mais recentes e inovadores.

3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Descartaram-se artigos e monografias com mais de 10 anos de publicação ou que não abordaram sobre a temática estudada, bem como os que não abordaram clareza científica ou não apresentaram periódicos confiáveis.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 ARTRITE REUMATOIDE

4.1.1 Conceito e prevalência

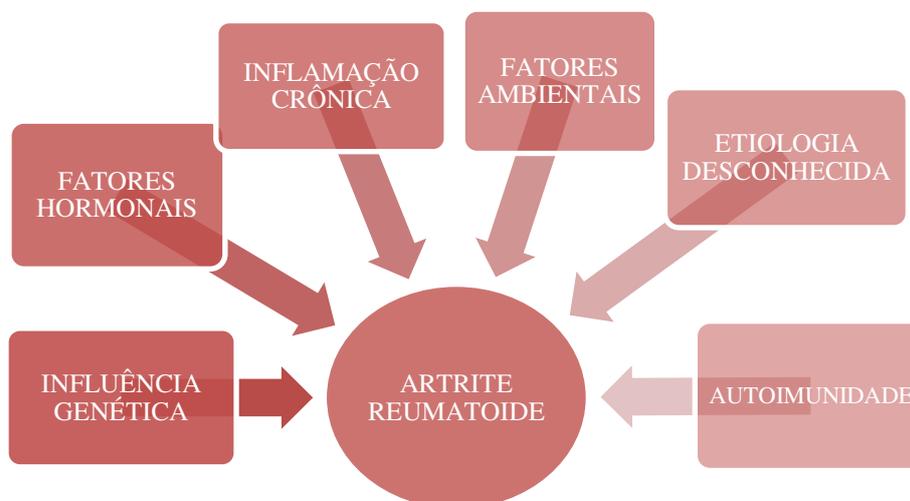
A Organização Mundial da Saúde(OMS), organismo sanitário internacional integrante da Organização das Nações Unidas, fundado em1948, define saúde como “estado de completo bem-estar físico, mental e social, e não somente a ausência de enfermidade ou invalidez”. A referência à ausência de enfermidade ou invalidez é componente essencial deste conceito de saúde e dele não deve ser separado sob pena de reduzi-lo à total utopia. Principalmente do ponto de vista médico (SÁ - JUNIOR, 2004).

A AR é uma doença inflamatória autoimune sistêmica, crônica, do tecido sinovial, o que leva a destruição articular. É mais comum em adultos, que afeta cerca de 1% da população mundial, é mais prevalente em mulheres do que em homens, ocorre com maior frequência entre 40 e 60 anos de idade, e conduz à incapacidade severa do paciente, de modo que depois de 1 e 3 anos de doença, 33 e 40% de pacientes, respectivamente, têm uma reduzida capacidade de trabalho que geram custos significativos para o sistema de saúde, o qual pode ser reduzida por cerca de 20%, com controle de início precoce e reabilitação da doença (DIAZ; COROMINAS, 2013).

No Brasil, um estudo de 2004 mostrou prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença, o que confirma o achado do estudo multicêntrico, realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2% -1%, nas macrorregiões brasileiras (PICON; GADELHA; ALEXANDRE, 2014).

Além disso, é uma doença multifatorial e poligênica que envolve fatores como: estilo de vida, meio ambiente e genética, contudo, o agente causador e a relação exata entre os fatores genéticos e ambientais ainda não são completamente esclarecidos (Figura 1). De acordo com as evidências, a causa mais importante para o desenvolvimento da AR é a predisposição genética (MATSUMOTO et al., 2017).

Figura 1. Fatores relacionados à expressão clínica da artrite reumatoide.



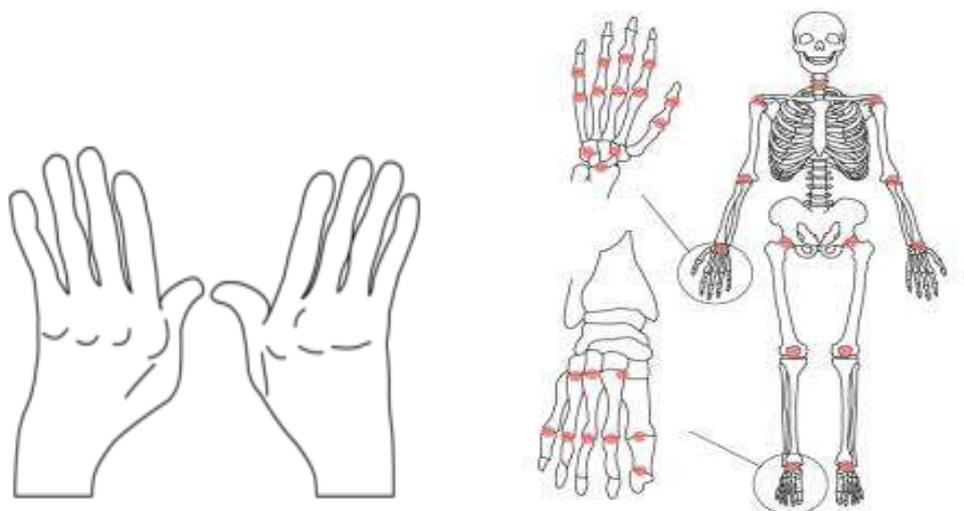
Fonte: Adaptado de Matsumoto et al., 2017.

Além disso, a taxa de mortalidade em pacientes com AR é de duas a três vezes maior do que na população em geral, e a expectativa de vida é reduzida em 3 a 10 anos em razão da doença e efeitos colaterais relacionados ao tratamento medicamentoso, que muitas vezes são acompanhados por graves e irreversíveis efeitos (BESADA, 2014).

4.1.2 Sinais e sintomas

Os principais sintomas de pacientes com AR são dor intensa e limitação funcional, com impacto significativo na qualidade de vida. (CORBACHO; DAPUETO, 2010). O acometimento articular do paciente costuma ser simétrico, preferencialmente das pequenas articulações das mãos (metacarpofalangeanas (MCF) e interfalangeanas proximais (IFP)); pés (metatarsofalangeanas (MTF)) e punhos. Outras articulações acometidas são: ombros, cotovelos, joelhos, quadris, tornozelos, temporomandibular e coluna cervical. Com a evolução da doença podem surgir deformidades articulares irreversíveis, como atrofia interóssea, desvio ulnar e dedos em pescoço de cisne (figura 2). Manifestações extra-articulares, como linfadenopatia, nódulos reumatoides, vasculite cutânea, doença intersticial pulmonar, serosite, episclerite e escleromalácia perforante, ocorrem especialmente em pacientes com doença mais grave e de pior prognóstico (BEN et al., 2016).

Figura 2: Deformidades articulares decorrentes à AR (desvio ulnar, atrofia interóssea, pannus em metacarpofalangeanas) e acometimento articular.



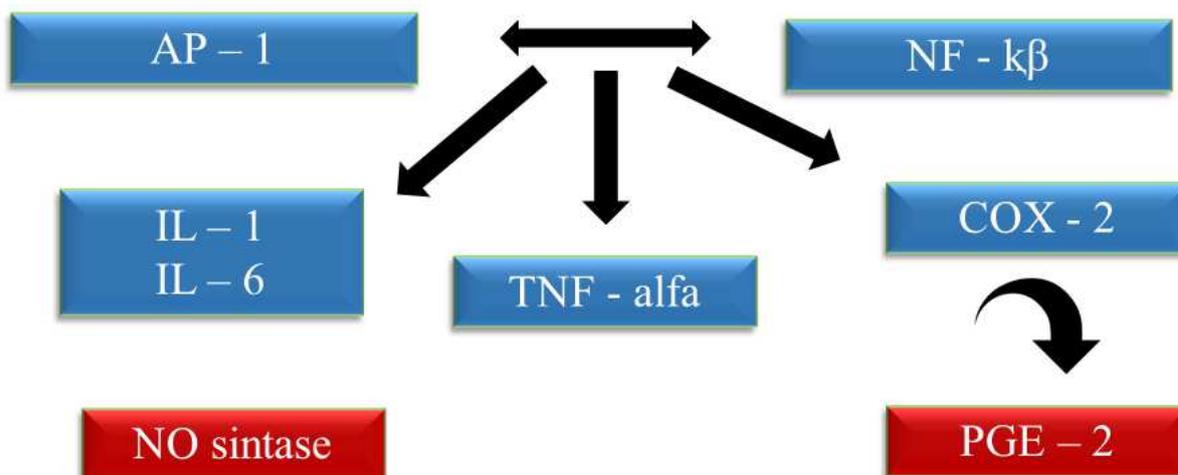
Fonte: Adaptado de BEN et al., 2016.

4.1.3 Patogenia geral

Nas últimas décadas, houve significativa evolução nos conhecimentos da fisiopatogenia da AR (embora ainda não esteja bem elucidada), acarretando mudanças na forma de abordagem e na terapêutica da doença. A AR é caracterizada pela inflamação da membrana sinovial devido à proliferação e infiltração de linfócitos que determinam a destruição progressiva da cartilagem e do osso subcondral, que por sua vez se manifesta com quadro clínico articular exuberante, progressivo e potencialmente incapacitante. Os fatores de transcrição, como a proteína ativadora - 1 (AP -1) e o fator nuclear kappa-B (NF- κ B), determinam maior expressão de citocinas pró-inflamatórias (controlando sua expressividade), como interleucina 1 e 6 (IL-1 e IL-6), fator necrose tumoral (TNF-alfa), ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e moléculas de adesão (figura 3). Com isso a expressão de NF- κ B e AP - 1 estão aumentadas na AR e parece ser um dos principais fatores envolvidos na patogênese dessa doença (COBRA et al., 2009; MELO; SÉRGIO, 2012).

Outro fator importante na patogênese da AR é expressão de óxido nítrico sintase induzível e assim a produção de prostaglandinas (PGE2) e óxido nítrico (NO), reguladas por citocinas, promovendo mais inflamação e conseqüentemente participando de mecanismos destrutivos na articulação reumatoide. Dessa forma, em doentes com AR ativa, o bloqueio de qualquer das citocinas citadas resulta em uma melhoria clínica (OLIVEIRA et al., 2011).

Figura 3: Mediadores inflamatórios envolvidos na fisiopatogenia da Artrite Reumatoide.



Fonte: Autoria própria, 2017.

