



Terapêuticas comuns: quando e como?

- Glucocorticoides-

Carlos Costa
Serviço de Reumatologia
Centro Hospitalar Trás-os-Montes e Alto Douro



Sumário

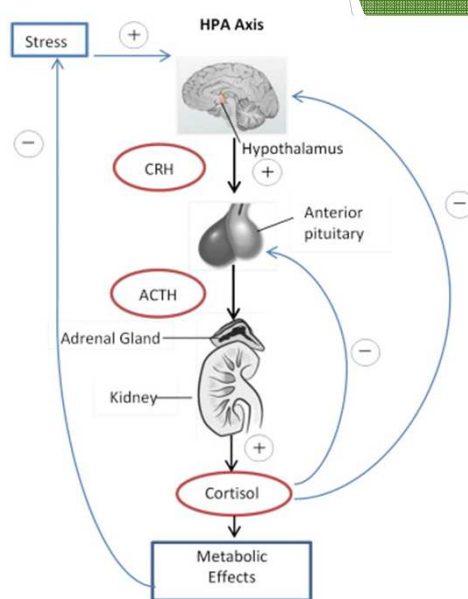
- ▶ O que são?
- ▶ Efeitos biológicos
- ▶ Classificação das doses
- ▶ Indicações
- ▶ Efeitos secundários
- ▶ Contra-indicações
- ▶ Gravidez e amamentação
- ▶ Desmame
- ▶ Mensagens finais
- ▶ Bibliografia



Glucocorticoides

- o que são?

- ▶ Hormonas esteroides
 - ▶ produzidas na glândula suprarrenal
 - ▶ eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal
 - ▶ derivados do colesterol
- ▶ Cortisol
 - ▶ corticoide endógeno
 - ▶ descoberto em 1935 e sintetizado em 1948
- ▶ Diversos glucocorticoides sintéticos
 - ▶ estrutura química
 - ▶ potência, vida média



Glucocorticoides

- o que são?

	Equivalent Glucocorticoid Dose (mg)	Relative Glucocorticoid Activity	Relative Mineralocorticoid Activity	Protein Binding	Half-Life in Plasma (hr)	Biologic Half-Life (hr)
Short-Acting						
Cortisone	25	0.8	0.8	-	0.5	8-12
Cortisol	20	1	1	++++	1.5-2	8-12
Intermediate-Acting						
Methylprednisolone	4	5	0.5	-	>3.5	18-36
Prednisolone	5	4	0.6	++	2.1-3.5	18-36
Prednisone	5	4	0.6	+++	3.4-3.8	18-36
Triamcinolone	4	5	0	++	2->5	18-36
Long-Acting						
Dexamethasone	0.75	20-30	0	++	3-4.5	36-54
Betamethasone	0.6	20-30	0	++	3-5	36-54

*Clinically; sodium and water retention, potassium depletion.
 -, None; ++, high; +++, high to very high; +++, very high.

Efeitos biológicos

► Lipofílicos

- Mecanismo genómico
 - 30 min
 - fatores de transcrição nuclear
 - Inibição de citocinas inflamatórias, prostaglandinas...
- Mecanismo não genómico
 - escassos minutos
 - recetores membrana
 - doses elevadas (pulsos)



Efeitos biológicos

- Reduz e inibe a ativação, proliferação, diferenciação e sobrevivência das células inflamatórias:
 - Linfócitos B, T, macrófagos, neutrófilos
 - ↓ moléculas de adesão
- Inibe a produção de citocinas e moléculas inflamatórias:
 - IL-1B, IL-2, IL-3, IL-6, TNF, interferon- γ ...
 - Prostaglandinas, leucotrienos...
 - Metaloproteinases, collagenases...



