

Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura

Systemic corticosteroids: A review

Ana Líbia Cardozo Pereira, Flávia Clarissa Bortolini Bolzani, Mariane Stefani, Raúl Charlín

Instituto de Dermatologia Professor Rubem David Azuly - RJ. Brasil.

Correspondência:

Ana Líbia Cardozo Pereira

R Moreira César, 229 sala 1501 - Icaraí

Niterói -Rio de Janeiro- Brasil

Telefone: 21-2714-4224

e-mail: biacardozo@predialnet.com.br

Resumo

Os glicocorticóides (GC) sistêmicos são medicamentos amplamente utilizados por várias especialidades médicas, inclusive a dermatologia, por seus excelentes efeitos antiinflamatórios e imunossupressores. São muitas as dermatoses que apresentam indicação primária do uso desta classe de medicamentos. Por isso, o médico deve estar familiarizado com a farmacologia do medicamento, assim como sua administração e efeitos colaterais; entretanto não há muitos artigos recentes na literatura esclarecendo todos esses aspectos. Esse artigo visa revisar todos esses temas citados anteriormente, abordando principalmente medidas profiláticas aos possíveis e freqüentes efeitos colaterais.

(Cardozo Pereira AL, Bortolini Bolzani FC, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. Med Cutan Iber Lat Am 2007;35:35-50)

Palavras chave: corticosteróide sistêmico, dermatologia, efeitos colaterais.

Summary

Systemic corticosteroids are widely used for their excellent antiinflammatory and immunosuppressive effects. Numerous skin diseases are successfully treated with systemic steroids. Therefore, dermatologists are expected to have a deep knowledge on their pharmacology and side effects. Literature lacks of recent and updated data in regards to administration, adverse effects and pharmacological properties of systemic steroids used in dermatology. We review the most important aspects of this subject matter and would like to place emphasis on prophylactic measures on frequent side effects.

Key words: systemic corticosteroid, dermatology, side effects.

A estrutura molecular básica dos glicocorticóides (GC) é o ciclopentanoperidrofenantreno, derivado do colesterol que consiste em 3 anéis hexano e 1 anel pentano (Figura 1). Todos os GC, naturais e sintéticos, são variações dessa estrutura básica e precisam, para ter efeito, de um grupo 11-hidroxilo. Variantes dessa estrutura levam às diferenças na potência, meia vida, metabolismo e efeitos mineralocorticóides[1].

Absorção

Sua absorção ocorre na parte proximal do jejuno, alcançando o pico plasmático 30 a 90 minutos após a ingestão[2]. Os alimentos podem retardar, mas não diminuem a sua absorção.

Distribuição

A forma biologicamente ativa dos GC é a fração livre, não ligada a proteínas[1], que representa 10 % do nível plasmático de GC. Das moléculas ligadas às proteínas (forma inativa), 95% unem-se a transcortina ou CBG (*cortisol binding globulin* ou globulina ligadora de cortisol), proteína de baixa capacidade de transporte e alta afinidade para GC. Os 5% restantes ligam-se à albumina, sendo esta, ao contrário, de alta capacidade e baixa afinidade. Em baixas doses, os GC tendem a ligar-se à transcortina, e apenas com doses maiores inicia-se a ligação à albumina.

Os GC sintéticos possuem uma menor afinidade por proteínas plasmáticas (aproximadamente 70% de ligação), e, conseqüentemente, maior fração livre, o que leva a uma

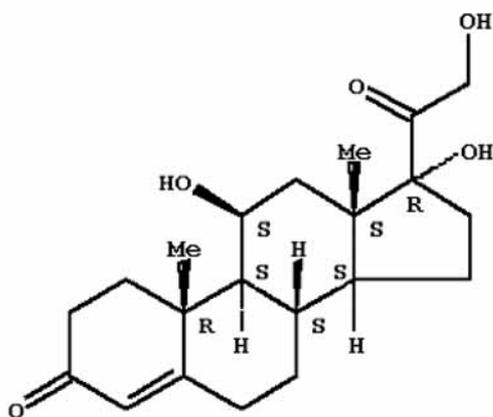


Figura 1. Estrutura Molecular do Cortisol.

maior atividade biológica e tendência a efeitos adversos com doses menores.

As CBG estão diminuídas no hipotireoidismo, doença hepática ou renal e obesidade, o que resulta num aumento da fração livre dos GC[3]. Ao contrário, essas proteínas aumentam em quantidade no hipertireoidismo e terapia estrogênica.

Metabolização

A Metabolização dos GC é essencialmente hepática. Apresenta uma importância especial a enzima 11-beta hidroxide-hidrogenase, que hidroxila o carbono 11 da molécula de cortisona e prednisona, transformando-as na forma inativa para a forma ativa. A cortisona 11-hidroxilada passa a ser hidrocortisona ou cortisol, e a 11-hidroxilação da prednisona resulta em prednisolona. Pacientes com alteração severa da

função hepática poderiam ter alteração na enzima 11-beta hidroxidehidrogenase, por isso alguns autores recomendam nestes pacientes o uso de prednisolona ao invés da prednisona[4].

Aspectos farmacológicos básicos dos GC são expostos na tabela 1. É importante salientar que a meia vida plasmática não se correlaciona com a atividade biológica[2]. A duração do efeito biológico é melhor expressada pelo período de supressão da síntese de ACTH após a administração de um GC específico[5, 6]. Analisando o quadro comparativo, observa-se uma relação inversamente proporcional entre a vida média biológica e o efeito mineralocorticóide da droga.

Farmacocinética

Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal. O hipotálamo sintetiza o CRH (*corticotropin releasing hormon* ou hormônio liberador de corticotrofina), que estimula a hipófise a secretar ACTH. Este hormônio, por conseguinte, induz a zona fasciculata do córtex adrenal a sintetizar cortisona.

Durante o dia existem cerca de 10 pulsos de secreção hipofisária de ACTH (com conseqüentes pulsos de cortisol), sendo o pico das 6 às 8:00 horas[7]. Este pico ocorre, na verdade, pouco antes de acordar, entretanto uma alteração do ciclo circadiano como trabalho vespertino, leva à modificação do horário do pico de cortisol.

A secreção média de cortisona diária é de 20-30 mg (equivalentes a 5-7,5 mg de prednisona), podendo aumentar até 10 vezes em situações de estresse.

A regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está baseada em 3 mecanismos básicos[8]: 1) Retroalimentação negativa do cortisol plasmático com inibição da liberação hipotalâmica de CRH; 2) O ciclo circadiano já descrito e; 3)

Taboia 1. Quadro Comparativo da Farmacologia dos Glucocorticóides

Droga	Dose Equivalente (mg)	Potência Glucocorticóide	Potência Mineralocorticóide	Vida Média Plasmática (min)	Vida Média Biológica (hrs)
Curta ação					
Cortisona	25	0,8	2+	30-90	8-12
Hidrocortisona	20	1	2+	60-120	8-12
Media ação					
Prednisona	5	4	1+	60	24-36
Prednisolona	5	4	1+	115-212	24-36
Metilprednisolona	4	5	0	180	24-36
Triancinolona	4	5	0	78-188	24-36
Longa ação					
Dexametasona	0,75	20-30	0	100-300	36-54
Betametasona	0,75	20-30	0	100-300	36-54

Estresse, com um aumento da síntese de cortisol que estaria relacionado a um acréscimo de catecolaminas ou ADH.

Efeitos moleculares. A molécula de GC não ligada à proteína entra na célula por difusão passiva e liga-se a um receptor citoplasmático próprio (GR ou *glucocorticoid receptor* - receptor de glicocorticoide)[9, 10] que a transporta ao núcleo e altera diretamente a transcrição de 10 a 100 genes. As GR encontram-se em praticamente todas as células do organismo.

Dentro do núcleo, ocorre a alteração da transcrição de genes vinculados a inflamação e imunidade[11, 12]. Muito importante é a inibição do fator nuclear NF- κ B e do AP1, fatores de transcrição chave na resposta inflamatória[12].

Alguns dos efeitos resultantes são:

1. Diminuição de moléculas pró-inflamatórias como interleucinas, fatores de adesão, fatores de crescimento, proteases, etc.[12];
2. Inibição da COX 2;
3. Aumento das anexinas 1 e 2, com subsequente inibição da fosfolipase A, o que reduz a síntese de prostaglandinas e leucotrienos pelo ácido araquidônico[13-15];
4. Outros efeitos independentes dos genes, evidenciados por uma ação rápida demais para dever-se unicamente a transcrição[16, 17].

Efeitos no sistema imunológico celular. Os GC produzem linfopenia devido à redistribuição aos órgãos linfáticos, alterações nas moléculas de adesão[18] e eventualmente apoptose celular¹⁹. A amplificação linfocitária encontra-se afetada pela diminuição de IL2[20, 21]. São afetados predominantemente os linfócitos T[2, 15, 22], e dentro destes, principalmente os T CD4, ocorrendo uma inibição das respostas Th1 e Th2. Já para alterar os linfócitos B (e assim a síntese de anticorpos), precisa-se de um nível plasmático muito alto de GC[23], como ocorre na pulsoterapia.

Evidencia-se também uma neutrofilia que se deve à diminuição da marginação endotelial, aumento da saída de neutrófilos da medula para a corrente sanguínea e diminuição de sua migração dos vasos para os tecidos[15, 22]. Esta limitação na saída dos neutrófilos dos vasos deve-se, em parte, ao aumento da anexina 1[24], vasoconstrição e diminuição da permeabilidade capilar. Contudo, não existe um aumento no número total de neutrófilos[5] e sua função não está afetada. Com uma dose moderada de GC, espera-se uma contagem plasmática de polimorfonucleares de 15,000-20,000 cels/mm[25].

Eosinófilos e macrófagos diminuem em número e ação. A diminuição dos eosinófilos deve-se a sua saída da medu-

Tabola 2. Indicações do uso de Corticosteróides sistêmicos em Dermatologia

– Pénfigo vulgar; Pénfigo foliáceo; Penfigóide bolhoso; Penfigóide cicatricial; Herpes gestacional; Epidermólise bolhosa adquirida; Dermatose bolhosa IgA linear; Síndrome Stevens Johnson; Necrólise epidérmica tóxica; Eritema multiforme menor; Lúpus eritematoso sistêmico; Dermatomiosite; Vasculites; Pioderma gangrenoso; Síndrome de Sweet; Doença de Behçet; Dermatite de contato; Dermatite atópica; Eritrodermia esfoliativa; Líquen plano; Sarcoidose; Urticária severa.

la para a corrente sanguínea e apoptose celular[26]. Os macrófagos diminuem sua recrutação para lugares de inflamação[2], fagocitose e processamento de antígenos[27, 28].