Segundo Ali et al. (2014), ao realizar um estudo com 80 pacientes com AR, sendo divididos em três grupos, por sua vez o grupo I apresentava 42 pacientes com doença ativa, o grupo II: 38 pacientes com doença inativa e quarenta indivíduos equiparados por idade e gênero foram incluídos como grupo controle (Grupo III). Com isso, relataram um aumento nos níveis séricos nos pacientes com doença ativa, ou seja, aumento de NO em pacientes com AR. O NO então, se correlaciona significativamente com a atividade da doença, marcadores inflamatórios e estado radiológico das articulações.

4.1.4 Diagnóstico

O conceito de “artrite reumatoide inicial ou precoce” foi definido, pela maioria dos autores, como a fase inicial de sintomas da doença de até 12 meses. Sendo comprovado também que diagnóstico e tratamento precoces podem modificar o curso da doença (MOTA; CARVALHO; SANTOS, 2009). O reconhecimento da AR inicial seja eminentemente clínico, diversos exames complementares podem ser utilizados para auxiliar na confirmação diagnóstica, no diagnóstico diferencial, na determinação de prognóstico e no acompanhamento da doença (MOTA et al., 2012), embora nenhum exame isoladamente, seja

laboratorial, de imagem ou histopatológico, possa estabelecer o diagnóstico da AR (SCHUR; FIRESTEIN, 2012). O paciente deve ter pelo menos uma articulação com sinovite clínica (edema articular) que não seja mais bem explicado por outra doença (BEN et al., 2016).

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. A presença de anticorpos como fator reumatoide (FR) e anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são importantes marcadores prognósticos quanto à resposta do tratamento. Os fatores de mau prognóstico são: sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias (velocidade de eritrossedimentação ou proteína C reativa) persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares e presença precoce de erosões na evolução da doença (PICON; GADELHA; ALEXANDRE, 2014; DEUS et al., 2015).

4.1.5 Tratamento

Segundo Goeldner et al. (2011), o tratamento medicamentoso da AR é tido atualmente como 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. Infelizmente, os benefícios decorrentes do tratamento são frequentemente acompanhados por efeitos colaterais acentuados, o que constitui um dos maiores desafios relacionados.

O objetivo primário do tratamento da AR é a obtenção da qualidade de vida dos seus portadores. Assim como os GCs outras opções de tratamento medicamentoso para a AR são descritas. Incluem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCDs), sintéticos e biológicos e imunossupressores (BRASIL, 2013).

O tratamento de pacientes com AR, além do farmacológico, combina intervenções educativas, preventivas e não farmacológicas e os procedimentos cirúrgicos. A terapia de primeira linha inclui o uso precoce de MMCDs sintético, como o metotrexato que é o fármaco de escolha. 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 GCs na AR, são utilizados para o controle da dor e do processo inflamatório articular. Na dose oral baixa (10 mg / dia de prednisolona ou o seu equivalente) ou injeção local, nas articulações mais sintomáticas, são muito eficazes na remissão de sintomas em pacientes com AR ativa. Obviamente para efeitos colaterais associados, o seu uso sistêmico é limitado e deve ser usado se possível para um curto período de tempo e em doses baixas (MOTA et al., 2013).

Foram analisadas as publicações que comparam MMCDs mais prednisolona com monoterapia com MMCDs. A maioria dos estudos relatou maior melhora clínica e maior inibição da progressão de dano no grupo prednisolona. Estas vantagens tinham desaparecido após 6 - 12 meses na maioria dos estudos (RAU, 2014).

Em 1959 o primeiro trabalho onde se avaliou a capacidade dos GCs modificando a AR, foi publicado. Um estudo randomizado clínico, o qual foi comparado, em doentes com AR com menos de 2 anos de vida, o uso da prednisolona contra ácido acetilsalicílico/fenilbutazona. Após 2 anos de acompanhamento, o grupo GCs apresentou melhora clínica e funcional mais cedo e, ao mesmo tempo, menos progressão radiográfica (MORALES; VALERIO; GUARJADO, 2017).

O diagnóstico nas fases iniciais da doença e a utilização de agentes terapêuticos mais eficazes têm possibilitado atingir a remissão da AR em um número significativo de pacientes, evitando danos articulares e incapacidade. Estas conquistas possibilitaram aos pacientes uma melhor qualidade e expectativa de vida (CUNHA, 2010).

4.2 ASPECTOS GERAIS DOS GLICOCORTICOIDES

O sistema endócrino é um sistema complexo responsável por regular a comunicação entre as células e coordenar as funções biológicas normais, como reprodução, desenvolvimento embrionário, crescimento e metabolismo. Os hormônios são mensageiros químicos, produzidos e secretados pelas glândulas endócrinas, respondem pela comunicação

entre diferentes tipos de células e são identificados através de receptores que são estruturas proteicas especializadas em reconhecimento molecular. Depois da aproximação e interação (hormônio-receptor) ocorre uma série de reações bioquímicas, levando a respostas biológicas específicas (GHISELLI; JARDIM, 2007).

Os receptores esteroides são proteínas sensíveis aos hormônios específicos do mesmo. Esses receptores se encontram no citoplasma da célula e sua concentração depende tanto do tipo e da situação fisiológica da célula como também dos mecanismos externos estimuladores ou inibidores. Dessa forma, é necessário que o hormônio esteroide penetre na célula para se acoplar ao receptor (SILVA, 2010).

Os hormônios esteroides caracterizam-se pela natureza lipídica por apresentarem um núcleo básico derivado da estrutura química do colesterol e são classificados em corticosteroides, andrógenos e progestógenos sendo responsáveis por algumas funções do organismo, tais como, controle metabólico, hidrosalino e sexual (GUIMARÃES et al., 2012).

4.2.1 Fisiologia adrenal

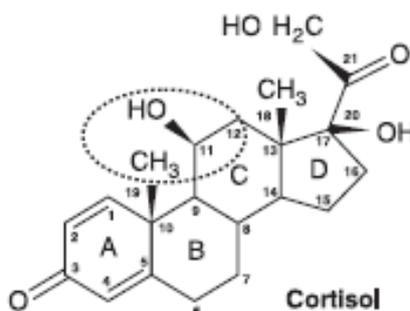
Cada glândula adrenal é composta por duas estruturas esteroideogênicas distintas: o córtex, cuja origem embriológica é o mesoderma e a medula com origem embriológica do neuroectoderma. Cada parte da glândula adrenal tem diferentes tipos de células: células produtoras de hormônios esteroides sexuais, GCs e mineralocorticoides estão presentes no córtex (SANTOS et al., 2016).

Os órgãos classicamente responsáveis pela síntese dos GCs são as adrenais, ou suprarrenais, que são glândulas endócrinas localizadas sobre os rins. Divididas em duas camadas distintas: medula (parte interna) e córtex (parte externa). A medula é responsável por secretar, na corrente sanguínea, os hormônios adrenalina e noradrenalina. Também prepara o corpo para a ação em uma situação de perigo ou estresse. O córtex auxilia a produção de hormônios sexuais, é o responsável pela produção de hormônios corticoides, a aldosterona, que mantém o equilíbrio de água e sais nos rins (íons K⁺ e Na⁺) e cortisol, que acelera o metabolismo e atua no armazenamento dos açúcares, proteínas e gorduras (TAVES; GOMEZ-SANCHEZ; SOMA, 2007).

Os GCs pertencem à classe dos hormônios esteroides. Eles possuem um núcleo básico derivado do colesterolciclopentano perhidrofenantreno, e o seu representante natural é o

cortisol (Figura 4) ou hidrocortisona, um composto formado por 21 átomos de carbono (SANTOS, 2013).

Figura 4 – Fórmula estrutural da molécula do cortisol.



Fonte: adaptado de LONGUI, 2007.

4.2.2 Síntese

A síntese dos GCs inicia-se na membrana interna da mitocôndria, onde o colesterol é convertido enzimaticamente à pregnenolona pela citocromo CYP11A. Para tal, o colesterol é transportado a partir da membrana mitocondrial externa pela proteína reguladora esteroideogênica aguda. Em humanos, a pregnenolona é enviada ao retículo endoplasmático rugoso e convertida em progesterona e 17- α -hidroxipregnenolona pelas enzimas 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase e CYP17, respectivamente. Em seguida, através de hidroxilações subsequentes, essas moléculas originam os esteroides, incluindo mineralocorticóides, GCs e hormônios sexuais (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012).

A regulação da síntese e, conseqüentemente, dos níveis circulantes de GCs é feita através do eixo hipotálamo pituitária-adrenal (HPA). O hormônio de liberação de corticotropina (CRH) é segregada pelo hipotálamo, e estimula a secreção do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) pela pituitária, que por sua vez, estimula a secreção de cortisol através da glândula adrenal, sendo regulada diariamente. Em condições fisiológicas, os níveis de GCs variam ao longo do dia, estando o hormônio presente em altos níveis durante os períodos de maior atividade diária, tendo o seu pico correspondente ao início do dia (CHUNG; SON; KIM, 2011; SOCORRO et al., 2014).

4.2.3 Parâmetros farmacodinâmicos

Quando administrados por via oral, os GCs são absorvidos pelo trato gastrointestinal, quando por vias parenterais, deverão ser usados ésteres solúveis em água, para a boa circulação, a absorção por via tópica dependerá do tamanho da área de aplicação. São metabolizados no fígado e excretado por via hepatobiliar e renal (LAVORATO, 2016).

Por ser um derivado lipídico de baixa solubilidade plasmática, o cortisol sérico circula sistemicamente ligado à albumina e ao cortisol bindingglobulin (GBC) e o cortisol ativo circula ligado às hemácias. Já os GCs sintéticos possuem baixo tropismo à GBC e às hemácias, e irão circular e serem distribuídos através da ligação à albumina (66%) e o restante circula em sua forma livre, o que lhes possibilitam uma meia vida mais longa que o cortisol. Salienta-se que a meia vida dos GCs sintéticos varia de acordo com cada indivíduo, idade, genética e interação com outros fármacos (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

Os GCs podem ser classificados de acordo com sua meia vida, potência e duração de ação (tabela 1). De acordo com a duração de ação se caracterizam como curta, intermediária e longa. São considerados GCs de ação curta a cortisona e a hidrocortisona; GCs de ação intermediária são a prednisona, a prednisolona e a metilprednisolona; e temos os GCs de ação longa, que são a dexametasona e a betametasona (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008).

Tabela 1. Características farmacológicas dos principais GCs utilizados na prática clínica.