Classificação das doses

	Equivalente de prednisona
Baixa dose	≤ 7.5 mg/dia
Dose média	>7.5 mg e ≤ 30 mg/dia
Alta dose	>30 mg e ≤ 100 mg/dia
Dose muito elevada	>100 mg/dia
Pulsos	≥ 250 mg/dia, de 1 a 5 dias



Indicações

- ▶ Artrite Reumatóide
 - ▶ sintomas, rigidez matinal
 - ▶ efeito modificador da doença
 - ▶ diminui a progressão radiográfica quando associado com um DMARD
 - ▶ baixa dose
 - ▶ intra-articular
- ▶ Artrite Idiopática Juvenil
 - ▶ intra-articular
 - ▶ forma sistémica
- ▶ Artrite Psoriática e Espondilartrites
 - ▶ sem evidência no envolvimento axial
 - ▶ envolvimento articular periférico
 - ▶ dactilite e entesite
 - ▶ exacerbações da psoríase com o desmame



Indicações

- ▶ Gota
 - ▶ monoartrite (intra-articular)
 - ▶ envolvimento poliarticular
 - ▶ profilaxia
 - ▶ contraindicação a AINEs e/ou colchicina
 - ▶ baixa dose
- ▶ Doença por depósito de pirofosfato cálcio
 - ▶ monoartrite (intra-articular)
 - ▶ envolvimento poliarticular
 - ▶ profilaxia
 - ▶ baixa dose
- ▶ Polimialgia reumática
 - ▶ tratamento standard
 - ▶ 10-15mg/dia
 - ▶ 2 anos



Indicações

- ▶ Lupus Eritematoso Sistémico
 - ▶ doses variáveis de acordo com o envolvimento
 - ▶ envolvimento articular, muco-cutâneo (baixas doses)
 - ▶ envolvimento de órgão-alvo (serosite, anemia hemolítica, trombocitopenia, nefrite lúpica, SNC)
- ▶ Síndrome de Sjögren
 - ▶ envolvimento extra-glandular
 - ▶ sem evidência nos sintomas secos
 - ▶ envolvimento órgão-alvo
- ▶ Esclerose Sistémica
 - ▶ envolvimento articular e muscular
 - ▶ evitar doses superiores a 10-15 mg/dia → crise renal esclerodérmica



Indicações

- ▶ Doença Mista do Tecido Conjuntivo
 - ▶ envolvimento de órgão alvo
 - ▶ artrite, miosite, pericardite, doença pulmonar intersticial
- ▶ Miopatias Inflamatórias idiopáticas
 - ▶ altas doses (indução da remissão)
 - ▶ associado a DMARDs
- ▶ Vasculites
 - ▶ altas doses e pulsos (indução da remissão)
 - ▶ associado a DMARDs



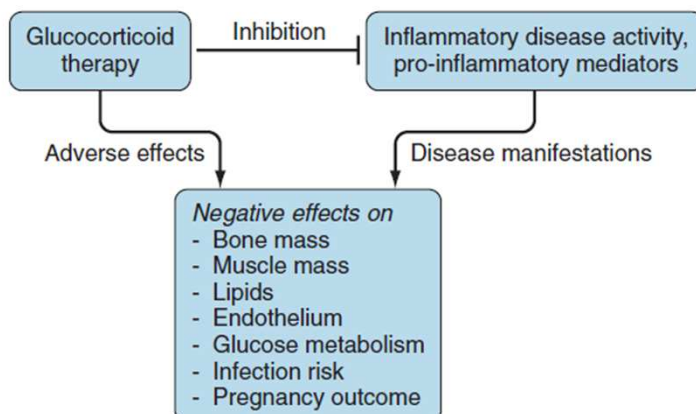
Indicações

- ▶ Osteoartrose primária
 - ▶ Intra-articular
- ▶ Patologia periarticular
 - ▶ tendinites, tenossinovites, bursites, entesite, STC...
 - ▶ infiltração local
- ▶ Fibromialgia
 - ▶ sem evidência clínica