A ação dos GC sobre linfócitos e macrófagos é maior que sobre os polimorfonucleares[29].

Indicações

A corticoterapia sistêmica está indicada em múltiplas doenças, sendo as principais indicações dermatológicas as apresentadas no Tabola 2.

Avaliação

Algumas considerações devem ser feitas antes e durante o tratamento prolongado com GC sistêmico:

Avaliação inicial

- Investigar história pessoal e familiar de diabetes, hipertensão, hiperlipidemia, glaucoma, tuberculose e doenças que cursam com imunossupressão ou infecções sistêmicas[30].
- Uma boa anamnese e exame físico para afastar infecções.
- Pressão arterial e peso do paciente devem ser medidos.
- Avaliação oftalmológica
- PPD
- Radiografia torácica
- Hemograma
- Eletrólitos
- Glicemia de jejum
- Colesterol e triglicerídeos
- Densitometria óssea da coluna[31] (ver osteoporose).

Avaliação durante o tratamento

- Pacientes devem ser questionados sobre poliúria, polidipsia, dor abdominal, febre, distúrbios do sono e efeitos psicológicos[30].

- Peso e pressão arterial devem ser medidos a cada consulta de revisão.
- Eletrólitos, glicemia, colesterol, triglicérides e pesquisa de sangue oculto nas fezes após um mês de tratamento e depois a cada três a seis meses[30].
- Avaliação oftalmológica para detecção de catarata e glaucoma, inicialmente a cada três a seis meses no primeiro ano, e depois a cada seis a doze meses ou segundo orientação do oftalmologista[30, 32, 33]. Alterações oculares podem surgir principalmente em pacientes com corticoterapia por mais de um ano com doses superiores a 10mg/dia de prednisona[33].
- Avaliação das curvas de crescimento em crianças a cada três meses[33].
- Densitometria óssea deve ser realizada nos pacientes em uso de GC por três meses ou mais, sendo repetida a cada seis a doze meses.

Administração e dosagem

A dosagem e a maneira de administração dos GC vão depender da doença que queremos tratar, avaliando a sua gravidade. Devemos sempre levar em consideração melhor resultado com menores efeitos colaterais. O tratamento sistêmico poder ser feito via oral (VO), intramuscular (IM) e endovenoso (EV).

O uso de GC VO é o mais freqüente e aquele com que os médicos costumam ter mais experiência. Pode ser administrado com dose única diária após o café da manhã, o que diminui a freqüência de insuficiência da supra-renal, já que sua ação fracionada diária exerce ação supressora de ACTH.

Terapia em dias alternados

Uma maneira usada para reduzir os efeitos colaterais de uma terapia com GC a longo prazo é a terapia em dias alternados, que se faz administrando a dose total de 48 horas como uma dose única, pela manhã, em dias alternados. A transição da terapia de uso diário para a de dias alternados deve ocorrer gradualmente, diminuindo progressivamente a dose nos dias ímpares e aumentando a dos dias pares, para evitar os sintomas de insuficiência supra-renal relativa que podem ocorrer durante o dia sem medicação (fadiga, febre, artralgia, mialgia).

Outra conduta é manter a dose do GC constante em um dia e reduzir gradualmente a do dia alternado.

Porém, qualquer que seja o caminho escolhido, deve-se utilizar GC de ação intermediária, como prednisona ou prednisolona, administrando a dose única diária pela manhã e

iniciando um programa de transição tão logo as manifestações da doença estejam sob controle[34, 35]. Este regime reduz, mas não previne a toxicidade esteróide —catarata e osteoporose ainda podem ocorrer[32, 36]. Além disto, este tipo de terapia nem sempre é tão eficaz quanto a de uso diário em dose equivalente.

Pulsoterapia

A pulsoterapia (PT) de GC, apelidada “the big shot”[37], consiste na administração de uma dose muito alta de GC num curto período de tempo. Utiliza-se com o objetivo de deter rapidamente um quadro progressivo, evitar a administração prolongada de GC orais (com os efeitos adversos correspondentes), e aumentar o período de remissão da doença.

Os efeitos da pulsoterapia são explicados pelos mecanismos típicos dos GC (genômicos), e pelos chamados efeitos não genômicos. Alguns efeitos da PT são rápidos demais para ser explicados pela alteração da transcrição celular[17, 38]. Estes seriam mediados por receptores de membrana ou pela interação direta com membranas celulares[39]. Acredita-se também que uma administração rápida de GC age sobre os receptores de GC antes destes terem sido submetidos a uma supressão por uma terapia prolongada[40]. No entanto, existem poucas evidências sobre a rapidez de ação da pulsoterapia.

A PT com GC tem sido utilizada em múltiplas doenças, a maioria não dermatológica. Na dermatologia, o maior emprego ocorre nos casos de pêfigo vulgar, com resultados satisfatórios[41-45]. Há relatos do seu uso também em alopecia areata[46-48], pêfigo paraneoplásico[49], penfigóide bolhoso[50], vitiligo[51], pioderma gangrenoso[52-55], urticaria vasculite[56], fasciite eosinofílica[57], linfoma cutâneo de células T[58], prurigo nodular[59], síndrome de Stevens-Johnson[60], necrose epidérmica tóxica[61], entre outros.

As drogas mais administradas são metilprednisolona e dexametasona via endovenosa. Ambas possuem baixíssimo efeito mineralocorticóide e uma alta potência. Não existe uma padronização das doses, mas normalmente administram-se 500-1,000 mg de metilprednisolona e 100 a 200 mg de dexametasona por pulso diário[45]. Costuma-se fazer de 3-5 pulsos em dias contínuos, com repetição mensal, se for necessário. Existem outros esquemas como doses menores administradas em dias alternados[42].

Para a manutenção pós ou inter pulsoterapia, tem-se associado prednisona oral, ciclofosfamida[62], azatioprina e metotrexate[63], entre outros. Alguns autores consideram que a PT isoladamente tem efeitos a médio e longo prazo[45].

A maioria dos efeitos adversos da PT não são vistos com a terapia oral convencional[64]. Costumam ser leves e incluem *flushing* facial[65], artralgias[66] psicose aguda, depressão[40], soluço[67], entre outros. Tem-se descrito efeitos severos como morte súbita[68,69], arritmias[70,71], isquemia miocárdica[72], hiper e hipotensão[40] e alteração de eletrólitos[63]. Esses efeitos severos são raros e em geral ocorrem nas primeiras 24 horas[73]. Estariam associados a uma administração muito rápida do GC, patologia cardiovascular ou renal prévia[74, 75], e co-administração de furosema[76]. No entanto, Jain et cols encontraram alterações do ritmo cardíaco medido por holter, em 12 de 30 pacientes sem patologia cardiovascular prévia durante as primeiras 24 horas de administração da pulsoterapia[73]. A alteração no ritmo cardíaco seria explicada por uma modificação aguda dos eletrólitos da membrana celular, com uma hiperpolarização e hiperreatividade secundária à condução cardíaca. Isso sem necessariamente serem observadas alterações nos eletrólitos plasmáticos[68, 69].

Para evitar os efeitos adversos recomenda-se uma administração lenta (2-3 horas)[77], medições de sinais vitais frequentes e medições de eletrólitos plasmáticos pré e pós infusão. Monitorização cardiovascular contínua só seria necessária em pacientes com patologia renal e cardiovascular prévia[40, 75, 77]. No entanto, alguns autores propõem monitorização cardiovascular contínua durante as primeiras 24 horas da infusão em todos os pacientes[76]. A administração endovenosa de potássio durante o pulso evitaria reações adversas cardiovasculares[66].

Contra-indicações da PT seriam infecção crônica e recorrente, tuberculose, arritmia basal, hipopotassemia, esclerose sistêmica progressiva, hipertensão arterial descontrolada e gravidez[45, 78, 79].

Efeitos adversos e profilaxia

Os efeitos adversos do uso de GC são bastante frequentes e variam desde sintomas leves e reversíveis com a parada do medicamento, até manifestações irreversíveis e por vezes inclusive letais. Apesar de alguns sintomas como irritabilidade e insônia poderem ocorrer com administrações curtas, em geral, os efeitos adversos são diretamente proporcionais à duração do tratamento e frequência de administração[80].

Infecções

Doses de prednisona maior que 20mg/dia podem aumentar o risco de infecções, devido aos efeitos na imunidade celu-

lar, já citados anteriormente. Infecções por organismos atípicos ou oportunistas são até quarenta vezes mais frequentes[81].

O uso prolongado de GC, devido a efeitos inibidores do sistema imunológico e da resposta inflamatória, provoca uma grande facilitação a infecções por fungos, bactérias, vírus e parasitas, podendo gerar infecções disseminadas graves.

Os pacientes que apresentam deficiência da imunidade celular devido ao uso de medicação imunossupressora como os GC, devem ter alguns cuidados como: higiene corporal, manutenção de bom estado nutricional, evitar contato com pessoas sabidamente doentes ou que tiveram contato com portadores de doenças infecto-contagiosas, evitar vacinas de germes vivos e usar antibiótico precocemente, ao menor sinal de infecção[81]. A imunoglobulina específica do vírus da varicela zoster deve ser dada para os pacientes que tiveram contato com pessoa com varicela ou herpes zoster, que não tenham tido varicela e nem tenham recebido vacina, que estejam usando GC por pelo menos quatorze dias. A imunoglobulina da varicela zoster quando administrada dentro do prazo de dez dias do contato reduz a severidade da varicela, mas não a previne[82].