Fármaco	vida-média plasmática (Min)	vida-média biológica (Hs)	potência relativa*	
			anti-inflamatório	mineralcorticoide
Hidrocortisona	80 – 120	8 – 12	1,0	1,0
Prednisona	200 – 210	12 – 36	3,5 – 4,0	0,8
Prednisolona	120 – 300	12 – 36	4,0	0,8
Metilprednisolona	200	12 – 36	5,0	0 – 0,5
Dexametasona	300	36 - 72	30	0
Betametasona	300	36 – 72	30	0

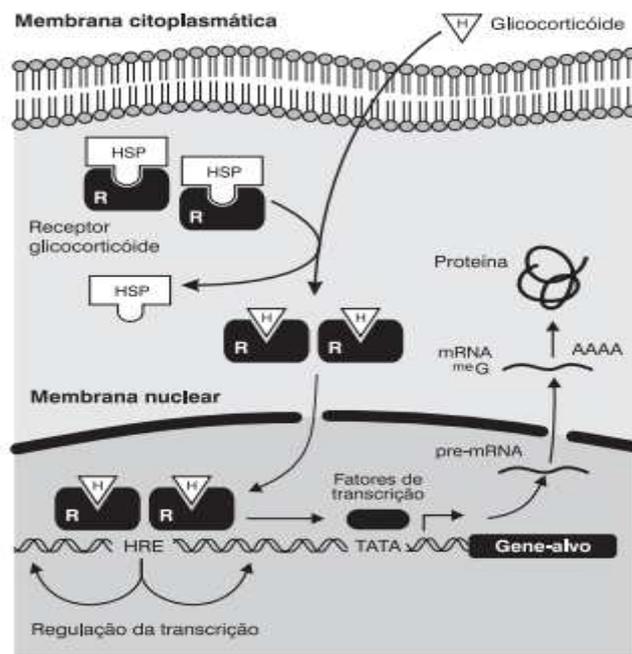
* em comparação com a hidrocortisona (cortisol)

Fonte: Adaptado de ANTI, GIORGI E CHAHADE, 2008.

A resposta de uma célula exposta a GCs advém de diversos fatores moduladores, tais como a concentração do hormônio livre, a potência relativa do hormônio e a habilidade da célula em receber e traduzir o sinal hormonal (DONATTI et al., 2011).

Os efeitos dos GCs estão praticamente em todos os órgãos e tecidos. No mecanismo elucidado (Figura 4), ao cruzar a membrana plasmática celular, os GCs se ligarão ao seu receptor específico, receptor de glicocorticoides (GCR), presente no citoplasma celular, sofrerá uma complexação e passará a ser chamado de complexo (GCR – GC), este complexo tem o potencial de adentrar ao núcleo celular e passará a modificar o processo de transcrição de genes específicos, genes alvo dos GCs e produzirá os efeitos dos mesmos (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012; MELO, 2013).

Figura 5: Mecanismo de ação dos glicocorticoides.



Fonte: LONGUI, 2007.

A afinidade do GCR aos GCs também regula o efeito final. As mutações pontuais no domínio de ligação esteroide alteram a afinidade dos GCR aos CGs ou até mesmo a estabilidade do complexo hormônio-receptor, e são associadas a síndromes clínicas de resistência aos GCs (LAUGERO, 2007).

A ativação da transcrição pela ligação de dímeros complexos GCR - GC regulam a transcrição do gene alvo, regulamenta a síntese de proteínas reguladoras, que são responsáveis por seus efeitos descritos (efeitos anti-inflamatórios/ imunossupressores). A interação de monômeros do complexo GCR - GC com fatores de transcrição pró-inflamatórios, determina a redução da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão, COX-2, NF- κ B e AP-1. Foi observada uma inibição mútua das atividades de transcrição entre NF- κ B, bem como entre a proteína AP-1 e inibição da ligação destes fatores transcricionais aos seus locais de consenso (COBRA et al., 2009).

A eficácia anti - inflamatória desses GCs por sua vez, relaciona-se à inibição da síntese dessas citocinas, enzimas e 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 (CAMPAGNOLO, 2009).

As subseqüentes modificações estruturais dos esteroides sintéticos ampliaram a duração e a potência do efeito GC bem como propiciaram diferentes afinidades e tempo de ligação ao GCR (SMOAK; CIDLOWSKI, 2007).

Os GCs são amplamente utilizados por serem fármacos atuantes como imunossupressores, anti-inflamatórios, em casos de deficiência da suprarrenal, antialérgico dentre outras (ERRANTE et al., 2014). Dentre os GCs utilizados sistemicamente, os mais empregados como já mencionados são a hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona (DE BOSSCHER; HAEGEMAN; ELEWAUT, 2010).

Segundo Torres et al. (2015), o tratamento crônico com GCs, pode induzir uma variedade de sintomas e sinais (efeitos colaterais), incluindo obesidade truncal, inchaço facial ("face da lua"), estrias cutâneas, catarata, osteoporose, miopatia, diabetes mellitus, imunossupressão e distúrbios cardiovasculares (ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2007).

Os GCs devem ser usados com muita cautela, em doses mínimas, pelo menor tempo cabível, em forma decrescente, quando realmente necessários. Alguns pacientes com AR se beneficiam com uso contínuo de pequenas doses de prednisolona (igual ou menor que 7,5 mg por dia), com tolerância satisfatória. Em pacientes sem tratamento prévio, o estudo Cobra et al. (2009) demonstrou que doses médias de prednisona, associadas a metotrexato e decrescidas rapidamente, trazem alívio sintomático significativo e retardam a progressão radiológica (PASSOS, 2015)

4.3 EFEITOS COLATERAIS DOS GLICOCORTICÓIDES NA ARTRITE REUMATÓIDE

Os principais efeitos colaterais dos GCs na AR são perda óssea, efeitos metabólicos, risco de eventos cardiovasculares e risco de infecções. Estes efeitos são, em grande parte, resultantes da exposição à longo prazo a GCs (GOES et al., 2010). Outros efeitos adversos potenciais de GCs foram estudados, mas nenhuma associação foi encontrada. Estes incluíram distúrbios psicológicos, doenças cerebrais, doença pulmonar intersticial, déficit de memória, linfoma, linfoma não Hodgkin, função renal e acidentes vasculares cerebrais (RICHY et al., 2013).

Uma recente pesquisa bibliográfica e consulta de especialistas sobre os efeitos colaterais mais preocupantes mostraram que o nível de dano dos GCs depende da duração, da dose e dos fatores específicos do paciente, e que o risco de danos é baixo para a maioria dos pacientes em tratamento de longa duração com doses menores ou iguais a 5 mg de prednisona equivalente por dia (STREHL et al., 2016).

É necessário que, doses diárias de GCs sejam reduzidas para os pacientes que iniciarão tratamento à longo prazo, ou seja, pacientes em condições crônicas, tais como a AR. Nos casos de AR precoce a dose não necessita ser reduzida, não só pelo efeito sintomático, mas também como fármaco modificador de doença, ou seja, para limitar o dano articular. Com isso é ideal uma boa compreensão de como os riscos desses GCs dependem dos padrões de dosagem (KIRWAN et al., 2007; CARTER et al., 2012).

4.3.1 Osteoporose

A osteoporose, que significa “osso poroso”, é um distúrbio osteometabólico que se caracteriza pela redução da densidade mineral óssea (DMO), acarretando um aumento da fragilidade óssea e conseqüentemente um elevado risco de fraturas (CAMARGOS; BOMFIM, 2017). A osteoporose induzida por GCs é o efeito colateral de longo prazo mais relatado da terapia de GCs na AR e sua frequência varia de 4 a 24% (MARICIC, 2011).

Há abundância de evidências sobre os efeitos deletérios dos GCs, com uma forte correlação entre a dose cumulativa e a perda óssea, bem como entre a dose diária e o risco de fratura. Segundo Nampei et al. (2008), a utilização de GCs foi associada com a massa óssea diminuindo em 56,2% dos pacientes com a doença, levando a um risco aumentado de fraturas

da anca (do fêmur e da coluna), mais hospitalizações, incapacidade e perda de tempo de trabalho (LIDOFSKY; SMITH, 2010).

A administração prolongada de prednisona interfere com o crescimento e a mineralização óssea, e tem efeito deletério nos mecanismos celulares básicos que são importantes no desenvolvimento e manutenção da força óssea. Os esteroides são conhecidos por causarem osteoporose e afetarem a concentração da medula óssea bem como a DMO. Apresentam um efeito supressor na osteoblastogênese na medula óssea e promovem a apoptose dos osteoblastos e osteócitos, conduzindo assim à diminuição da formação óssea (MASHAD et al., 2017).

Segundo Molinero et al. (2011), o surgimento desses possíveis efeitos na AR têm sido observada na administração à longo prazo de GCs, visto que o controle da atividade inflamatória nas fases iniciais preveniram a perda óssea.

Há algumas evidências que sugerem que GCs podem aumentar a reabsorção óssea, estendendo o tempo de vida de osteoclastos pré-existentes. Segundo Tomaszewska et al. (2015), os GCs também podem promover perda de cálcio através dos rins e do intestino, e este equilíbrio negativo de cálcio leva a uma liberação compensatória do paratormônio e assim a um quadro de hiperparatireoidismo secundário (ESMAEILI et al., 2014). O aumento da reabsorção óssea nos usuários de GCs pode ser explicado em parte pelo seu efeito inibitório na glândula pituitária e gônadas (SILVA; PIPPA; ZERBIN, 2007).

Um rápido declínio na DMO começa nos primeiros três meses de uso de GCs e atinge picos aos 6 meses, seguido de uma perda mais lenta e constante com o uso continuado, diminuindo somente após a interrupção da terapia. Um risco aumentado de ambas as fraturas vertebrais e não vertebrais tem sido referidas com dosagens de prednisolona ou equivalente tão baixo quanto 2,5-7,5 mg por dia, e este risco pode relacionar-se mais fortemente com doses cumulativas de GCs diariamente (GROSSMAN et al., 2010; LACATIVA; FARIAS, 2010).

Segundo Lin et al. (2014), em um estudo que avaliou se os ratos em crescimentos desenvolveriam osteoporose induzida por GCs, os resultados sugeriram que a prednisona não apenas inibiu a formação óssea, como também inibiu a reabsorção óssea, o que resultou em fraca resistência óssea, mas sem perda esponjosa do osso.

Todas as doenças que envolvem perda óssea têm um padrão comum: o osteoclasto é a célula responsável exclusivamente pela reabsorção óssea, e a osteoporose ocorre quando a atividade dos osteoclastos supera a atividade dos osteoblastos (TEITELBAUM, 2007).