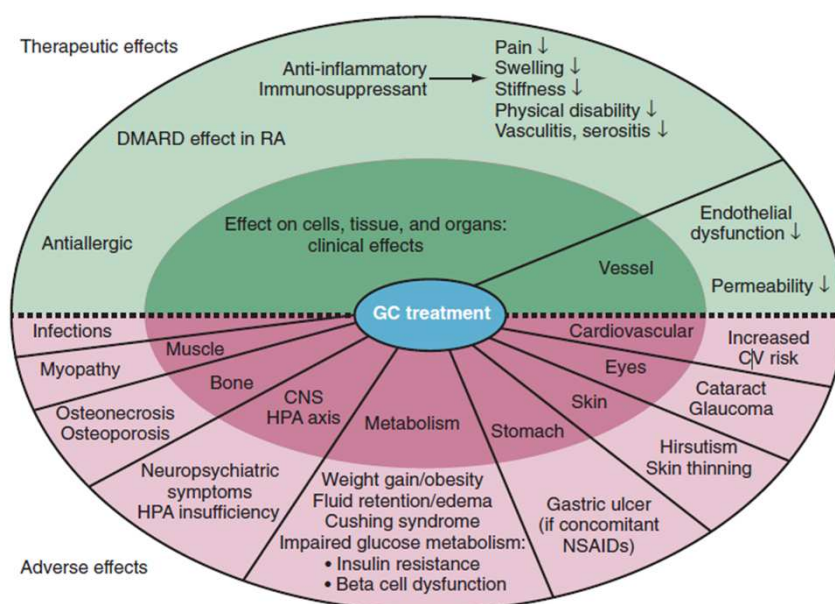


Efeitos adversos

- dose cumulativa
- duração do tratamento

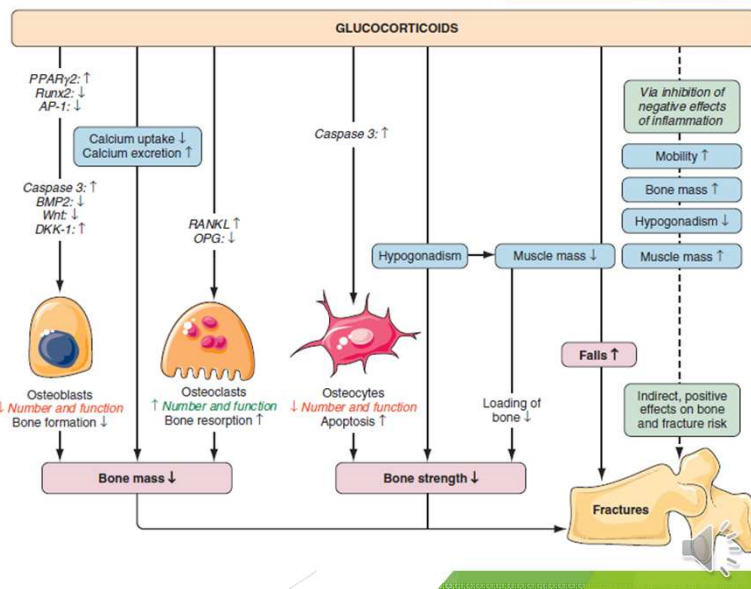


Efeitos adversos



Efeitos adversos

- ▶ **Músculo-esquelético**
 - ▶ Osteonecrose, miopatia
 - ▶ Osteoporose
- ▶ **Gastrointestinal**
 - ▶ úlcera péptica (associado a AINEs)
 - ▶ pancreatite, esteatose hepática
- ▶ **Infeções**
- ▶ **Suprime resposta de hipersensibilidade**
- ▶ **Cardiovascular**
 - ▶ HTA, retenção de líquidos, arteriosclerose
 - ▶ arritmias
- ▶ **Cutâneo**
 - ▶ atrofia cutânea, estrias, equimoses
 - ▶ hirsutismo, acne
 - ▶ ↓ cicatrização de feridas
 - ▶ pescoço de búfalo