Devido ao risco de reativação da tuberculose latente[30,33], pacientes que recebem GC por período prolongado e apresentem PPD positivo (≥ 5 mm), mesmo com RX tórax sem lesão cicatricial de BK pulmonar, devem fazer profilaxia com isoniazida[83, 84]. Na quimioprofilaxia utiliza-se 10 mg/kg até o máximo de 400 mg/dia por seis meses. Mesmo nos pacientes anérgicos deve-se fazer uma radiografia de tórax para investigar tuberculose prévia, pois caso exista cicatriz também deve ser feita a quimioprofilaxia[84, 85]. O uso de prednisona em doses de 15 mg/dia ou mais suprime a resposta da tuberculina, embora 40 mg/dia de prednisona leva em média 13,6 dias para inibir essa resposta[86]. Portanto, em situações mandatórias do uso imediato de prednisona é possível realizar simultaneamente um teste de PPD e um painel de anergia[87]. A proteção oferecida pela BCG é de no máximo 80% (população geral e não em pessoas com risco elevado). Diferentemente da infecção natural, na qual permanece por anos inalterada, a reatividade cutânea tuberculínica vacinal diminui progressivamente e, mesmo em contactantes intradomiciliares de foco positivo, a negatividade pode chegar a 50%. Assim, a prova tuberculínica positiva em contactantes previamente vacinados deve ser interpretada como marcador de infecção[84]. As condutas sugeridas para prevenir infecções nos pacientes em uso prolongado de corticosteróides estão listadas no Tabo 3.

Tabola 3. Prevenção das Infecções nos Pacientes em Uso Prolongado de GC

- Boa higiene corporal.
- Bom estado nutricional.
- Evitar contato com pessoas sabidamente doentes.
- Evitar vacinas de germes vivos.
- Usar antibiótico precocemente ao menor sinal de infecção.
- Imunoglobulina específica do vírus da varicela zoster para paciente que tiveram contato com pessoa com varicela ou herpes zoster.
- Paciente com radiografia de tórax normal, mas com PPD = 5 mm deve receber isoniazida 400 mg/dia por seis meses.
- Paciente anérgico, mas com radiografia de tórax com lesão cicatricial de tuberculose deve receber isoniazida 400 mg /dia por seis meses.

Efeitos adversos endocrinológicos. A função tireóidea também pode ser afetada pelo uso de GC em excesso. Embora os níveis basais de TSH geralmente sejam normais, sua síntese e liberação são inibidas pelos GC, e a responsividade do TSH ao hormônio de liberação da tireotrofina (TRH) freqüentemente é subnormal. As concentrações séricas totais de tiroxinas (T4) geralmente são normais ou baixas devido à diminuição da globulina de ligação da tiroxina. As concentrações de T3 (triiodotironina) total e livre podem ser baixas, pois o excesso de GC diminui a conversão de T4 em T3 e aumenta a conversão em T3 reverso. Apesar destas alterações, não há manifestações de hipotireoidismo[88].

A função gonádica também pode ser alterada. Nos homens os GC inibem a secreção de gonadotrofina, conforme evidenciado pela diminuição da responsividade ao hormônio de liberação da gonadotrofina (GnRH) e concentrações plasmáticas de testosterona subnormais. A diminuição da libido é freqüente nos homens, e alguns apresentam diminuição dos pêlos corporais e ainda testículos amolecidos. Nas mulheres, a responsividade do LH ao GnRH está suprimida, resultando na supressão dos estrogênios e progesteronas com a inibição da ovulação e amenorréia[88].

Há uma tendência à hiperglicemia, principalmente devido ao aumento da gliconeogênese hepática e do antagonismo periférico à ação da insulina, resultando em diminuição da captação de glicose no músculo e tecido gorduroso. Podem induzir o aparecimento de diabetes, usualmente sem cetose, relacionado com a dose e a duração do tratamento. O diabetes, na maioria das vezes é reversível com a parada da administração dos GC, embora os indivíduos com predisposição genética possam permanecer diabéticos[81, 89, 90].

Há diminuição da massa muscular por inibição da síntese protéica e aumento do catabolismo protéico com balanço nitrogenado negativo[81, 88].

Ocorre redistribuição da gordura corporal, como na Síndrome de Cushing, com um aumento do tecido adiposo na região dorso-cervical, face e área supraclavicular, juntamente com uma perda de tecido adiposo nas extremidades[13, 81, 88, 91-93]. Uma hipótese para este fenômeno é que os adipócitos periféricos do tronco difiram em suas sensibilidades relativas à insulina e aos efeitos lipolíticos facilitados por GC. Os adipócitos da região do tronco responderiam predominantemente aos níveis elevados de insulina decorrentes da hiperglicemia induzida por GC, enquanto os adipócitos periféricos seriam menos sensíveis à insulina e responderiam mais aos efeitos de outros hormônios lipolíticos facilitados pelos GC[13]. Além disso, os GC causam aumento de apetite e retenção de líquido, ocasionando edema e aumento de peso.

O retardo do crescimento em crianças pode ocorrer mesmo com a administração de doses relativamente pequenas de GC[13, 94]. O efeito ocorre diretamente no esqueleto através da diminuição da absorção de cálcio no intestino e efeito antianabólico e catabólico nas proteínas dos tecidos periféricos. Além disso, interferem com a secreção GH e podem antagonizar diretamente algumas de suas ações periféricas[81].

Administração prolongada de GC pode induzir hipertriglicose, mais marcante nas regiões frontal, temporal e maxilares, mas também no dorso e região extensora dos membros[93, 95].

A insuficiência aguda da supra-renal é a complicação mais grave da retirada muito rápida dos GC após terapia prolongada, quando o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) é suprimido. Caracteriza-se por sintomas gastrintestinais, desidratação, hiponatremia, hipercalemia, perda de peso, letargia e hipotensão, levando a risco de vida[13, 96-98]. A supressão do eixo HPA é maior quando, além da dose da manhã, o paciente faz uso de uma dose à noite, que exerce ação supressora do ACTH. Com doses menores que 7,5 mg de prednisona por dia a grande maioria dos pacientes mantém o eixo HPA responsivo. A maioria dos pacientes que recebem GC por menos de três semanas recupera o eixo em sete a dez dias.

Após a retirada do GC em pacientes que usaram a droga por muitos meses ou anos, o tempo de restauração do eixo HPA pode ser dividido em:

- No 1º mês os níveis de ACTH e cortisol estão diminuídos em relação aos valores normais.
- No 2º mês o ACTH retorna ao normal, mas o cortisol permanece baixo.
- Do 2º ao 4º mês o nível de ACTH se torna supranormal, em esforço para aumentar o cortisol, que ainda permanece baixo.

Tabola 4. Prevenção da Supressão do Eixo HPA e dos Sintomas Endócrinológicos

- Dieta: com poucas calorias, gordura e sódio. com muita proteína, potássio e cálcio.
- Prática de exercícios físicos.
- Redução da dose do GC de 10 a 20% em cada 7 a 14 dias.

- Do 5º ao 9º mês o cortisol normaliza, mas os níveis de ACTH permanecem elevados.
- Após o 9º mês o cortisol e o ACTH normalizam-se.

Prevenção da Insuficiência da Supra-renal e do Sintomas Endócrinológicos:

Recomenda-se a administração adicional de GC em várias situações de estresse em pacientes sob corticoterapia prolongada[13, 81, 96, 99]. Em casos de cirurgia, trauma, diarreia ou febre maior que 38 °C é aconselhável o aumento da dose de prednisona 25 a 70 mg/dia ou 100 a 300 mg/dia de cortisol em doses divididas, em virtude da inadequada resposta do eixo hipotálamo-hipofisário[100]. Geralmente administra-se 50 a 100 mg de hidrocortisona endovenosa no dia anterior à cirurgia, 200 a 300 mg durante o ato cirúrgico e no dia seguinte[81].

Os pacientes devem ser orientados a fazer uma dieta com poucas calorias, gordura e sódio, e com muita proteína, potássio e cálcio. A proteína é importante para diminuir a indução da perda de nitrogênio[101]. Também deve ser estimulada a prática de exercícios físicos. O repouso prolongado deve ser evitado para não acelerar as perdas muscular e óssea[81] (Tabola 4).

A velocidade de retirada dos GC é de fundamental importância para se evitar insuficiência da supra-renal. A redução abrupta ou retirada rápida pode ser realizada quando o uso, mesmo em doses altas, foi por poucos dias. Nos casos de uso de prednisona 40 a 60 mg/dia por duas a quatro semanas, pode-se reduzir a 15 mg em cinco dias e o restante em uma semana. Nos pacientes que usam a medicação por vários meses, o objetivo da redução progressiva é prevenir a recorrência da doença de base e a supressão do eixo HPA. Geralmente é feita a diminuição de 10 a 20% em uma ou duas semanas, de acordo com a resposta individual de cada paciente.

Proposta de esquema de redução de GC:

- 10 mg a cada uma ou duas semanas, quando a dose inicial for maior que 60 mg/dia de prednisona ou equivalente;
- 5 mg a cada uma ou duas semanas, quando a dose de prednisona estiver entre 20 e 60 mg/dia;

- 2,5 mg a cada uma ou duas semanas quando a dose de prednisona estiver entre 10 e 19 mg/dia;
- 1 mg a cada uma ou duas semanas quando a dose de prednisona estiver entre 5 e 9 mg/dia;
- 0,5 mg a cada uma ou duas semanas quando a dose de prednisona for abaixo de 5 mg.

Efeitos adversos reumatológicos

Osteoporose. Tem-se demonstrado que mais de um terço dos indivíduos tratados com GC por 5 a 10 anos terá uma fratura por osteoporose[102, 103]. O paciente pode permanecer assintomático por vários anos, e a perda óssea ocorre muito antes de outros sinais evidentes como atrofia cutânea, equimoses, perda muscular proximal e obesidade do tronco[104, 105]. No entanto, estudos têm mostrado que menos de 50% dos pacientes em tratamento com GC a longo prazo são avaliados em relação à osteoporose, e menos de 25% são tratados[106, 107].

Este efeito ocorre por diminuição do número e da atividade dos osteoblastos e aumento da função dos osteoclastos[108]. Ocorre também hiperparatireoidismo secundário, diminuição da absorção gastro-intestinal do cálcio e aumento da sua excreção urinária, e redução na produção de esteróides sexuais, com conseqüente reabsorção óssea[109, 110].