Os GCs 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 (OPG). O aumento da atividade dos osteoclastos contribui assim para a erosão e a perda óssea. O RANKL é essencial para a diferenciação dos mesmos, ativação e sobrevivência, entretanto, o efeito mais importante dos GCs no osso é a inibição da formação óssea em razão da redução da função e do número de osteoblastos que estas drogas provocam. A redução do número dos osteoblastos é secundária à ação dos GCs diminuindo a proliferação e diferenciação terminal dos osteoblastos, impedindo-os de formar células maduras e funcionantes e também em razão do aumento da apoptose dos osteoblastos maduros (TAKEUCHI et al., 2016).

Lee et al. (2008) confirmaram o papel dos GCs como um fator de risco para perda óssea generalizada em 299 pacientes com AR feminina, correspondendo a 246 indivíduos saudáveis na idade. Em seu estudo, a prevalência da osteoporose foi 1,9 vezes maior nos pacientes do sexo feminino, comparados aos controles saudáveis (22,1% vs. 11,4%, $p = 0,014$) e a dose cumulativa de GCs foi associada independentemente à DMO do quadril ($p = 0,016$).

Não há dúvida quanto ao efeito deletério dos GCs no metabolismo ósseo, suprimindo a formação óssea e aumentando a reabsorção. A adição de corticoide às células osteoprogenitoras *in vitro* realmente aumenta a sua capacidade de formação de osso, mas também aumenta a apoptose dos osteoblastos e osteócitos maduros e, por conseguinte, afetando a capacidade de formação de osso (KOSAN; AYAR; ORBAK, 2012). Este aumento da reabsorção óssea pode explicar a resposta a drogas anti-reabsortivas no manejo da osteoporose induzida por GCs. Outros efeitos significativos no metabolismo ósseo são devidos ao catabolismo da vitamina D (GILLESPIE, 2007).

Notavelmente, a terapia de GCs não só foi associada com perda óssea, mas também com um maior risco de fraturas. Esse achado concorda com os de estudos anteriores, nos quais os riscos de qualquer fratura osteoporótica e fratura de quadril foram significativamente maiores entre aqueles com história de uso de GCs, em comparação com aqueles sem histórico de uso de GCs (ANGELI et al., 2009).

Na literatura diversos estudos indicam claramente que, em pacientes para prevenir o desenvolvimento da doença óssea resultante de utilização crônica de GCs, deve aplicar a prevenção, diagnóstico e tratamento (YURGAKY; ARREDONDO, 2010). Ou seja, uma vez que a perda óssea e o aumento do risco de fratura ocorrem logo após o início dos GCs, o tratamento de proteção óssea deve ser inserido na terapia inicial. Portanto, os procedimentos

diagnósticos apropriados e a consciência dos médicos sobre os riscos de fratura são de suma importância para a identificação e tratamento de pacientes de alto risco (YU et al., 2017).

Terapias, como vitamina D, que estimula a formação e a ação dos osteoblastos, levando ao aumento da formação óssea, e suplementos de cálcio, mais cálcio na dieta, medicamentos chamados bisfosfonatos que induzem apoptose de osteoclastos e inibem a reabsorção óssea, testosterona e exercício de peso, podem fortalecer o osso para prevenir e tratar osteoporose e prevenir fraturas em pessoas com AR que estão tomando GCs, porém não são eficazes o suficiente. Os investigadores usam densidade óssea como uma medida de quão forte é o osso e para medir os efeitos de terapias para prevenir e tratar a osteoporose (BELL et al., 2017).

Os medicamentos de eleição para o tratamento da osteoporose são os bisfosfonatos, principalmente o alendronato e o risedronato, que também atuam na osteoporose induzida por GCs e a teriparatida é eficaz na osteoporose grave com fraturas (quadro 1) (OLIVEIRA; GUIMARÃES, 2010).

O baixo custo de formulações genéricas de alendronato e risedronato tornam opções de primeira linha na maioria dos casos. Em indivíduos que são intolerantes a esses agentes ou em que estão contra indicados, o ácido zoledrônico ou teriparatida são opções apropriadas. Se a terapêutica com GCs for interrompida, a retirada da terapêutica de proteção óssea pode ser considerada (EIKEN; VESTERGAARD, 2012).

Quadro 1: Abordagem terapêutica para pacientes que sejam tratados com corticóides por ≥ 3 meses.

RECOMENDAÇÕES		
Categoria de risco	Se a dose de corticoide for $< 7,5$ mg/ dia de prednisona ou equivalente	Se a dose de corticoide for $\geq 7,5$ mg/ dia de prednisona ou equivalente
Baixo	Nenhum tratamento	Considerar alendronato, risedronato ou ácido zoledrônico
Médio	Considerar alendronato e risedronato	Considerar alendronato, risedronato ou ácido zoledrônico
	Se a dose de corticoide for < 5 mg/ dia de prednisona ou equivalente, ou for usada por ≤ 1 mês	Se a dose de corticoide for ≥ 5 mg/ dia de prednisona ou equivalente, ou for usada por > 1 mês
Alto	Considerar alendronato, risedronato ou ácido zoledrônico	Considerar alendronato, risedronato ou ácido zoledrônico ou teriparatida

Fonte: adaptado de Grossman et al., 2010.

O agente anabólico ósseo teriparatida demonstrou ser bastante eficaz para o manejo da osteoporose induzida por GCs (RIZZOLI; BIVER, 2015) e maiores aumentos na DMO e menos fraturas vertebrais novas foram encontradas com teriparatida em comparação com bisfosfonatos (SAAG et al., 2009).

A eficácia da combinação de cálcio, vitamina D e bisfosfonatos na prática clínica foram demonstradas em metanálises múltiplas. No entanto, em níveis semelhantes de DMO, as mulheres pós-menopáusicas que tomam GCs têm um risco de fratura consideravelmente maior do que as mulheres na pós-menopausa que não fazem o tratamento com o GCs (SAAG et al., 2016). Isto se deve ao efeito negativo dos GCs sobre a qualidade óssea também.

Outro tratamento eficaz é o Denosumab, medicamento utilizado no tratamento da osteoporose pós-menopausa (DORE et al., 2010; MOK, HO, MA, 2015). É um anticorpo monoclonal humano que se liga ao RANKL, uma formação estimuladora de citocinas e ativação de osteoclastos. Assim, ao neutralizar o RANKL, a formação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos são inibidas. Mais vantagens do denosumab são a segurança do fármaco em pacientes com insuficiência renal. Os efeitos do denosumab até 8 anos de tratamento são promissores com ganhos contínuos na DMO (BEAUDOIN et al., 2016; PAPAPOULOS et al., 2015).

4.3.2 Risco cardiovascular

O surgimento de efeitos cardiovasculares são outras preocupações importantes que devem ser relatadas quanto à administração prolongada dos GCs, com associação aumentada da morbidade e mortalidade cardiovascular que levam à morte prematura sendo comuns nos pacientes com AR (JOHN et al., 2009), o uso de doses suprafisiológicas 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 GC utilizada e tende a ser maior quando há uso contínuo comparado ao uso intermitente. Os GC também estão relacionados ao desenvolvimento da doença vascular periférica. Embora se saiba relativamente pouco sobre o mecanismo que desencadeie esses efeitos, particularmente em pacientes com AR (VERGLES et al., 2013).

Em um estudo de seção transversal, observacional, sugerem que pacientes com AR expostos a doses médias de prednisolona oral ($\geq 7,5$ mg) por longos períodos (> 6 meses) são significativamente mais propensos a ser hipertensos do que os pacientes com AR que não têm

exposição limitada ou que foram expostos a baixas doses (<7,5 mg) (PANOULAS et al., 2008).

Segundo os estudos, o mecanismo que leva ao aumento de riscos cardiovasculares pela administração prolongada de GCs, produzindo hipertensão, se dá através da ativação dos receptores mineralcorticoides 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) um grande caso-controle demonstrou uma relação dose-resposta entre a dose-diária de GCs e risco de insuficiência cardíaca entre os usuários atuais de GCs, incluindo pacientes com AR.

A prevalência de infarto agudo do miocárdio (IAM) e de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é maior nos pacientes com AR. Essas condições determinam menor sobrevida e maior mortalidade nesses pacientes (PEREIRA et al., 2009). Em um grande estudo baseado em população, os pacientes que receberam 7,5 mg de prednisona por dia ou equivalente tiveram um risco significativamente maior de IMA, angina, revascularização coronariana, hospitalização por ICC, ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral. Os pacientes que tomaram GCs nos últimos 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 AR apresentam também maior prevalência de disfunção endotelial, avaliada por estudos de ultrassom braquial, e essa é a primeira evidência do início do processo aterogênico, em que encontramos a presença de rigidez arterial e consequentemente aumento da pressão arterial (GONZÁLEZ - JUANATEY; LLORCA; GONZÁLEZ - GAY, 2011).

Com isso, pacientes susceptíveis a doenças cardiovasculares devem receber orientações sobre estilo de vida de início, 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, 2012).

4.3.3 Efeitos metabólicos (carboidratos/lipídeos/proteínas)

No metabolismo de hidratos de carbono, os GCs aumentam a gliconeogênese hepática (produção de glicose a partir de substratos como aminoácidos, o que implica um importante efeito catabólico), como também antagonizam várias ações periféricas da insulina resultando em diminuição da captação de glicose no músculo e tecido gorduroso e consequentemente produzindo uma tendência à hiperglicemia (AGOSTINI, 2013).

No metabolismo proteico, os GC apresentam uma dualidade de ações, dependendo da dose administrada ou do nível sérico atingido: em doses fisiológicas, os GC atuam como agentes anabolizantes, incorporando proteína, mas em doses farmacológicas são fracamente catabólicos, promovendo intenso desgaste proteico, em que clinicamente se traduz por uma pele frágil, friável, fraqueza muscular intensa com redução de massa muscular e desgaste da matriz óssea implicando em mau desempenho estatura em crianças em fase de crescimento (ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2007).