Efeitos adversos

- ▶ **Endócrino**
 - ▶ diabetes mellitus / resistência à insulina
 - ▶ ↑ apetite, ↑ peso
 - ▶ alteração do metabolismo lipídico
 - ▶ fâcies Cushingóide
 - ▶ supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
 - ▶ hipogonadismo
- ▶ **Ocular**
 - ▶ catarata (posterior)
 - ▶ glaucoma
- ▶ **Comportamental/psiquiátrico**
 - ▶ insônia
 - ▶ euforia
 - ▶ instabilidade emocional
 - ▶ psicose



Gravidez e amamentação

- ▶ Gravidez
 - ▶ prednisona, prednisolona e metilprednisolona
 - ▶ não atravessam a barreira placentária
 - ▶ dexametasona, betametasona
 - ▶ atravessam a barreira placentária
 - ▶ bloqueio cardíaco congénito associado ao Síndrome Sjögren materno
 - ▶ maturação pulmonar
- ▶ Amamentação
 - ▶ prednisona e prednisolona
 - ▶ amamentar antes e 4 horas após administração



Interações medicamentosas

- ▶ Metabolismo pelo Citocromo P450
- ▶ Indutores do CYP 450
 - ▶ Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina
 - ▶ ↓ biodisponibilidade
- ▶ Inibidores do CYP 450
 - ▶ Contraceptivos orais (estrógenos), claritromicina, ritonavir, cetoconazol, itroconazol, diltiazem
 - ▶ ↑ biodisponibilidade
- ▶ Antiácidos com alumínio e magnésio: ↓ absorção da prednisolona
- ▶ Medroxiprogesterona e acetato de megestrol inibem o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal:
 - ▶ Insuficiência adrenal



Desmame

- ▶ Quando?
 - ▶ efeito terapêutico
 - ▶ não se alcançou o efeito terapêutico desejado
 - ▶ efeitos adversos
- ▶ Complicações:
 - ▶ agudização da doença de base
 - ▶ risco de insuficiência suprarrenal
 - ▶ qualquer dose durante mais de 3 semanas
 - ▶ $\geq 5\text{mg}/\text{dia}$ de prednisona equivalente ao final do dia, durante poucos dias
 - ▶ aparência Cushingóide
- ▶ Suspensão imediata:
 - ▶ psicose induzida que não responde aos antipsicóticos
 - ▶ ulcera córnea induzida por vírus herpes → risco de perfuração e cegueira



Desmame

- ▶ $\geq 40\text{ mg}/\text{dia}$
 - ▶ 5 a 10mg a cada 1 a 2 semanas
- ▶ 20 a 40 mg/dia
 - ▶ 5 mg a cada 1 a 2 semanas
- ▶ 10 a 20 mg/dia
 - ▶ 2,5 mg a cada 2 a 3 semanas
- ▶ 2,5 a 10 mg/dia
 - ▶ 1,25 mg a cada 2 a 4 semanas (ex. 10/7,5 mg)
- ▶ $\leq 2,5\text{mg}/\text{dia}$
 - ▶ dias alternados a cada 2 a 4 semanas



Mensagens finais

- ▶ Glucocorticoides têm efeitos imunossupressores e imunomoduladores
- ▶ Modificador da doença
 - ▶ Atrasa a progressão radiográfica na Artrite Reumatóide
- ▶ Efeitos secundários dependentes da dose cumulativa e tempo de exposição
- ▶ Conhecer e prevenir efeitos secundários
- ▶ Seguros

NÃO TER MEDO DE OS USAR, QUANDO CLINICAMENTE NECESSÁRIO E JUSTIFICÁVEL



Bibliografia

- ▶ Glucocorticoid, Kelley and Firestein´s Textbook of Rheumatology, 2017
- ▶ Glucocorticoids, Euler Online Course on Rheumatic diseases
- ▶ Pharmacologic use of glucocorticoids, Uptodate
- ▶ Determinants of glucocorticoids dosing, Uptodate
- ▶ Glucocorticoid withdrawal, Uptodate
- ▶ Buttgerit F, da Silva JA, Boers M, et al: Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 61:718-722, 2002.



OBRIGADO PELA VOSSA ATENÇÃO