Os ossos mais afetados, sendo assim os mais sujeitos a fraturas, são os que têm maior conteúdo trabecular, como as costelas, corpos vertebrais e ossos pélvicos[111, 112]. A fratura de quadril é a mais grave daquelas provocadas pela osteoporose, com uma taxa de mortalidade em um ano que pode alcançar 35% nos idosos, além de 30% dos que ficam acamados ou em cadeiras-de-rodas[102, 103, 113]. A perda óssea ocorre mais rápido nos primeiros 6 a 12 meses de terapia, mas uma perda acelerada continua ocorrendo ao longo do tratamento[105].

O método padrão para avaliação para osteoporose é a densitometria por DEXA (dual energy x-ray absorptiometry). A densidade óssea é expressa em desvios-padrão (DP ou T score), a partir de uma média derivada de indivíduos normais do mesmo sexo, com idades entre 20 e 35 anos. Considera-se normal o paciente com densidade óssea até 1 DP abaixo da média (T score -1), osteopênico aquele entre 1 e 2,5 DP (T score entre -1 e -2,5) e abaixo da média e com osteoporose aquele abaixo de 2,5 DP (T score -2,5)[112, 114].

No geral, a extensão da perda óssea é dose e duração-dependente. A terapia em dias alternados e a pulso-terapia não parecem prevenir a perda óssea[105, 115]. Até pequenas doses de prednisona como 2,5 mg/d podem causar perda significativa em questão de poucos meses[116].

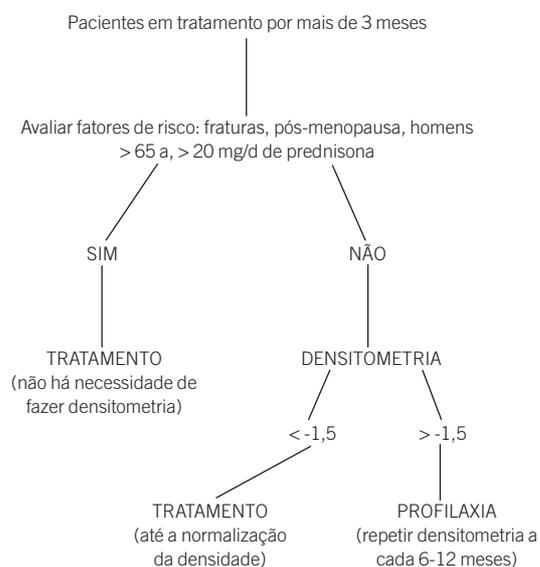


Figura 2. Profilaxia e tratamento da osteoporose induzida por corticosteróides.

Recomenda-se que todos os pacientes em tratamento com GC por mais de 3 meses sejam avaliados para profilaxia da osteoporose (Figura 2); períodos menores que este não requerem tratamento[117, 118]. Os pacientes devem ser avaliados quanto a outros fatores de risco, como história de fratura com pequenos traumas, mulheres pós-menopausa, homens maiores de 65 anos ou uso de mais de 20 mg/d de prednisona. A presença de um destes critérios indica o tratamento sem a necessidade da realização de densitometria. Na ausência destes critérios, os pacientes que farão 3 meses ou mais de tratamento com GC devem fazer densitometria antes de iniciar o tratamento. Se o T score for $< -1,5$, deve-se iniciar o tratamento. Todos os pacientes devem repetir a densitometria em intervalos de 6 a 12 meses, até o fim da terapia. O paciente deve ser tratado até que a densidade óssea normalize, de maneira similar aos não usuários de GC[119].

É importante instruir o paciente a iniciar atividades físicas aeróbicas e anaeróbicas, que parecem ter efeito benéfico na massa óssea e contrabalançam os efeitos negativos dos GC sobre o tecido muscular[120, 121]. Evitar o tabagismo e o consumo excessivo de bebidas alcoólicas também é importante[104, 120, 122].

Apesar de vários estudos não terem mostrado um efeito significativo da suplementação de cálcio e vitamina D na perda óssea[123, 124], assume-se que esta suplementação deva agir de forma preventiva nos pacientes que têm T score

normal, uma vez que os GC induzem um balanço negativo do cálcio[122, 125, 126]. As dosagens recomendadas são de 1,500 mg de cálcio e 800 UI de vitamina D diariamente. Todos os pacientes podem receber estes suplementos, exceto aqueles com hipercalcemia, hipercalcúria ou nefrolitíase[119].

Uma vez que os GC reduzem os níveis de estrógenos, estes hormônios podem ser usado como suplementos nas mulheres menopausadas e naquelas na pré-menopausa que estão em amenorréia. A relação entre este tipo de terapia e os cânceres de mama e endométrio e as doenças cardiovasculares e cerebrovasculares tem limitado seu uso[119, 127]. A reposição também deve ser contra-indicada em paciente com lúpus eritematoso[112]. Sendo assim, este tipo de terapia deve ser considerada como de segunda linha[119]. O hidroclorito de raloxifeno, pertencente à nova geração de moduladores de receptores de estrógenos pode ser uma boa alternativa para prevenir a osteoporose pós menopausa, principalmente naquelas mulheres em que há maior preocupação em relação aos efeitos dos estrógenos. É potencialmente benéfico aos ossos sem os efeitos maléficos aos sistemas vascular e mamário. A eficácia do raloxifeno em prevenir a osteoporose induzida por GC, no entanto, não está estabelecida[128, 129].

O uso dos GC leva à queda do nível sérico da testosterona, acarretando em perda da massa óssea. Um estudo com 15 homens demonstrou a efetividade da terapia com reposição de testosterona no aumento da massa óssea em pacientes com baixos níveis deste hormônio, por conta do uso de GC[120].

Os bifosfonados são considerados os agentes de escolha tanto para prevenção quanto para tratamento da osteoporose induzida por GC. Agem ligando hidroxapatita à superfície óssea e prevenindo a reabsorção mediada por osteócitos e apoptose de osteoblastos[119]. Foram feitos vários estudos em que alendronato e risendronato mostraram-se efetivos na prevenção da perda óssea e redução de novas fraturas. Podem ser usadas doses diárias de 10 mg de alendronato ou 5 mg de risendronato, e, recentemente, foram colocadas no mercado as formulações para administração semanal, com doses de 70 mg/sem e 35 mg/sem, respectivamente[112, 130, 131]. Devem ser administrados de manhã, em jejum, e o paciente deve permanecer na posição ortostática por pelo menos uma hora após a ingestão do medicamento[132]. Devem ser usados com cuidado em mulheres jovens, pois atravessam a barreira placentária e são teratogênicos em animais. Além disto, têm meias-vidas extremamente longas, e os riscos sobre o desenvolvimento fetal são desconhecidos. Outro subgrupo pouco estudado é o das crianças[119].

A calcitonina é um potente agente anti-reabsortivo *in vitro*, mas relativamente fraco *in vivo*. Inibe a reabsorção óssea osteoclástica e previne a perda óssea espinhal nas mulheres na menopausa tardia. No entanto, falha em diminuir o risco de fraturas[119]. Uma vantagem desta substância é seu efeito analgésico central, que é útil no tratamento da dor na fratura vertebral aguda[133, 134]. Foi aprovada pelo FDA para o tratamento da osteoporose pós-menopausa na dose de 200 UI/d, intranasal, adicionada à suplementação de cálcio e vitamina D[135].

O teriparatídeo (hormônio recombinante humano do paratireóide 1-34) aumenta a massa óssea trabecular, melhora a microestrutura óssea e previne fraturas, trazendo benefícios que as drogas antireabsortivas não trazem[136]. Há evidências de que ele é mais eficaz que os bifosfonados, mas seu custo é um limitante. Uma revisão recente apontou 3 indicações para seu uso: história de fratura osteoporótica, massa óssea gravemente diminuída (T score < -3,0) e falha na terapia com bifosfonados[137]. No primeiro caso, inclusive, deve ser considerado como terapêutica de primeira linha.

Encontram-se em estudo para o tratamento da osteoporose induzida por GC drogas como o ranelato de estrôncio, as estatinas, a molécula recombinante de osteoprotegrina, anticorpos contra o peptídeo endógeno RANKL, inibidores de enzimas de osteoclastos como as catepsinas K e L, metaloproteinases de matriz e tirosinase quinase Src. Antagonistas de integrinas que bloqueiam a ligação de osteoclastos aos ossos também têm valor potencial[138].

Osteonecrose. Também chamada de necrose avascular e necrose asséptica, determina insuficiência do suprimento sanguíneo com morte celular em todos os compartimentos do osso (hematopoiético, medula gordurosa e tecido mineralizado). Um estudo japonês de 1988 mostrou que entre 2,500 e 3,000 casos de osteonecrose não traumática da cabeça do fêmur, 34,7% eram devidos ao uso de GC[139]. Fatores de risco para osteonecrose são: uso contínuo de GC, tendo como risco adicional trauma significativo, tabagismo, abuso de álcool, condições de hipercoagulabilidade e hiperlipidemia[111, 140, 141]. A duração e a dose do GC em qualquer tratamento deve ser a menor possível[142]. A necrose asséptica do osso pode complicar a terapia a longo prazo com GC e também foi relatado após séries curtas de terapia com altas doses[143].

As osteonecroses, especialmente da cabeça do fêmur podem apresentar-se de múltiplas formas, inclusive de maneira assintomática. Quando o paciente apresenta dor, esta pode ser leve ou intensa e aparece quando o osso acometido é pressionado. Com a progressão da doença, a dor pode tornar-se constante, inclusive no repouso. Os sinais clínicos

muitas vezes estão ausentes nas primeiras fases, mas posteriormente há diminuição da amplitude de movimentos da articulação envolvida. Os locais mais afetados são as cabeças proximal e distal do fêmur. Outros locais comumente afetados incluem o tornozelo, ombro e cotovelo[143, 144].

Em um estudo com 45 pacientes com LES, osteonecrose femoral ocorreu em um terço dos pacientes que receberam altas doses de GC, e a pulsoterapia mostrou-se um fator de risco significativo. Neste estudo 33% dos pacientes desenvolveram osteonecrose femoral assintomática e 11% sintomática[145].

As radiografias nos estágios iniciais da doença são normais. Posteriormente aparece linha radioluscente subcondral (sinal da crescente ou da casca de ovo). Ressonância nuclear magnética é o exame mais precoce e sensível para o diagnóstico[111, 139-141, 144-146].