Com relação ao metabolismo lipídico, terapêutica com altas doses de corticoide podem provocar aumento dos níveis de VLDL e LDL. Em trabalho recente, observou-se que a administração de ACTH por 3 semanas a indivíduos com dislipidemia em corticoterapia prolongada determinou a redução do LDL-colesterol e dos triglicérides e o aumento do HDL-colesterol. Esses dados reforçam a teoria de que o ACTH suprimido pela corticoterapia crônica seria uma das causas de alterações lipídicas nesses indivíduos (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

Segundo Vale et al. (2016), em um estudo onde se avaliou os parâmetros bioquímicos de ratos tratados com GCs em condições agudas e crônicas, observou-se que a glicose no sangue foi aumentada em todo o grupo experimental, bem como a lipólise e proteólise. Concluindo que o uso de GCs tanto a curto como em longo prazo provoca alterações metabólicas profundas, considerando os critérios da síndrome metabólica.

Dessein et al. (2004), em um estudo com 92 pacientes com AR, mostraram que a exposição anterior à prednisona oral e altas doses de GCs pulsados foram associadas à diminuição da sensibilidade à insulina na AR. Uma vez que a diminuição da sensibilidade à insulina é um fator de risco independente para a doença cardiovascular, citada anteriormente.

4.3.4 Susceptibilidade à infecções

As infecções são um tema comum entre os pacientes que utilizam GCs. Estes compostos têm diversos efeitos sobre as células do sistema imunitários. 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). Diminuem a produção de citocinas (IL-2, TNF alfa, IL-12 e interferon- gama), alterando as respostas imunes celulares, incluindo a hipersensibilidade retardada. Alteram também a formação de NO e as suas propriedades de quimiotaxia e extravasamento para o interstício, como também a produção de prostaglandina (CAPLAN et al., 2017).

Skare et al. (2016) postulam que o uso contínuo de corticoides, independentemente da dose, duração e via de administração, leva a um maior risco de infecções. Uma alternativa para resolver este problema seria ajustar a dose de GCs para o tipo de célula predominantemente responsável pela respectiva manifestações clínicas, conhecendo-se a atuação dos GCs em diferentes tipos de células. No entanto, este conhecimento sobre a fisiopatologia da doença e mesmo sobre o modo de ação dos GCs ainda está longe de ser incorporado na prática diária.

O risco aumentado de infecção em pacientes com doença reumática crônica ou autoimune é relatado como vinculado ao funcionamento imunológico comprometido e às terapias imunossupressoras utilizadas para controlar esses distúrbios e suas complicações específicas de órgãos (GLUCK; MULLER-LADNER, 2008).

Os efeitos imunossupressores ocasionados pelos GCs 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 (ATZENI et al., 2008).

Os centros para controle e prevenção de doenças afirmam que as pessoas com AR apresentam maior risco de infecções respiratórias, como a gripe, juntamente com um aumento no risco de complicações e hospitalização, recomendando assim a vacinação anual para todas as pessoas com idade igual ou superior a 6 meses, com proteção de pessoas com maior risco de complicações da gripe continuando a ser um foco para os esforços de vacinação. Embora não sejam especificamente mencionados nestas diretrizes, os pacientes com formas inflamatórias de artrite (incluindo a AR) estão agora listados como um grupo em risco em uma atualização de setembro de 2010 sobre artrite e influenza (FIORE et al., 2010).

Quando se espera um tratamento prolongado com GCs ou quando eles fazem parte de um regime imunossupressor, a vacinação contra o pneumococo e a gripe (de preferência

antes do início da terapia) deve ser fortemente considerada (VAN ASSEN et al., 2011) e com circunstâncias específicas, o tratamento antibiótico profilático pode ser prescrito.

É importante também que esses pacientes estejam atentos ao aumento do risco de infecção e a supressão de sintomas, e devem procurar ajuda médica em um estágio inicial de uma infecção (DIXON et al., 2011).

De início o médico deve orientar o paciente dos efeitos adversos comuns antes do início da terapia com os GCs, visto que a discussão com o paciente está relacionada ao gerenciamento de qualquer doença crônica. Devendo ser adicionado no prontuário do paciente um documento assinado pelo mesmo, que reconheça a divulgação desses (HOES et al., 2007).

Segundo Lima et al. (2016), o aconselhamento acerca do uso racional de medicamento é uma prática importante para a população em geral. Em função da presença de patologias, requerendo terapias diferentes. Desse modo, torna-se necessário uma estratégia de administração que diminua os riscos de efeitos colaterais dos GCs tão discutidos pela literatura.

4.4 NOVAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

Novas estratégias terapêuticas estão sendo estudadas com o intuito de minimizar esses efeitos colaterais tão indesejados. É o caso da prednisona de liberação modificada, pela qual está sendo desenvolvida nos últimos anos (BUTTGEREIT et al., 2008). A prednisona de liberação modificada foi desenvolvida para otimizar as estratégias orais de tratamento de GCs com respeito aos ritmos circadianos de inflamação, liberando prednisona 4 horas após a administração do comprimido no final da noite. Os estudos da administração circadiana de prednisona em artrite reumatoide confirmaram que a otimização do tempo de administração de GCs melhora a relação benefício: risco de longo prazo, tratamento de GC com baixa dose em pacientes com AR (CUTOLO et al., 2017).

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

Uma publicação recente mostrou que a absorção de fluorodeoxiglicose em articulações inflamadas como medida da inflamação das articulações foi suprimida após o tratamento com

lipossomas peguilados (PEG) contendo prednisolona de artrite induzida por antígeno em camundongos. As análises histológicas que apresentaram menor inflamação e erosão óssea em camundongos tratados confirmaram a eficácia terapêutica. Os lipossomas de PEG contendo GCs de circulação prolongada demonstraram ser bem tolerados e eficazes em um estudo de fase 1 de duração de 12 semanas em 16 pacientes com AR. Uma única injeção de lipossoma intravenoso (equivalente de prednisona de 150 mg) resultou em uma diminuição mais rápida e pronunciada do escore da atividade da doença em comparação com uma injeção intramuscular equivalente de 120 mg de metilprednisolona (METSELAAR et al., 2015).

Outro estudo positivo foi publicado recentemente por Conrado et al. (2016) onde o objetivo era realizar uma análise dose-resposta longitudinal para identificar as doses de agonista dissociado do receptor de glicocorticoide (DAGR) com eficácia igual ou superior à prednisona 10 mg uma vez por dia. DAGR foi desenvolvido para reter a eficácia anti-inflamatória enquanto reduz os efeitos indesejáveis, mas os resultados completos do estudo ainda não foram publicados.

Sendo assim, os estudos estão sendo realizados e desenvolvidos cada vez mais para que seja obtido o máximo efeito anti-inflamatório dos GCs, sem riscos aos pacientes. Os GCs, por sua vez, são os fármacos mais utilizados o que acarreta também o surgimento desses efeitos adversos. Mas devemos continuar a usar os GCs tradicionais com a certeza de que, sendo utilizados de maneira racional, a maior parte de seus efeitos adversos são inferiores aos benefícios obtidos com o controle da doença de base.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através de artigos e trabalhos analisados a respeito da temática prescrita e obtendo uma análise crítica sobre o uso de GCs na AR, pôde-se perceber que a AR quando não tratada adequadamente pode evoluir para quadros mais graves, como redução da função articular, desalinhamentos das articulações com deformidades e conseqüentemente significativa perda da qualidade de vida do paciente. O seu diagnóstico nas fases iniciais e a utilização de agentes terapêuticos mais eficazes têm possibilitado atingir a remissão da doença evitando esses danos articulares e incapacidade física, possibilitando aos pacientes uma melhor qualidade e expectativa de vida.

Outro ponto discutido no presente estudo diz respeito aos principais efeitos colaterais dos GCs na AR descritos na literatura. Dentre eles se destacaram a osteoporose, risco de eventos cardiovasculares, efeitos relacionados ao metabolismo e sensibilidade à infecções. No entanto, percebe-se que ainda existem poucas evidências na literatura que aborde de forma precisa e clara o mecanismo pelo qual esses efeitos são desencadeados. Para prevenir o desenvolvimento dos efeitos colaterais resultantes da utilização crônica de GCs, deve-se aplicar a prevenção, diagnóstico e tratamento, ou seja, quando os pacientes apresentam alto risco de desenvolver esses efeitos deve - se fazer intervenções com o intuito de prevenir tais eventos. Não apenas com terapias medicamentosas, suplementações, como também orientações sobre o estilo de vida.

Novas estratégias terapêuticas estão sendo estudadas com o intuito de minimizar esses efeitos colaterais tão indesejados, para que seja obtido o máximo efeito anti-inflamatório dos GCs, sem riscos aos pacientes. Os estudos demonstraram algum benefício clínico, com um perfil melhor do benefício-risco, porém muitas delas ainda estão em estágios iniciais de desenvolvimento.

O aparecimento destas possíveis reações adversas na maioria das vezes é primeiramente informado ao farmacêutico, cabendo a este quando em seu alcance, orientar adequadamente quanto ao período de uso, propor medidas com a finalidade de solucionar ou minimizar tais efeitos, bem como conhecer o perfil de segurança desses medicamentos. O desenho de novas estratégias terapêuticas destinadas a minimizar a dosagem diária de GCs enquanto conserva seu efeito benéfico deve ser encorajado, melhorando por sua vez o tratamento em pacientes com AR. Quando for necessária uma intervenção medicamentosa prescrita, deve-se encaminhar o paciente ao profissional capacitado, visto que os GCs

somente devem ser administrados de forma prescrita cabendo ao farmacêutico, incentivar os pacientes a se consultarem primeiramente com um médico antes de iniciarem a corticoterapia.

É importante também que antes de prescrever tais medicamentos avalie os fatores de riscos como também a história clínica do paciente, pois diagnósticos apropriados e a consciência dos médicos sobre os riscos são de suma importância para a identificação e tratamento de pacientes. Essas medidas são relevantes, pois objetivam o uso racional e seguro destes medicamentos que se mostram bastantes atrativos pela sua ótima capacidade anti-inflamatória.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINI, F. **Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de uma fração purificada de polissacarídeos de *pleurotus sajor-caju***. 2013. 87 f. Dissertação (mestrado em Saúde e Meio Ambiente) - Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, JOINVILLE – SC. 2013.
- ALI, A. M.; HABEEB, R. A.; EL-AZIZI, N. O.; KHATTAB, D. A.; ABO-SHADY, R. A.; ELKABARITY, R. H. Níveis de óxido nítrico mais elevados estão associados à atividade da doença em pacientes egípcios com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.54, n.6, Nov./Dec. 2014.
- ANGELI, A.; GUGLIELMI, G.; DOVIO, A.; CAPELLI, G.; FEO, D.; GIANNINI, S.; GIORGINO, R., MORO, L.; GIUSTINA, A. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. **Bone**, v. 39, n.2, p. 253 – 259, Mar. 2009.
- ANTI, S.M.A.; GIORGI, R.D.N.; CHAHADE W.H. Anti-inflamatórios hormonais: Glicocorticoides. **Einstein**, v. 6, n. 159, p. 65. 2008.
- ANTONOW, D.R.; MONTEIRO, G.A.; ARAUJO, M.C.S. Glicocorticoides: uma metaanálise. **Disciplinarum Scientia**, v. 8, n.1, p. 51-68. 2007.
- ATZENI, F.; BENDTZEN, K.; BOBBIO-PALLAVICINI, F.; CONTI, F.; CUTOLO, M.; MONTECUCCO, C.; SULLI, A.; VALESINI, G.; SARZI-PUTTINI, P. Infecções e tratamento de pacientes com doenças reumáticas. **Clinical and Experimental Rheumatology - journal of rheumatology**, v. 26, n. 48, p. 67 – 73. 2008.
- BEAUDOIN, C.; JEAN, S.; BESSETTE, L.; STE-MARIE, L. G.; MOORE, L.; BROWN, J. P. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis C. **Osteoporosis International**, p. 27, n.9, p. 2835 - 2844, Apr. 2016.
- BELL, J. M.; SHIELDS, M. D.; WATTERS, J.; HAMILTON, A.; BERINGER, T.; ELLIOTT, M.; QUINLIVAN, R.; TIRUPATHI, S.; BLACKWOOD, B. Interventions to prevent and treat corticosteroid-induced osteoporosis and prevent osteoporotic fractures in Duchenne muscular dystrophy. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2017.
- BEN, A. J.; PIOVESAN, D. M.; AGOSTINHO, M. R.; KATZ, NATAN. Resumo Clínico - ARTRITE REUMATOIDE. **Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia TelessaúdeRS/UFRGS**, Faculdade de Medicina. 2016.
- BESADA E. Potential patient benefit of a subcutaneous formulation of tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis: a critical review. **Patient Preference and Adherence**. v. 8, p. 1051–1059. 2014.
- BIJLSMA, J.W.; JACOBS, J. W; GOES, M.C.V. D. The value of glucocorticoid co-therapy in different rheumatic diseases - positive and adverse effects. **Arthritis Research & Therapy**. v.16. 2014.

BUTTGEREIT F.; HUISMAN, A. M.; JACOBS, J.W.; BIJLSMA, J. W. New developments in glucocorticoid therapy: selective agonists of glucocorticoid receptors, nitrosteroids and liposomal glucocorticoids. **Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde**, n. 150, p. 476-480. 2008.

CAMARGOS, M. C. S.; BOMFIM, W. C. Osteoporosis and Healthy Life Expectancy: estimates for Brazil in 2008. **Cadernos saúde coletiva**, v.25, n.1, Rio de Janeiro, Jan./Mar. 2017.

CAMPAGNOLO, A. M. **Estudo histológico da ação dos corticosteroides injetáveis no processo agudo de cicatrização das pregas vocais de coelhos**. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP. 2009.

CAPLAN, A.; FETT, N.; ROSENBAACH, M.; WERTH, V. P.; MICHELETTI, R. G. 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, p.191 – 198, February. 2017.

CARDOSO, T.; ALARCÃO, I.; CELORICO, J. **Revisão da literatura e sistematização do conhecimento**. 2ªed. Porto Editora, 80 p. 2010.

CARTER, J. D.; ZARABADI, A. S.; RICCA, L. R.; MCNEIL, A.; VALERIANO-MARCET, J.; VASEY, F. B.; SEBBA, A. I. A safety analysis of oral prednisone as a pretreatment for rituximab in rheumatoid arthritis. **Clinical Rheumatology**, v. 31, n. 11, p. 1605 – 1610, November, 2012.

CHATTERJEE, A. M.; GUIN, A.; CHAKRABORTY, S.; SINHAMAHAPATRA, P.; GHOSH, 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. 5, p. 669 – 675. 2012.

CHUNG, S.; SON, G. H.; KIM, K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: its regulation and clinical implications. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1812, n. 5, p. 581-91, May. 2011.

COBRA, J. F.; MELO, M. R.; FARIA, C. D. C.; LONGUI, C. ALBERTO.; MONTE, O. Simultaneous evaluation of *in vivo* glucocorticoid sensitivity and expression of glucocorticoid receptor alpha-isoform in rheumatoid arthritis patients. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 53, n.1, feb. 2009.

CONRADO, D. J.; KRISHNASWAMI, S.; SHOJI, S.; KOLLURI, S.; HEY, H. J.; CABE, D.; ROJO, R.; TAMMARA, B. K. 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. 3, p. 325-341, Jun. 2016.

CORBACHO, M. I.; DAPUETO, J. J. Avaliação da capacidade funcional e da qualidade de vida de pacientes com artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 31-43. 2010.

CORREA, A. A.; DÍAZ, R. C. R.; LOTERO, M. A. A. Efficacy of epidural methylprednisolone in radicular pain. **Colombian Journal of Anesthesiology**, Bogotá, v. 43, n.1, Jan./Mar. 2015.

COSTA, J. O.; LEMOS, L. L. P.; MACHADO, M. A. A.; ALMEIDA, A. M.; KAKEHASI, A. M.; ARAÚJO, V. E.; CHERCHIGLIA, M. L.; ANDRADE, E. I. G.; ACURCIO, F. A. Infiximabe, metotrexato e sua combinação no tratamento da artrite reumatoide: revisão sistemática e metanálise. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 2, Mar./Apr. 2015.

CUNHA, V. R. **Estudo da associação da síndrome metabólica com as manifestações clínicas da artrite reumatoide**. 2010. 78 f. Dissertação de mestrado – Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, área de concentração: Reumatologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.

CUTOLO, M.; HOPP, M.; LIEBSCHER, S.; DASGUPTA, B.; BUTTGEREIT, F. Modified-release prednisone for polymyalgia rheumatica: a multicentre, randomised, active-controlled, double-blind, parallel-group study. **Rheumatic and Musculoskeletal Diseases**, v. 3, n. 1, Mar. 2017.

DE BOSSCHER, K.; HAEGEMAN, G.; ELEWAUT, D. Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 10, p. 497 – 504. 2010.

DESSEIN, P. H.; JOFFE, B.I.; STANWIX, A. E.; CHRISTIAN, B. F.; VELLER, M. Glucocorticoids and insulin sensitivity in rheumatoid arthritis. **The Journal of Rheumatology**, v. 31, n.5, p.867 - 874, May. 2004.

DEUS, R. S.; FERRAZ, A. L.; OESTERREICH, S. A.; SCHMITZ, W. O.; SHINZATO, M. M. Caracterização de pacientes com artrite reumatoide quanto a fatores de risco para doenças vasculares cardíacas no Mato Grosso do Sul. **Revista Brasileira de Reumatologia**, são paulo, v. 55, n. 6, Nov./Dec. 2015.

DIAZ, G. S.; COROMINAS, H. Nurse management of cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis. **British Journal of Nursing**, v. 22, n. 14. 2013.

DIXON, W. G.; KEZOUH, A.; BERNATSKY, S.; SUISSA, S. 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, p. 956–960. 2011.

DONATTI, V. H. K.; KOCH, V. H. K.; TAKAYAMA, L.; PEREIRA, R. M. R. Os glicocorticoides e seus efeitos no crescimento e na mineralização óssea. **Journal of Pediatrics**, V. 87, n.1, Porto Alegre Jan./Feb. 2011.

DORE, R. K.; COHEN, S. B.; LANE, N. E.; PALMER, W.; SHERGY, W.; ZHOU, L.; WANG, H.; TSUJI, W.; NEWMARK, R. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 69, n. 5, p. 872 - 875, Sep. 2010.

EIKEN, P.; VESTERGAARD, P. Treatment of osteoporosis after alendronate or risedronate. **Osteoporosis International**, v. 27, n. 1, p. 1 – 12, Jan. 2016.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**. v. 18, n.1, p. 1-260, jan/mar. 2014.
ERRANTE, P.R.; RODRIGUES, F. S. M.; TAVARES, J. G. P.; REIS, M. C. M.; ICIMOTO, M. Y.; FERRAZ, R. R. N.; CARICATI-NETO, A. Mecanismo de Ação e Resistência ao Uso de Glicocorticóides. **Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica**, v. 6, n. 2. 2014.

ESMAEILI, M.; CHERAGHI, M. A.; SALSALI, M.; GHIYASVANDIAN, S. Nursing students' expectations regarding effective clinical education: a qualitative study. **International Journal of Nursing Practice**, v. 20, n. 5, p. 460 – 467, Oct. 2014.

FIORE, A. E.; UYEKI, T. M.; BRODER, K.; FINELLI, L.; EULER, G. L.; SINGLETON, J. A.; ISKANDER, J. K.; WORTLEY, P. M.; SHAY, D. K.; BRESEE, J. S.; COX, N. J. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 59, n. 8, August. 2010.

GHISELLI, G; JARDIM, W. F. Interferentes endócrinos no ambiente. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 695-706. 2007.

GILLESPIE, M. T. Impacto de citocinas e linfócitos T sobre a diferenciação e função dos osteoclastos. **Arthritis Research & Therapy**, v. 9, p. 103. 2007.

GLUCK, T.; MULLER-LADNER, U. Vacinação em pacientes com doenças crônicas reumáticas ou auto-imunes. **Clinical Infectious Diseases**, n. 46, p. 1459 – 1465. 2008.

GOELDNER, I.; SKARE, T. L.; REASON, I. T. M.; UTIYAMA, S. R. R. Artrite reumatoide: uma visão atual. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 5, p. 495-503, outubro. 2011.

GOES, M. C. V. D.; JACOBS, J. W.; BOERS, M.; ANDREWS, T.; BAKKERS, B. M. A.; BUTTGEREIT, F.; CAEYERS, N.; CHOY, E.H.; CUTOLO, M.; SILVA, J. A.; GUILLEVIN, L.; HOLLAND, M.; KIRWAN, J. R.; ROVENSKY, J.; SAAG, K. G.; SEVERIJNS, G.; WEBBER, S.; WESTHOVENS, R.; BIJLSMA, J. W. 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.6, p. 1015-1021. 2010.

GOMES, R. K. S.; PIRES, F. A.; NOBRE, M. R. C.; MARCHI, M. F. S.; RICKLI, J. C. K. 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. 3, p. 204-209, May./Jun. 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. 3. 2011.