Embora o tratamento clínico conservador com analgesia e retirada da carga, quando possível, possa ser eficaz em determinada fase da moléstia, caso esta progrida para colapso a única alternativa é a cirurgia, principalmente a colocação de prótese[139, 143]. O valor da descompressão cirúrgica central é controverso, mas o procedimento possibilita ao menos um diagnóstico tecidual de problemas clinicamente similares e constitui um estímulo a neovascularização[144].

Efeitos adversos gastrointestinais

A intolerância gástrica é um sintoma freqüente do uso de GC, inclusive para aqueles que fazem curtos períodos de tratamento. Entretanto, parece um consenso atual que os GC isoladamente têm baixa probabilidade de causar hemorragia digestiva ou úlcera péptica[147, 148]. Pacientes em uso concomitante de drogas como anti-inflamatórios não hormonais (AINES) e anticoagulantes, têm risco maior de sangramento digestivo[149, 150], assim como presença de neoplasia maligna, idosos e história prévia de úlcera digestiva[151], sendo nestes casos indicado uso de medicamentos profiláticos. Não há entretanto, estudos suficientes demonstrando o melhor medicamento a ser usado nesses pacientes (bloqueador H2, inibidor bomba de prótons)[152] e a escolha deve levar em consideração os efeitos colaterais, dosagem e custo. O uso de antiácidos, pela sua fraca proteção digestiva, deve ser evitado.

Outra complicação importante principalmente em países tropicais e subtropicais, e que deve ser evitada pela alta mortalidade é a estrogiloidíase disseminada. Seu diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente em uso de imunossuppressores[153, 154], especialmente os GC que parecem atuar diretamente no parasita aumentando sua

Tabola 5. Profilaxia dos Efeitos Cardiovasculares dos Glicocorticóides

- Aferição constante da pressão arterial.
- Monitorização do lípidos séricos durante a terapia.

infectividade[155]. Clinicamente caracteriza-se por acometimento digestivo e respiratório, rash cutâneo e meningite. Como o diagnóstico etiológico, na maioria das vezes não é obtido através de exames rotineiros, sugerimos, especialmente em países onde a exposição ao parasita é freqüente, o uso profilático de antihelmínticos.

Ivermectina é o medicamento atualmente de escolha, por ser bem tolerado e efetivo em dose única[156].

Efeitos adversos cardiológicos

Sabe-se que a terapia com GC pode causar hipertensão arterial[157-159] desde que Cushing descreveu a síndrome caracterizada por excesso desta substância. Seu mecanismo não foi totalmente elucidado, porém acredita-se que não se trata da antiga teoria de retenção de sal e água por efeito sobre o receptor mineralocorticóide. Já está claro que o bloqueio da formação do óxido nítrico, a inibição do transporte da arginina transmembrana e a supressão do cofator BH4 NO sintetase têm um papel fundamental[160]. É conhecida também a capacidade dos GC de aumentar os níveis séricos de colesterol total, LDL, VLDL e triglicérides[161-163], mas aumentando paralelamente o HDL[161, 164, 165]. Uma alteração na capacidade da fibrinólise, determinando maior incidência de complicações tromboembólicas foi descrita tanto em grupos de pacientes com doença de Cushing quando em transplantados em uso de corticoterapia[166, 167]. Mais recentemente, demonstrou-se o efeito danoso dos GC sobre o endotélio, aumentando os radicais reativos do oxigênio, como o superóxido[168].

A administração desta classe de drogas em forma de pulso sabidamente pode trazer transtornos de ordem cardiovascular. Têm sido observados casos de arritmias atriais e ventriculares[71, 169], isquemia miocárdica[72] e parada cardíaca, tanto por arritmias como por hipotensão[68, 170], todos estes ocorridos dentro das primeiras vinte e quatro horas de infusão. Como descrito anteriormente, alguns casos de morte súbita também foram relatados como provavelmente relacionados à pulsoterapia[68, 69] e à rara anafilaxia aos GC[171]. Assim, para a realização do pulso, deve-se realizar uma anamnese adequada previamente, dirigida especialmente à história cardiológica do paciente. De acordo com o grau de comprometimento, a administração do fármaco deve ser feita sob monitorização ou não deve ser realizada.

A profilaxia preconizada para evitar efeitos adversos cardiovasculares está apresentada no Tabola 5.

Efeitos adversos dermatológicos

Os GC em excesso inibem os fibroblastos, levam à perda de colágeno e tecido conjuntivo com diminuição da reepitelização e da angiogênese, resultando, assim, no adelgaçamento da pele, atrofia, telangiectasias, ocasionando fácil formação de equimoses, estrias e má cicatrização das feridas. As estrias são tipicamente de cor vermelha a púrpura, deprimidas e mais largas (0,5 a 2 cm) que as estrias branco-rosadas que ocorrem na gravidez ou no ganho de peso rápido[88].

Devido à hipersecreção dos androgênios supra-renais pode ocorrer hirsutismo. A localização facial é mais comum, mas também pode haver aumento do crescimento de pêlos sobre o abdome, mamas, tórax e parte superior das coxas[88]. É possível o aparecimento de eflúvio telógeno. Púrpuras ocorrem pelos efeitos catabólicos no músculo liso dos vasos[111, 140, 141]. Infecções cutâneas principalmente por *Stafilococos* e herpes vírus, infecções fúngicas mucocutâneas também são freqüentes. Acantose nigricans pode ser encontrada secundária à resistência insulínica[111, 140, 141, 172]. Acne apresenta-se como lesões pustulares resultando de hiperandrogenismo ou como lesões papulares decorrentes do excesso de GC[88]. Urticária e erupção maculopapular são reações possíveis[172-176].

Efeitos adversos oftalmológicos

O uso GC sistêmico está associado ao aparecimento de catarata subcapsular posterior. Embora não esteja completamente determinada a dose e tempo de administração de GC necessários para levar ao quadro, doses inferiores a 10 mg/dia de prednisolona por menos de 1 ano não parecem gerar cataratas[177]. A administração de GC em dias alternados não diminuiria seu risco[178].

As crianças possuem uma tendência maior a desenvolver o quadro, com seu aparecimento com doses e tempos menores de administração que os adultos[178]. Acredita-se que seu desenvolvimento deva-se à susceptibilidade genética.

O conceito de dose segura para evitar cataratas foi abandonado: a dose utilizada deve ser a mínima possível[179, 180]. Diante do seu surgimento deve-se tentar suspender a droga. Se o quadro for inicial, pode existir regressão, mas tem-se observado progressão mesmo após a suspensão da droga[177].

O uso crônico de GC sistêmico também pode levar ao aparecimento de glaucoma[181]. O aumento da pressão intraocular ocorre por diminuição da drenagem do humor

aquoso e acúmulo de glicosaminglicanos na malha trabecular. O adulto apresenta características de glaucoma de ângulo aberto e a criança de glaucoma congênito primário[182]. Não está bem determinada a dosagem e o tempo de administração de GC necessários para provocar glaucoma.

Gravidez e amamentação

Os GC são drogas relativamente seguras para uso na gravidez, sendo incluídos na categoria C, com baixo potencial teratogênico, exceto no primeiro trimestre quando parece haver maior risco de desenvolvimento de fenda palatina, semelhante ao que acontece nos estudos em cobaias[183-185]. Alguns autores sugerem ainda que seu uso em altas doses pode acarretar baixo crescimento intrauterino e maior risco de prematuridade[186].

Assim como na gravidez, o benefício do uso dos GC na lactação deve ser superior aos riscos, porém é considerado relativamente seguro para lactantes[187]. A fim de evitar os efeitos adversos, sua administração deve ser feita logo após a amamentação e com maior intervalo possível da próxima gestação[188]. A criança deve ser monitorizada quanto aos efeitos colaterais.

Efeitos adversos hematológicos

Os GC têm pequeno efeito sobre a eritropoiese e a concentração de hemoglobina. Embora possam ser observadas policitemia leve e anemia na Síndrome de Cushing e na doença de Addison, respectivamente, estas alterações provavelmente são secundárias à alteração do metabolismo dos androgênios.

Como citado anteriormente, a administração de GC aumenta o número de leucócitos polimorfonucleares intravasculares e reduz o número de linfócitos, monócitos e eosinófilos circulantes. Eles também diminuem a migração de células inflamatórias (PMN, monócitos e linfócitos) para os locais de lesão, tendo importante ação antiinflamatória e aumentando da susceptibilidade a infecções especialmente após administração crônica.

Outros efeitos adversos

- Fraqueza muscular: na maioria das vezes é proximal, sendo geralmente mais proeminente nos membros inferiores[88].
- Polidipsia e poliúria: a poliúria raramente é devida à

hiperglicemia. A poliúria geralmente decorre de inibição da secreção de vasopressina pelo GC e da promoção direta de depuração renal da água livre pelo cortisol[88].

- Cálculos renais: são cálculos secundários a hipercalcúria induzida por GC[88].

Interações medicamentosas

As drogas que atuam sobre os níveis séricos de GC aumentando sua toxicidade, normalmente o fazem através da inibição da CYP 3A4. Este é o caso dos macrolídeos eritromicina e claritromicina e dos antifúngicos azólicos como cetoconazol e itraconazol, ainda mais potentes inibidores da CYP 3A4[189, 190]. Cabe salientar que a administração de estrógenos é capaz de aumentar a meia-vida e diminuir o clearance da prednisolona[191].

Outras drogas, por sua vez, são capazes de diminuir o nível sérico ou atividade de vários GC sistêmicos. Isto ocorre com os indutores de CYP 3A4 como os barbitúricos, fenitoína e rifampicina[192-194]. Antiácidos e colestiramina diminuem a absorção dos GC[195, 196]. A efedrina, por sua vez, diminui a meia-vida e aumenta o clearance dos GC, especialmente da dexametasona[197].

A ciclosporina pode sofrer aumento de seu nível sérico e inclusive de sua toxicidade quando usada em combinação com os GC, o que é feito freqüentemente no tratamento de doenças autoimunes. A prednisolona inibe o metabolismo da ciclosporina, aumentando a concentração sérica desta droga[198, 199]. A hipocalcemia induzida pelos GC, pode aumentar a concentração sérica dos digitálicos, acarretando seus efeitos colaterais bem conhecidos[200]. A depleção do potássio também é um efeito dos diuréticos, e seu agravamento deve ser lembrado no paciente em uso de GC[201].