GOODWIN, J. E.; GELLER, D. S. Glucocorticoid-induced hypertension. **Pediatric Nephrology**, v. 27, n. 7, p. 1059 – 1066, Jul. 2011.

GROSSMAN, J. M.; RANGANATH, V. K.; CHEN, W.; FURST D. E.; MCMAHON, M.; VOLKMANN, E.; GORDON, R.; SAAG, K. G.; CURTIS, J. R.; PATKAR, N. M.; CAPLAN, L. NEGÓCIO, C. Recomendações para a prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides. **Arthritis Care & Research**, v. 64, n. 3, p.464, fev. 2010.

GUIMARÃES, F. A. G.; SANTOS, G. M.; SILVA, C. M. A.; BALÇA, F. C.; ZOGAIB, I. R. O uso de esteroides anabolizantes e doping: o nível de conhecimento de atletas da natação e atletismo. **Revista Ceciliana**, v. 4, n.1, p. 83-85, jun. 2012.

HOES, J. N.; JACOBS, J. W.; BOERS, M.; BOUMPAS, D.; BUTTGEREIT, F; CAEYERS, N.; CHOY, E. H.; CUTOLO, M.; SILVA, J. A.; ESSELENS, G.; GUILLEVIN, L.; HAFSTROM, I.; KIRWAN, J. R.; ROVENSKY, J.; RUSSELL, A.; SAAG, K. G.; SVENSSON, B.; WESTHOVENS, R.; ZEIDLER, H.; BIJLSMA, J.W. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 12, p. 1560 - 1567, Jul. 2007.

JOHN, H.; KITAS, G.; TOMS, T.; GOODSON, N. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 23, p. 71– 82. 2009.

KIRWAN, J. R.; BIJLSMA, J. W.; BOERS, M.; BEVERLEY, S. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis. **Cochrane Database Syst Rev**, 24 january. 2007.

KOŞAN, C.; AYAR, G.; ORBAK, Z. Effects of steroid treatment on bone mineral metabolism in children with glucocorticoid-sensitive nephrotic syndrome. **West Indian Medical Journal**, v. 61, n. 6, p. 627 – 630, Sep. 2012.

LACATIVA, P. G.; FARIAS, M. L. Osteoporosis and inflammation. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 2, p. 123 – 132, Mar. 2010.

LAUGERO, K. D. Reinterpretation of basal glucocorticoid feedback: implications to behavioral and metabolic disease. **Vitamins and Hormones**, v. 69, n. 1, p. 29. 2007.

LAVORATO, F. A. **Achados laboratoriais decorrentes do uso terapêutico de anti-inflamatórios esteroidais: uma revisão da literatura**. 2016. 24 f. Monografia Centro de Ensino São Lucas, Bacharel em Biomedicina, Porto Velho – RO. 2016.

LEE, D. W.; CHOI, Y. S.; PARK, K. H.; KIM, C. S.; MOON, I. S. Effect of microthread on the maintenance of marginal bone level: a 3-year prospective study. **Clinical Oral Implants Research**, v. 18, p. 465-470. 2008.

LIDOFSKY, S.; SMITH, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis in inflammatory bowel disease. **Medicine and Health, Rhode Island**. v. 92, n. 4, p. 128 – 130. 2010.

LIMA, A. P. M.; MOREIRA, S.; SOUZA, Y. B.; BARROS, K. B. N. T. ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EM IDOSOS. **Mostra Científica da Farmácia**, Quixadá: Centro Universitário Católica de Quixadá. 2016.

LIN, S.; HUANG, J.; ZHENG, L.; LIU, Y.; LIU, G.; LI, N.; WANG, K.; ZOU, L.; WU, T.; LING, Q.; CUI, L.; LI, G. Osteoporose Induzida por Glucocorticóides em Ratos em Crescimento. **Calcified Tissue International**, v. 95, n. 4, p. 362 – 373. 2014.

LONGUI, C.A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **Journal of Pediatrics**. v.83, n. 5, Porto Alegre, Nov. 2007.

MACEDO, R. B. V.; KAKEHASI, A, M.; ANDRADE, M. V. M. IL33 na artrite reumatoide: potencial contribuição para a patogênese. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo. v. 56, n.5, p. 451–457, Sept./Oct. 2016.

MARICIC, M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis. **Rheumatic Disease Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 415-431. 2011.

MARTÍNEZ, B. B.; PEREIRA, A. C. C.; MUZETTI, J. H.; TELLES, F. P. Experimental model of glucocorticoid-induced insulin resistance. **Acta Cirurgica Brasileira**, São Paulo, v. 31, n. 10, Oct. 2016.

MASHAD, A. M.; HAWY, M. A.; HEFNAWY, S. M.; MOHAMED, S. M. Bone mineral density in children with idiopathic nephrotic syndrome. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro. v. 93, n. 2, p. 142 – 147. 2017.

MATSUMOTO, T.; RUFINO, C.; PAULA, E.; ALVES, M. Análise de custo-efetividade de tocilizumabe como primeira linha de tratamento biológico para pacientes com artrite reumatoide, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 3, p. 185-191. 2017.

MELO, B. J. S. **Avaliação do efeito do análogo de glicocorticoide L5 na resposta inflamatória, na estrutura e biomecânica óssea e na composição corporal de camundongos fêmeas adultos**. 2013. 27 f. Dissertação (mestrado em ciências) – Programa de Pós - Graduação em Ciências Morfofuncionais do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, São Paulo. 2013.

MELO, L. F.; SÉRGIO, L. S. Análise neuropsicológica de distúrbios cognitivos em pacientes com fibromialgia, artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 175-188. 2012.

METSELAAR, J. M.; WAUBEN, M. H.; WAGENAAR-HILBERS, J. P.; BOERMAN, O.C.; STORM, G. Complete remission of experimental arthritis by joint targeting of glucocorticoids with long-circulating liposomes. **Arthritis & Rheumatology**, v. 48, n.7, p. 2059 - 2066, Jul. 2015.

Ministério da Saúde (Brasil). **Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) – Artrite Reumatoide**. p. 1-51. 2013.

MOK, C. C.; HO, L. Y.; MA, K. M. Switching of oral bisphosphonates to denosumab in chronic glucocorticoid users: a 12-month randomized controlled trial. **Bone**, v. 75, p. 222 - 228, Jun. 2015.

MOLINERO, V. A.; LOU ARNAL, L. S.; MEDINA ORGAZ, M. E.; JACOBO, M. S.; IBÁÑEZ, A. E. J. Osteoporosis treatment with biphosphonates: Approaches to care reality. **Atención Primaria**, v. 43, n. 2, p. 95 – 99, Feb. 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**. February, 2017.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; FRONZA L. S. R.; BERTOLO M.B.; FREITAS M. V.C.; SILVA, N. A.; JÚNIOR, P. L.; GIORGI, R.D. N.; LIMA, R. A. C.; PINHEIRO, G. R. C. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 135-174. 2012.

MOTA, L. M. H.; CRUZ, B. A.; BRENOL, C. V.; PEREIRA, I. A.; REZENDE-FRONZA, L. S.; BERTOLO, M. B.; FREITAS, M. V. C.; SILVA, N. A.; LOUZADA-JUNIOR, P.; GIORGI, R. D. N.; LIMA, R. A. C.; BERNARDO, W. M.; PINHEIRO, G. R. C. Guidelines for the drug treatment of rheumatoid arthritis Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 53, n. 2, Mar./Apr. 2013.

MOTA, L.M.H.; CARVALHO, J. F, SANTOS, N. L. L. Autoantibodies and other serological markers in rheumatoid arthritis: predictors of disease activity? **Clinical Rheumatology**, v. 28, n. 10, p. 1127–34. 2009.

NAMPEI, A.; HASHIMOTO, J.; KOYANAGI, J.; ONO, TAKESHI.; HASHIMOTO, H.; TSUMAKI, N.; TOMITA, T.; SUGAMOTO, K.; NISHIMOTO, N.; OCHI, T.; YOSHIKAWA, H. Characteristics of fracture and related factors in patients with rheumatoid arthritis. **Modern Rheumatology**, v.18, n. 2, p. 170-176. Feb. 23. 2008.

OLIVEIRA, C. M. B.; SAKATA, R. K.; ISSY, A. M.; GEROLA, L. R.; SALOMÃO, R. Citocinas e Dor. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 61, n. 2, p. 255-265, 2011.

OLIVEIRA, L. G. GUIMARÃES, M. L. G. Osteoporose no homem, **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 45, n. 5. 2010.

OZBAKIR, B.; CRIELAARD, B. J.; METSELAAR, J. M.; STORM, G.; LAMMERS, T. Liposomal corticosteroids for the treatment of inflammatory disorders and cancer. **Journal of Controlled Release**, v. 28, n. 190, p. 624 - 636, May. 2014.

PANOULAS, V. F.; DOUGLAS, K. M. J.; STAVROPOULOS-KALINOGLU, A.; METSIOS, G. S.; NIGHTINGALE, P.; KITA, M. D.; ELISAF, M. S.; KITAS, G. D. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. **Rheumatology (Oxford Academic)**, v. 47, n. 1, p. 72 – 75, 2008.

PAPAPOULOS, S.; LIPPUNER, K.; ROUX, C.; LIN, C. J.; KENDLER, D. L.; LEWIECKI, E. M.; BRANDI, M. L.; CZERWIŃSKI, E.; FRANEK, E.; LAKATOS, P.; MAUTALEN, C.; MINISOLA, S.; REGINSTER, J. Y.; JENSEN, S.; DAIZADEH, N. S.; WANG, A.; GAVIN, M.; LIBANATI, C.; WAGMAN, R. B.; BONE, H. G. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 12, p. 2773 - 27783, Jul. 2015.

PASSOS, L. F. S. Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica, **Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde**, v. 1, n. 15, Brasília, setembro. 2015.

PEREIRA, I. A.; LAURINDO, I. M.; ZIMMERMANN, A. F.; CASTRO, W. G. R.; MELLO, F.; BORBA, E. F.; 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. 1, p. 58 – 64. 2009.

PEREIRA, R. M. R.; CARVALHO, F. J.; PAULA, P. A.; ZERBINI, C.; DOMICIANO, D. S.; GONÇALVES, H.; DANOWSKI, J. S.; NETO, J. F. M.; MENDONÇA, L. M. C.; BEZERRA, M. C.; TERRERI, M. T.; IMAMURA, M.; WEINGRILL, P.; PLAPLER, P. G.; RADOMINSKI, S.; TOURINHO, T.; SZEJNFELD, V. L.; ANDRADA, N. C. Diretrizes para prevenção e tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 4, n. 2, p. 569-593. 2012.