Os níveis séricos da isoniazida podem ser reduzidos pelos GC, diminuindo a ação deste tuberculostático[202]. A biodisponibilidade do tacrolimus também é diminuída[203, 204]. Já os salicilados têm sua eficácia diminuída por aumento do clearance[205, 206]. Um efeito importante a ser lembrado é a indução de resistência insulínica pelos GC, resultando em aumento da glicemia[207].

Outras interações possíveis são entre os GC e o warfarin quando pode haver aumento ou diminuição da atividade anticoagulante[208, 209]. No uso concomitante de GC e broncodilatadores do grupo das xantinas, como aminofilina e teofilina pode ocorrer alteração na ação de ambas as drogas[210, 211].

Referência

- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: The pharmacological basis of therapeutics. Ed: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al. 9th ed. New York: McGraw-Hill, 1996:1459-1486.
- Lester RS. Corticosteroids. *Clin Dermatol* 1989;7:80-97.
- Wand GS, Nevy RL. Disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:33-53.
- Nesbitt LT. Minimizing complications of systemic glucocorticoid use. *Dermatol Clin* 1995;13:925-939.
- Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanism of action and clinical considerations. *Ann Intern Med* 1976;84:304-315.
- Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine* 1976;55:39-65.
- Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:39-45.
- Glick M. Glucocorticosteroid replacement therapy: A literature review and suggested replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;62:375-391.
- Feldman SR. The Biology and clinical application of systemic corticosteroids. In: Current problems in dermatology. Ed: Callan JP. St Louis: Mosby Year Book, 1992:211-235.
- Bloom E, Matulich DT, Lan NC. Nuclear binding of glucocorticoid receptors: Relations between cytosol binding activation and the biological response. *J Steroid Biochem* 1980;12:175-84.
- Werth VP. Management and treatment with systemic glucocorticoids. In: Advances in dermatology. Ed: Callan JP. Saint Louis: Mosby Year Book, 1993:81-101.
- Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:256-66.
- Schimmer PB, Parker LK. Hormônio adrenocorticotrófico; esteróides adrenocorticais e seus análogos sintéticos; inibidores da síntese e das ações dos hormônios adrenocorticais. In: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. Goodman & Gilman. 9^a ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1996:1082-1101.
- Pepinsky RB, Tizard R, Mattaliano RJ. Five distinct calcium and phospholipid binding proteins share homology with lipocortin I. *J Biol Chem* 1988;263:107-99.
- Wallner BP, Mattaliano RJ, Hession Cl. Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature* 1986;320:77-81.
- Croxtall JD, Choudhury Q, Flower RJ. Glucocorticoid activity within minutes to inhibit recruitment of signaling factors to activated EGF receptors through a receptor-dependent, transcription-independent mechanism. *Br J Pharmacol* 2001;130:289-98.
- Groner B, Hynes NE, Rahmsdorf U. Transcription initiation of transfected mouse mammary tumor virus LTR DNA is regulated by glucocorticoid hormones. *Nucleic Acids Res* 1983;11:4713-25.
- Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated diseases: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med*. 1993;119:1198-1208.
- Cidlowski JA, King KL, Evans-Storms RB. The biochemistry and molecular biology of glucocorticoid-induced apoptosis in immune system. *Recent Prog Horm Res* 1996;51:457-90.
- Amano Y, Lee SW, Allison AC. Inhibition by glucocorticoids of the formation of interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6: Mediation by decreased mRNA stability. *Mol Pharmacol* 1993;43:176-82.
- Kitajima T, Ariizumi K, Bergstresser PR. A novel mechanism of glucocorticoid-induced immune suppression: the inhibition of T cell-mediated terminal maturation of a murine dendritic cell line. *J Clin Invest* 1996;98:142-7.
- Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982;65:133-55.
- Butler WT, Rossen RD. Effects of corticosteroids on immunity in man. Decreased serum IgG concentration caused by 3 or 5 days of high doses of methylprednisolone. *J Clin Invest* 1973;52:2629-40.
- Goulding NJ, Euzger HS, Butt SK. Novel pathways for glucocorticoid effects on neutrophils in chronic inflammation. *Inflamm Res* 1998; 47(Supl. 3):S158-65.
- Wolverton SE. Systemic corticosteroids. In: Comprehensive dermatologic drug therapy. Ed: Wolverton SE, 1^a ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991:86-124.
- Barnes PJ, Pedersen S, Busse WM. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:s1-s53.
- Balow JE, Rosenthal AS. Glucocorticoid suppression macrophage migration inhibitory factor. *J Exp Med* 1973;137:1031.
- Hogan MM, Vogel SN. Inhibition of macrophage tumoricidal activity by glucocorticoids. *J Immunol* 1988;140:513-9.
- Parrillo JE, Fauci AS. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1979;19:179-201.
- Werth VP. Systemic Glucocorticoids. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed: Freedberg IM et al. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:2381-2388.
- Levis S, Altman R. Bone densitometry clinical considerations. *Arthritis Rheum* 1998;41:577-87.
- Castrow FF. Atopic cataracts versus steroid cataracts. *J Am Acad Dermatol* 1981;5:64-66.
- Sampaio SAP, Rivitti EA. Dermatologia. 2^a ed. São Paulo: Artes Médicas, 2000:1038-1040.
- Reichling GH, Kligman AM. Alternate-day corticosteroid therapy. *Arch Dermatology* 1961;83:980-983.
- Fauci AS. Alternate-day corticosteroid therapy. *Am J Med* 1978;64:729-731.
- MacGregor RR, Sheagren JN, Lipsett MB, et al. Alternate-day prednisone therapy: evaluation of delayed hypersensitivity responses, control of disease and steroid side effects. *N Engl J Med* 1969;280:1427-30.
- The big shot. *Lancet* 1977;309:633-634. Editorial.
- Hall ED. The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone. *J Neurosurg* 1992;76:13-22.
- Buttgereit F, Wehling M, Burmester GR. A new hypothesis of modular glucocorticoid actions. *Arthritis Rheum* 1998;41:761-7.
- Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoids. *Dermatol Clin* 2000;18:437-446.
- Pasricha JS, Das SS. Curative effect of dexamethasone-cyclophosphamide pulse therapy in pemphigus. *Int J Dermatol* 1990;29:371-374.
- Chryssomallis F, Dimitriades A, Chaidemenos GC, et al. Steroid-pulse therapy in pemphigus vulgaris long term follow-up. *Int J Dermatol* 1995;34:438-442.
- Toth GG, Van de Meer JB, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy in pemphigus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2002;16(6):607-611.
- Werth VP. Treatment of pemphigus vulgaris with brief, high-dose intravenous glucocorticoids. *Arch Dermatol* 1996;132:1435-1439.
- Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001;19:761-767.
- Friedli A, Labarthe MP, Engelhardt E, et al. Pulse methylprednisolone therapy for severe alopecia areata: An open prospective study of 45 patients. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:597-602.
- Kiesch N, Stene JJ, Goens J, et al. Pulse steroid therapy for children's severe alopecia areata? *Dermatology* 1997;194:395-7.
- Perriard-Wolfensverger J, Pasche-Koo F, Mainetti C, et al. Pulse of methylprednisolone in alopecia areata. *Dermatology* 1993;187:282-5.
- Becker LR, Bastian BC, Wesselmann U, et al. Paraneoplastic pemphigus treated with dexamethasone/cyclophosphamide pulse therapy. *Eur J Dermatol* 1998;8:551-3.
- Dawe RS, Naidoo Dk, Ferguson J. Severe bullous pemphigoid responsive to pulsed intravenous dexamethasone and oral cyclophosphamide [letter] *Br J Dermatol* 1997;137:826-7.
- Seiter S, Uguarel S, Tilgen W, et al. Use of high-dose methylprednisolone pulse therapy in patients with progressive and stable vitiligo. *Int J Dermatol* 2000;39:624-627.