PEREIRA, R. M. R.; CARVALHO, J. F.; CANALIS, E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. **Clinics**, v.65, n.11, p.1197-1205. 2010.

PI, H.; ZHOU, H.; JIN, H.; NING, Y.; WANG, Y. Abnormal Glucose Metabolism in Rheumatoid Arthritis. **Biomed Research International**, January. 2017.

PICON, P. D.; GADELHA, M. I. P.; ALEXANDRE, R. F. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - artrite reumatoide**. 2014.

RAU, R. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **Arthritis & Rheumatology**, v. 52, p. 3371–3380. 2014.

RIBAS, S. A.; MENDES, S. D.; PIRES, L. B.; VIEGAS, R. B.; SOUZA, I.; BARRETO, M.; CASTRO, M.; BAPTISTA, A. F.; SÁ, K. N.; Sensibilidade e especificidade dos instrumentos de avaliação da qualidade de vida na artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v.56, n.5, p. 406–413, Sept./Oct. 2016.

RICHY, F.; ETHGEN, O.; BRUYERE, O.; REGINSTER, J. Y. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. **Osteoporosis International**, v. 15, n. 4, p. 301-310. 2013.

RIZZOLI, R.; BIVER, E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: who to treat with what agent?. **Nature Reviews. Rheumatology**. v. 11, n. 2, p. 98 – 109. 2015.

ROGLER, G. Efeitos adversos gastrointestinais e hepáticos de fármacos utilizados no tratamento de DII . **Best Practice and Research Clinical Gastroenterology**, v. 24 , p. 157-165. 2010.

ROMANHOLI, D. J. P. C.; SALGADO, L. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n.8, p.1280 - 1292. 2007.

SÁ – JUNIOR, L. S. M. Desconstruindo a definição de saúde. **Jornal do Conselho Federal de Medicina (CFM)**, p. 15-16. jul/ago/set. 2004.

SAAG, K. G.; AGNUSDEI, D.; HANS, D.; KOHLMEIER, L. A.; KROHN, K. D.; LEIB, E. S.; MACLAUGHLIN, E. J.; ALAM, J.; SIMONELLI, C.; TAYLOR, K. A.; MARCUS, R. Trabecular Bone Score in Patients With Chronic Glucocorticoid Therapy-Induced Osteoporosis Treated With Alendronate or Teriparatide. **Arthritis & Rheumatology**, v. 69, v. 9, p. 2122 – 2128. 2016.

SAAG, K. G.; ZANCHETTA, J. R.; DEVOGELAER, J. P.; ADLER, R. A.; EASTELL, R.; SEE, K.; KREGE, J. H.; KROHN, K.; WARNER, M. R. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. **Arthritis & Rheumatology**. v. 60, n. 11, p. 3346 – 3355. 2009.

SANTOS, A. A. P.; FERREIRA, C. C.; SILVA, M. L. Fatores que interferem na escolha do método contraceptivo pelo casal: revisão integrativa. **Revista da Associação Portuguesa de Sociologia**. v. 18, n. 3, p. 368-377, jul/set. 2015.

SANTOS, A. C.; VIANA D. C.; BERTASSOLI, B. M.; VASCONCELOS, B. G.; OLIVEIRA, D. M.; RICCI, R. E. G.; OLIVEIRA, M. F.; MIGLINO, M. A.; ASSIS-NETO, A. C. Adrenal glands of Spix's yellow-toothed cavy (*Galea spixii*, Wagler, 1831): morphological and morphometric aspects. **Brazilian Journal of Biology**, v. 76, n. 3, July/Sept. 2016.

SANTOS, H. M. P. **Efeito da associação de *Ginkgon biloba* e exercício físico no tratamento da osteoporose induzida por glicocorticoides em ratas**. 2013. 88 f. Dissertação (Mestrado em Biociência Animal) – Programa de pós graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife. 2013.

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. 2, p. 171–177, Mar./Apr. 2016.

SANTOS, V. O que é e como fazer “revisão da literatura” na pesquisa teológica. **Fides Reformata XVII**, n. 1, p. 89-104. 2012.

SCHEINBERG, M.; GOLMIA, R.; ROLLO, C. O uso de agentes biológicos no tratamento de artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 72, n. 9, p. 403 – 41., 2015.

SCHUR, P.; FIRESTEIN, G. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **UpToDate**, Oct. 2012.

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.2, p. 158-170, mar./abr. 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2010.

SILVA, R. G.; PIPPA, M. G. B.; ZERBIN, C. A. F. Avaliação da composição corpórea e densidade mineral óssea em mulheres portadoras de artrite reumatóide. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n.2, p.135 – 141. 2007.

SKÁCELOVÁ, M.; MARTINA, S.; PAVEL, H.; ZUZANA, H.; KATEŘINA, L. 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. 3, may. 2017.

SKARE, T. L.; DAGOSTINI, J. S.; ZANARDI, P. I.; NISIHARA, R. M. Infections and systemic lupus erythematosus Infecções e lúpus eritematoso sistêmico. **Einstein**, v. 14, n. 1, p. 47 – 51. 2016.

SMOAK, K. A.; CIDLOWSKI, J. A. Mechanisms of glucocorticoid receptor signaling during inflammation. **Mechanisms of Ageing and Development**, v. 125, p. 697 – 706, Oct-Nov. 2007.

SMOLEN, J. S.; HAN, C. HEIJDE, V. D. Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade . **Annals of the Rheumatic Diseases**,v. 68, n. 823, p. 7, 2009.

SOCORRO, C. D.; TRISTÁ, S. E. T.; TORRES, E. R.; GARCÍA, Y. G. Glucocorticoid deprivation syndrome. **Revista Cubana de Endocrinologia**, v. 25, n.3. 2014.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102 – 106. 2010.

STREHL, C.; VAN DER GOES, M. C.; BIJLSMA, J. W.; JACOBS, J. W.; BUTTGEREIT, F. Glucocorticoid-targeted therapies for the treatment of rheumatoid arthritis. **Expert Opin Investig Drugs**, v. 26, n. 2, p. 187-195, Feb. 2017.

STREHL, C.; BIJLSMA, J. W.; WIT, M.; BOERS, M.; CAEYERS, N.; CUTOLO, M.; DASGUPTA, B.; DIXON, W. G.; GEENEN, R.; HUIZINGA, T. W.; KENT, A.; THURAH, A. L.; LISTING, J.; MARIETTE, X.; RAY, D. W.; SCHERER, H. U.; SEROR, R.; SPIES, C. M.; TARP, S.; WIEK, D. WINTHROP, K. L.; BUTTGEREIT, F. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 75, n. 6, p. 952-7, Jun. 2016.

TAKEUCHI, T.; TANAKA, Y.; ISHIGURO, N.; YAMANAKA, H.; YONEDA, T.; OHIRA, T.; OKUBO, N.; GENANT, H. K.; HEIJDE, D. V. Denosumab, cortical bone and bone erosion in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**. 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**, Bethesda, v. 301, n. 1, p. 11-24, 2011.

TEITELBAUM, S. L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? **American Journal of Pathology**, v. 170, n. 2, p. 427 – 435. 2007.

TOMASZEWSKA, M. P.; ADAMCZUK, D.; KISIEL, A.; SKRZYPCZYK, P.; PRZEDLACKI, J.; GÓRSKA, E.; STELMASZCZYK EMMEL, A. S.; DEMKOW, U.; BLAIM, M.R. Markers of bone metabolism in children with nephrotic syndrome treated with corticosteroids. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, p. 840, n. 9, p. 21-28. 2015.

TORRES, A.; SIBILA, O.; FERRER, M.; POLVERINO, E.; MENENDEZ, R.; MENSA, J.; GABARRÚS, A.; SELLARÉS, J.; RESTREPO, M. I.; ANZUETO, A.; NIEDERMAN, M. S.; AGUSTÍ, C. 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. 7, p. 677 – 686, February 17. 2015.

TORRES, R.C.; INSUELA, D.B.R.; CARVALHO, V.F. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. **Corpus et Scientia**. RJ, v. 8, n. 2, p. 36-51. 2012.

VALE, B. N.; TEIXEIRA, H. L.; JUBÉ, J. K. B.; BERTO, A. M. C.; LOPES, V. G. C.; OGAWA, N. W. Indução da síndrome metabólica em ratos pelo tratamento agudo e crônico de dexametasona. **Revista Cereus**, v. 8, n. 1. 2016.

VAN ASSEN, S.; AGMON-LEVIN, N.; ELKAYAM, O.; CERVERA, R.; DORAN, M. F.; DOUGADOS, M.; EMERY, P.; GEBOREK, P.; IOANNIDIS, J. P. A.; JAYNE, D. R. W.; KALLENBERG, C. G. M.; MÜLLER-LADNER, U.; SHOENFELD, Y. STOJANOVICH, L.; VALESINI, G.; WULFFRAAT, N. M.; BIJL, M. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 3, p. 414 – 422. 2011.

VERGLES, M. J.; SALAMON, L.; KRSTULOVIC, M. D.; KEHLER, T.; SAKIC, D.; BADOVINAC, O.; VLAK, T.; NOVAK, S.; ROGOZNICA, S. N.; HANIH, M.; BEDEKOVIC, D.; GRAZIO, S.; KADOJIC, M.; AHIC, M. J.; PRUS, V.; STAMENKOVIC, D.; SOSO, D.; ANIC, B.; NAGLIC, B. D.; GAMULIN, S. Is the prevalence of arterial hypertension in rheumatoid arthritis and osteoarthritis associated with disease?. **Rheumatology International**, v. 33, p. 1185 – 1192. 2013.

YU, S. F.; CHEN, J. F.; CHEN, Y. C.; LAI, H. M.; KO, C. H.; CHIU, W. C.; SU, F. M.; HSU, C. Y.; SU, B. Y. J.; WU, C. H.; CHENG, T. T. Beyond bone mineral density, FRAX-based tailor-made intervention thresholds for therapeutic decision in subjects on glucocorticoid: A nationwide osteoporosis survey. **Medicine**, v. 96, n.5, p. 5959, February. 2017.

YURGAKY, J. M. S.; ARREDONDO, A. M. G. Osteoporosis asociada a glucocorticoides: una aproximación práctica. revisión. **Revista de la Facultad de Medicina**, v. 12, n. 2, p. 210-220. 2010.