52. Futami H, Kodaira M, Furuta T, et al. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis: Successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine. *J Gastroenterol* 1998;33:408-11.
53. Pinto GM, Cabecas MA, Riscado M, et al. Pyoderma gangrenosum associated with systemic lupus erythematosus: response to pulse steroid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:818-21.
54. Resnik BI, Redon M, Kerdel FA. Successful treatment of aggressive pyoderma gangrenosum with pulse steroids and chlorambucil. *J Am Acad Dermatol* 1992;27:635-6.
55. Pasricha JS, Reddy R, Nandakishore Th, et al. Pyoderma gangrenosum treated with dexamethasone pulse therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 1991;57:225-228.
56. Worm M, Mucho M, Schulze P, et al. Hypocomplementemic urticarial vasculitis. Successful treatment with cyclophosphamide dexamethasone pulse therapy. *Br J Dermatol* 1998;39:704-7.
57. Valencia IC, Chang A, Kisner RS, et al. Eosinophilic fasciitis responsive to treatment with pulsed steroids and cyclosporine. *Int J Dermatol* 1999; 38:369-72.
58. Fishman SJ, McCormick CM, McBurney EI. Pulse high-dose corticosteroids and melphalan as an alternative therapy for refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:130-1.
59. Verma KK, Pandhi RK. Prurigo nodularis treated with dexamethasone pulse therapy. *African J Dermatol* 1994;1:27-8.
60. Barman KD, Verma KK, Agrawal S, et al. Stevens-Johnson syndrome with idiopathic thrombocytopenic purpura treated with dexamethasone pulse therapy. *J Dermatol* 2003;30:54-8.
61. Van der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, Kardaun SH, Beerthuizen G, de Jong MC, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:654-656.
62. Ramam M. Dexamethasone pulse therapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:319-322.
63. Rao PN, Lakshmi TS. Pulse therapy and its modifications in pemphigus: A six year study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:329-333.
64. Jain R, Kumar B. Immediate and delayed complications of dexamethasone cyclophosphamide pulse (DCP) therapy. *J Dermatol* 2003;30(10): 713-718.
65. Dhar S, Kanwar AJ. Facial flushing – side effect of pulse therapy [letter]. *Dermatology* 1994;188:332.
66. Bonnotte B, Chaffert B, Martin F, et al. Side-effects of high-dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy cured by potassium infusion [letter]. *Br Rheum* 1998; 37:109.
67. Kanwar AJ, Kaur S, Dhar S, et al. A side effect of pulse therapy. *Dermatology* 1993;187: 279.
68. McDougal BA, Whitteir FC, Cross DE. Sudden death after bolous steroid therapy for acute rejection. *Transplant Proc* 1976;3: 493-496.
69. Bocanegra TC, Castaneda MO, Espinoza LR, et al. Sudden death after methylprednisolone pulse therapy. *Ann Intern Med* 1981; 95:122.
70. McLuckie AE, Savage RW. Atrial Fibrillation following pulse methylprednisolone therapy in an adult. *Chest* 1993;104:622-3.
71. Ueda M, Yoshikawa T, Chihara M, et al. Atrial Fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol* 1988;2:29-31.
72. Belmonte MA, Cequiere A, Roig-Escofet D. Severe ventricular arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986;13:477-479.
73. Jain R, Bali H, Sharma VK, Kumar B. Cardiovascular effects of corticosteroid pulse therapy: a prospective controlled study on pemphigus patients. *Int J Dermatol* 2005;44(4): 285-258.
74. Werth VP. Management and treatment with systemic glucocorticoids. *Adv Dermatol* 1993;8:81-101.
75. White KP, Driscoll MS, Rothe MJ, et al. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: Is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol* 1994; 30:768-73.
76. Johnson RB, Lazarus GS. Pulse therapy. Therapeutic efficacy in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1982; 118:76-84.
77. Tiwari A, Srinivas CR, Ramlingam S. The pulse rate of pulse therapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000;66:49-50.
78. Weusten BL, Jacobs JW, Bijlsma JW. Corticosteroids pulse therapy in active rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:183-92.
79. Yamanishi Y, Yamana S, Ishioka S et al. Development of ischemic colitis and scleroderma renal crisis following methylprednisolone pulse therapy for progressive systemic sclerosis. *Intern Med* 1996;35:583-6.
80. The risks of systemic corticosteroid use. *Dermatol Clin* 1998;16:277-288.
81. Valente O, Atallah AN. Efeitos Metabólicos e Manuseio Clínico dos Corticosteróides. In: Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. Prado FC, et al. 20ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001: 1521-1523.
82. Centers for Disease Control. Varicella - zoster immune globulin for the prevention of chickenpox. *Ann Intern Med* 1984;100: 859-65.
83. American Thoracic Society: treatment of tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Dis* 1986;134:355.
84. Hijjar MA. Consenso sobre tuberculose. *J Pneumol* 1997;23(6):334-335.
85. Genta RM. Global prevalence of strongyloidiasis critical review with epidemiologic insights into the prevention of disseminated disease. *Rev Infect Dis* 1989;11:755-67.
86. Bovornkitti S, Kangsadal P, Sathirapap P, et al. Reversion and reconversion rate of tuberculin skin reactions in correlation with the use of prednisone. *Dis Chest* 1960;38:51-55.
87. Aucott JN. Glucocorticoids and infection. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:655-70.
88. Greenspan SF, Strewler JG. *Endocrinologia Básica & Clínica*. 5ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000:243-257.
89. Bond W. Toxic reactions and the side effects of glucocorticoids in man. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:479-485.
90. Dumler F, Hayashi H, Hunter J, et al. Racial in the incidence of steroid of diabetes in renal transplant patient. *Henry Ford Hosp Med J* 1982;30: 14-16.
91. Smyllie HC, Connolly CK. Incidence of serious complications of corticosteroid therapy in respiratory disease: A retrospective survey of patients in the Brompton hospital. *Thorax* 1968;23:571-581.
92. Shubin H. Long – term administration of corticosteroids in pulmonary disease. *Dis Chest* 1965;48:287-290.
93. David D, Grieco M, Cushman P. Adrenal corticosteroids after 20 years. *J Chronic Dis* 1970;22:637-711.
94. Lucky A. Principles of the use of glucocorticoids in a growing child. *Pediatr Dermatol* 1984;1:226-235.
95. Kozower M, Veatch L, Kaplan M. Decreased clearance of prednisolone: A factor in the development of cortical steroids side effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:407-412.
96. Glick M. Glucocorticosteroid replacement therapy: a literature review and suggested replacement therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:614-620.
97. Weiss AH. Adrenal suppression after corticosteroid injection of periorbicular hemangiomas. *Am J Ophthalmol* 1989;107:518-522.
98. Kahl L, Medsger TA Jr. Severe arthralgias after wide fluctuations in corticosteroid dosage. *J Rheumatol* 1986;13:1063-1065.
99. Krasner AS. Glucocorticoid- induced adrenal insufficiency. *JAMA* 1999; 282:671-676.
100. Baxter JD. Minimizing the side effects of glucocorticoid therapy. *Adv Intern Med* 1990; 35:173-93.
101. Cogan MG, Sargent JA, Yarbrough SG, et al. Prevention of prednisone-induced negative nitrogen balance. Effect of dietary modification on urea generation rate in patients on hemodialysis receiving high-dose glucocorticoids. *Ann Intern Med* 1981;95:158-61.
102. Baltzan MA, Suissa S, Bauer DC, Cummings SR. Hip fractures attributable to corticosteroid use. *Lancet* 1999;353:1327.
103. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PM, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-882.
104. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7: 390-406.

105. Adachi JD, Ollszynski WP, Hanley D, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:228-251.
106. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996;313:344-346.
107. Ip M, Lam K, Yam L, Kung A, Ng M. Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids. *Chest* 1994;105:1722-1727.
108. Sattler AM, Schoppet M, Schaefer JR, Hofbauer LC. Novel aspects on RANK ligand and osteoprotegerin in osteoporosis and vascular disease. *Calcif Tissue Int* 2004;74:103-106.
109. Klein RG, Arnaud SB, Gallagher JC, Deluca HF, Riggs BL. Intestinal calcium absorption in exogenous hypercortisolism. *J Clin Invest* 1977;60:253-260.
110. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 1983;32:151-156.
111. Wolverton SE. Major adverse effects from systemic drugs: defining the risks. *Curr Probl Dermatol* 1995;7:1-40.
112. Yosipovitch G, Hoon TA, Leok GC. Suggested Rationale for Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Bone Loss in Dermatologic Patients. *Arch Dermatol* 2001;137:477-481.
113. Goh JC, Bose K, Das D. Pattern of fall and bone mineral density measurement in hip fractures. *Ann Acad Med Singapore* 1996;25:820-823.
114. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. In: Technical Report: Series 843. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1994.
115. Rueggsegger P, Medici TC, Anliker M. Corticosteroid-induced bone loss: a longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:615-620.
116. Van Staa T, Leufkens HGM, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:993-1000.
117. Bone and Tooth Society. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis: Guidelines for Prevention and Treatment. London, England: National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians, 2002.
118. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503.
119. Summey BT, Yosipovitch G. Glucocorticoid-Induced Bone Loss in Dermatologic Patients. *Arch Dermatol* 2006;142:82-90.
120. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:1791-1801.
121. Czerwinski SM, Kurowski TG, O'Neill TM, Hickson RC. Initiating regular exercise protects against muscle atrophy from glucocorticoids. *J Appl Physiol* 1987;63:1504-1510.
122. Lane NE, Lukert B. The science and therapy of glucocorticoid-induced bone loss. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:465-483.
123. Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993;328:1747-1752.
124. Adachi JD, Ioannidis GT. Calcium and vitamin D therapy in corticosteroid-induced bone loss: what is the evidence? *Calcif Tissue Int* 1999;65:332-336.
125. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364.
126. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:961-968.
127. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, Daling JR, McKnight B, Van Belle G. Progestagene supplementation of exogenous estrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991;338:274-277.
128. Vogelvang TE, Van der Moeren MJ, Mijatovic V. Hormone replacement therapy, selective estrogen receptor modulators, and tissue-specific compounds: cardiovascular effects and clinical implications. *Treat Endocrinol* 2004;3:105-115.
129. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction in vertebral fracture risk in postmenopausal associated women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-645.
130. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998;339:292-299.
131. Reid IR. Bisphosphonates: new indications and methods of administration. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:458-463.
132. Simon JA, Lewiecki EM, Smith ME, Petruschke RA, Wang L, Palmisano JJ. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study. *Clin Ther* 2002;24:1871-1886.
133. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of calcitonin in the treatment of bone pain associated with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991;49(Supl. 2):S9-S13.
134. Mystakidou K, Befon S, Hondros K, et al. Continuous subcutaneous administration of high-dose salmon calcitonin in bone metastasis: pain control and beta endorphin plasma levels. *J Pain Symptom Manage* 1999;18:323-330.
135. Stock JC, Avioli LV, Baylink DJ for the PROOF Study Group. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women [abstract]. *J Bone Miner Res* 1997; 12(Supl. 1):S149.
136. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther* 2004;26:841-854.
137. Hodsmann AB, Bauer DC, Dempster D, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688-703.
138. Grey A, Reid IR. Emerging and potential therapies for osteoporosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:265-278.
139. Feldman D. Osteonecroses. In: Prado FC, et al. Atualização terapêutica: manual prático de diagnóstico e tratamento. 20ª ed. São Paulo: Artes Médicas, 2001:1424-26.
140. Gallant C, Kenny P. Oral glucocorticoids and their complications: a review. *J Am Acad Dermatol* 1986;14:161-77.
141. David DS, Grieco H, Cushman P Jr. Adrenal glucocorticoids after twenty years – A review of their clinically relevant consequences. *J Chron Dis* 1970;22:637-711.
142. Wong GK, Poon WS, Chiu KH. Steroid-induced avascular necrosis of the hip in neurosurgical patients: epidemiological study. *ANZ J Surg* 2005;75:409-10.
143. Mankin HJ. Non traumatic necrosis of bone (osteonecrosis). *N Engl J Med* 1992;326:1473-1479.
144. Holman A J, Gardner GC, Richardson ML, et al. Quantitative magnetic resonance imaging predicts clinical outcome of core decompression for osteonecrosis of the femoral head. *J Rheumatol* 1995;22(10):1929-33.
145. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al. Very early development of steroid-associated osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus: prospective study by MRI. *Lupus* 2005;14:385-90.
146. Ito K, Inuo-Nakayama M, Matsumoto M, et al. Steroid-induced osteonecrosis in refractory ulcerative colitis. *Fukuoka Igaku Zasshi* 2005;96:5-10.
147. Carson JL, Strom BL, Schinnar R, Duff A, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med* 1991;91:223-8.
148. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976;294:473-9.
149. Nielsen GL, Soransen HT, Mellemkjoer L, et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med* 2001;111:541-45.
150. Helin-Salmivaara A, Huupponen R, Virtanen A, et al. Frequent prescribing of drugs with potential gastrointestinal toxicity among continuous users of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:425-31.

151. Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Palliat Med* 1994;8:313-9.
152. Pecora PG, Kaplan B. Corticosteroids and ulcers: is there an association? *Ann Pharmacother* 1996;30:870-2.
153. Potter A, Stephens D, De Keulenaer B. Strongyloides hyper-infection: a case for awareness. *Ann Trop Med Parasitol* 2003;97:855-60.
154. Lemos LB, Qu Z, Laucirica R, Fred HL. Hyperinfection syndrome in strongyloidiasis: report of two cases. *Ann Diagn Pathol* 2003;7:87-94.
155. Genta RM. Dysregulation of strongyloidiasis: a new hypothesis. *Clin Microbiol Rev* 1992;5:345-55.
156. Nozais JP, Thellier M, Detry A, Danis M. Disseminated strongyloidiasis. *Presse Med* 2001;30:813-8.
157. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;96:23-43.
158. Whitworth JA, Gordon D, Andrews J, et al. The hypertensive effect of synthetic glucocorticoids in man: role of sodium and volume. *J Hypertens* 1989;7:537-49.
159. Brem AS. Insights into glucocorticoid-associated hypertension. *Am J Kidney Dis* 2001;37:1-10.
160. Whitworth JA, Mangos GJ, Kelly JJ. Cushing, cortisol, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;36:912-6.
161. Hricik DE, Schulak JA. Metabolic effects of steroid withdrawal in adult renal transplant recipients. *Kidney Int* 1993;44 (Supl. 43):S26-S9.
162. Squifflet J-P, Vanrenterghem Y, Van Hooff JP, et al. Safe withdrawal of corticosteroids or mycophenolate mofetil: results of a large, prospective, multicenter, randomized study. The European Tacrolimus/MMF. *Transplantation Study Transplant Proc* 2002;34:1584-6.
163. Chan MK, Varghese Z, Persaud JW, et al. The role of multiple pharmacotherapy in the pathogenesis of hyperlipidemia after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1981;15:309-13.
164. S'evaux RGL de, Hilbrands LB, Tiggeler RGWL, et al. A randomised, prospective study on the conversion from cyclosporine-prednisone to cyclosporine-azathioprine at 6 months after renal transplantation. *Transpl Int* 1998; 11 (Supl. 1-28):1097-103;S322-4.
165. Hilbrands LB, Demacker PNM, Hoitsma AJ, et al. The effects of cyclosporine and prednisone on serum lipid and (apo)lipoprotein levels in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2073-81.
166. Patrassi GM, Dal Bo Zanon R, Boscaro M, et al. Further studies of on the hypercoagulable state of patients with Cushing's syndrome. *Thromb Haemost* 1985;54:518-20.
167. Sartori MT, Maurizio PG, Sara P, et al. Relation between long-term steroid treatment after heart transplantation, hypofibrinolysis and myocardial microthrombi generation. *J Heart Lung Transplant* 1999;18:693-700.
168. Iuchi T, Akaike M, Mitsui T, et al. Glucocorticoid excess induces superoxide production in vascular endothelial and elicits vascular endothelial dysfunction. *Circ Res* 2003;92:81-7.
169. Chikanza C, Fernandes L. Arrhythmia after pulse methylprednisolone therapy. *Br J Rheumatol* 1991;30:392-393.
170. Smith RS, Warren DJ. Effects of high-dose intravenous methylprednisolone on circulation in humans. *Transplantation* 1983;35:349-351.
171. Pryse-Phillips WE, Chandra RK, Rose B. Anaphylactoid reaction to methylprednisolone pulsed therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 1984;34:1119-1121.
172. Ashford RF, Bailey A. Angioneurotic oedema and urticaria following hydrocortisone: a further case. *Postgrad Med J* 1980;56:437.
173. Pollock B, Wilkinson SM, MacDonald Hull SP. Chronic urticaria associated with intra-articular methylprednisolone. *Br J Dermatol* 2001;144:1228-30.
174. Brambilla L, Boneschi V, Chiappino G, et al. Allergic reaction to topical desoxymethasone and oral triamcinolone. *Contact Dermatitis* 1989;21:272-3.
175. De Corres LF, Bernaola G, Urrutia I, et al. Allergic dermatitis from systemic treatment with corticosteroids. *Contact Dermatitis* 1990;22:104-5.
176. Maucher O, Faber M, Knipper H, et al. Kortikoidallergie. *Hautarzt* 1987; 38: 577-82.
177. Kanski J. Clinical Ophthalmology - A Systemic Approach. 5th Ed. Butterworth-Heinemann, 2003:167.
178. Nesbitt L. Glucocorticosteroids. In: Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 1st ed. Mosby, 2003:1979-89.
179. Shalka HW, Prachal JT. Effect of corticosteroids on cataracts formation. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1773-7.
180. Urban RC, Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv ophthalmol* 1986;31:102-10.
181. Goldberg I. Ocular inflammatory and steroid induced glaucoma. In: Yanof. *Ophthalmology*. 2nd Ed. Mosby, 2004:1512-17.
182. Paranhos A. Aumento da pressão ocular. In: Schorr P, Chaman W, Belfort R. *Oftalmologia*. 1^a ed. Menole, 2004:291-302.
183. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995;51:45-6.
184. Park WL, Mazzota P, Partuszak A. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
185. Oren D, Nulman I, Makhija M, et al. Using corticosteroids during pregnancy. Are topical, inhaled, or systemic agents associated with risk? *Can Fam Physician* 2004;50:1083-5.
186. Ostensen ME, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2004;5(3):571-80.
187. Berglund F, Floder H, Lundborg P, et al. Drug use during pregnancy and breast-feeding. A classification system for drug information. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1984;126:1-55.
188. Kirksey A, Groziak SM. Maternal drug use: evaluation of risks to breast-fed infants. *World Rev Nutr Diet* 1984;43:60-79.
189. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinetics* 1985;10:63-79.
190. Bolland MJ, Bagg W, Thomas MG, et al. Cushing's Syndrome Due to Interaction between Inhaled Corticosteroids and Itraconazole. *Annals of Pharmacotherapy* 2004;38:46-49.
191. Seidegard J, Simonsson M, Edsbacker S. Effect of an oral contraceptive on the plasma levels of budesonide and prednisolone and the influence on plasma cortisol. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:373-81.
192. Perignon F, Pecquinet MA, Ged C, Antignac C, Guest G, Tete MJ, Broyer M, Lenoir G. Pharmacokinetics of prednisone after oral administration in children with renal grafts. Changes induced by phenobarbital and renal insufficiency. *Arch Fr Pediatr* 1985;42(Supl. 1):639-44.
193. Pisani F, Perucca E, Di Perri R. Clinically relevant anti-epileptic drug interactions. *J Int Med Res* 1990;18:1-15.
194. Grange JM, Winstanley PA, Davies PD. Clinically significant drug interactions with antituberculosis agents. *Drug Saf* 1994;11:242-5.
195. Naggar VF, Khalil SA, Gouda MW. Effect of concomitant administration of magnesium trisilicate on GI absorption of dexamethasone in humans. *J Pharm Sci* 1978;67:1029-30.
196. Johansson C, Adamsson U, Stierner U, Lindsten T. Interaction by cholestyramine on the uptake of hydrocortisone in the gastrointestinal tract. *Acta Med Scand* 1978;204:509-12.
197. Brooks SM, Sholiton LJ, Werk EE Jr, Altenau P. The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J Clin Pharmacol* 1977;17:308-18.
198. Pichard L, Fabre I, Daujat M, Domergue J, Joyeux H, Maurel P. Effect of corticosteroids on the expression of cytochromes P450 and on cyclosporin A oxidase activity in primary cultures of human hepatocytes. *Mol Pharmacol* 1992;41:1047-55.
199. Vernardet S, Bleyzac N, Belkacem A, et al. Cyclosporine - Corticosteroid drug interaction study using a pharmacokinetic population model. *J Pharmacie Clinique* 2004;23:235-240.
200. Goldberg PB, Roberts J. Pharmacologic basis for developing rational drug regimens for elderly patients. *Med Clin North Am* 1983;67:315-31.
201. Newnham DM. Asthma medications and their potential adverse effects in the elderly: recommendations for prescribing. *Drug Saf* 2001;24:1065-80.
202. Bouveret JP, Hanoteau J, Gerbeaux J, Houin G, Tillement JP. Changes in the isoniazid inactivation index during antituberculosis treatment in children. *Arch Fr Pediatr* 1983;40:615-9.

203. Kuypers DRJ, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Coosemans W, Pirenne J, Vanrenterghem Y. Time-related clinical determinants of long-term tacrolimus pharmacokinetics in combination therapy with mycophenolic acid and corticosteroids: A prospective study in one hundred de novo renal transplant recipients. *Clin Pharmacokinetics* 2004;43:741-762.
204. Hesselink DA, Ngyuen H, Wabbijn M, et al. Tacrolimus dose requirement in renal transplant recipients is significantly higher when used in combination with corticosteroids. *Brit J Clin Pharmacol* 2003;56:327-330.
205. Verbeeck RK. Pharmacokinetic drug interactions with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Pharmacokinet* 1990;19:44-46.
206. Day RO, Harris G, Brown M, Graham GG, Champion GD. Interaction of salicylate and corticosteroids in man. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26: 334-7.
207. Jindal RM, Sidner RA, Milgrom ML. Post-transplant diabetes mellitus. The role of immunosuppression. *Drug Saf* 1997;16: 242-57.
208. Kaufman M. Treatment of multiple sclerosis with high-dose corticosteroids may prolong the prothrombin time to dangerous levels in patients taking warfarin. *Mult Scler* 1997; 3:248-9.
209. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Wechsler B, Piette JC. Interactions between corticosteroids and oral anticoagulants: a real problem. *Rev Med Interne* 2001;22:8-10.
210. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication: Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991;20:66-80.
211. Squire EN Jr, Nelson HS. Corticosteroids and theophylline clearance. *N Engl Reg Allergy Proc* 1987;8:113-5.