

Efeitos Adversos Metabólicos dos Glicocorticóides no Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil: uma Revisão Sistemática

Tiago Duarte Magalhães Castro

Universidade Severino Sombra / Acadêmico de Medicina, tiagoduarte@gmail.com

Flávia Keiko Obana

Universidade Severino Sombra / Acadêmica de Medicina, flavia_oba@hotmail.com

Maria de Fátima Moreira Martins

Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)/ Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde (ICICT),
fmartins@dcc001.cict.fiocruz.br

Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Universidade Severino Sombra / Professor Titular de Reumatologia e Fiocruz/ Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC), carlosandrade07@gmail.com

Resumo: *A artrite idiopática juvenil é uma doença inflamatória crônica das articulações, com início antes dos 16 anos de idade, após exclusão de outras causas. Glicocorticóides são utilizados para seu tratamento, podendo ocasionar eventos adversos metabólicos. Devido ao fato de existirem publicações inconclusivas sobre o tema, foi realizada uma revisão sistemática. Foram pesquisadas as bases Pubmed, LILACS, Scopus e Web of Science. A seleção de resumos e artigos completos e extração de dados com formulário específico foram realizadas de forma independente por dois pares de revisores. As buscas resultaram em 106 resumos dos quais selecionamos 12. Foram incluídos quatro artigos que avaliaram 470 pacientes. Os principais efeitos foram síndrome de Cushing e catarata. Os resultados demonstram que o tratamento da artrite idiopática juvenil com glicocorticóides causa efeitos adversos que devem ser melhor monitorizados. Há necessidade da realização de mais estudos prospectivos sobre os efeitos dos mesmos no tratamento da artrite idiopática juvenil.*

Palavras-Chave: *Artrite idiopática juvenil. Glicocorticóides. Revisão sistemática. Efeitos adversos.*

Metabolic Adverse Effects Of Glucocorticoid Treatment In Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review

Abstract: *Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic inflammatory disease of the joints, with onset before age 16, after exclusion of other causes. Its etiology is unknown. It is the most frequent rheumatic disease of childhood. Glucocorticoids are used for their treatment and may cause adverse metabolic events. We performed a systematic review because there are publications inconclusive on the issue. Databases were searched PubMed, LILACS, Scopus and Web of Science. The selection of abstracts and full papers and data extraction with specific form were performed independently by two pairs of reviewers. The search resulted in 106 abstracts of which we selected 12. We included four studies that assessed 470 patients. The main effects were Cushing's syndrome and cataract. The results demonstrate that treatment of JIA with glucocorticoids cause significant adverse effects that should be better monitored. There is need of further prospective studies on their effects in the treatment of JIA.*

Keywords: *Juvenile idiopathic arthritis. Glucocorticoids. Systematic review. Adverse effects.*

Introdução

A artrite idiopática juvenil consiste em um conjunto de doenças crônicas caracterizadas por inflamação persistente das articulações. O quadro clínico típico desta enfermidade caracteriza-se pela inflamação articular com dor, edema e limitação dos movimentos. Pode ser definida como artrite de etiologia desconhecida, persistente por mais de seis semanas, tendo início antes dos 16 anos de idade, após exclusão de outras causas [Wallace e Sherry, 2003].

A artrite idiopática juvenil constitui a doença reumática mais frequente da infância. O acometimento é comum na fase pré-escolar e é raro antes dos seis meses de idade [Manners e Bowers, 2002].

A artrite idiopática juvenil apresenta-se sob vários subtipos, sendo que a classificação mais recente é a proposta pela *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR), cujos critérios foram inicialmente propostos em 1995, tendo sido revisados em 2002 [Petty et al, 2000]. Foram então definidas sete categorias [Santos, Hilário e Damasceno, 2008]:

- Artrite sistêmica: artrite em qualquer número de articulações com documentação de febre cotidiana por pelo menos duas semanas e ao menos uma das seguintes características: *rash* típico, linfadenomegalia generalizada, hepato e/ou esplenomegalia, serosite;

- Oligoartrite: artrite afetando nos primeiros seis meses quatro ou menos articulações.
- Poliartrite com fator reumatóide positivo: artrite afetando cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses da doença, com pesquisa positiva do fator reumatóide no soro em pelo menos duas ocasiões com intervalo superior a três meses;
- Poliartrite com fator reumatóide negativo: artrite afetando cinco ou mais articulações nos primeiros seis meses da doença, com pesquisa negativa persistente do fator reumatóide no soro;
- Artrite relacionada às entesites: artrite e/ou entesite associada a pelo menos duas das seguintes características: dor nas articulações sacro-ilíacas, lombalgia inflamatória ou ambos; presença do HLA B27; história familiar de doença associada ao HLA B27; uveíte anterior aguda;
- Artrite psoriásica: artrite associada à psoríase ou a pelo menos duas das seguintes características: dactilite, alterações ungueais, história familiar de psoríase em pelo menos um parente de primeiro grau.
- Artrite indiferenciada: inclui doenças que não preenchem critérios para uma categoria específica ou preenchem critérios para mais de uma delas [Petty et al, 2004].

A artrite idiopática juvenil, pode ser uma causa importante de incapacidade, alteração da visão e, até mesmo, cegueira em crianças. [Priour, 2008].

O tratamento da artrite idiopática juvenil combina medicações anti-inflamatórias e imunomoduladoras com terapia física, ocasionalmente cirurgias, suporte nutricional e apoio psicológico aos pacientes e pais [Hashkes e Laxter, 2005]. Apesar de não haver evidências de que os corticoesteróides sistêmicos possam modificar o curso da doença, os mesmos são empregados em vários casos [Hashkes e Laxter, 2005].

Os efeitos metabólicos tóxicos dos glicocorticóides são preocupantes [Priour, 2008]. Quadros *cushingóides* – face de lua, corcova de búfalo, obesidade do tronco e estrias – podem desenvolver-se rapidamente, intolerância à glicose, catarata, alterações do humor e do peso/apetite [Priour, 2008].

Há na literatura publicações inconclusivas sobre este tema.

Revisões são ferramentas essenciais para atualização dos pesquisadores, profissionais assistenciais, consumidores e gestores de saúde. Revisões sistemáticas permitem uma análise ampla e crítica do assunto e replicação dos resultados obtidos. Em uma revisão tradicional, muitas vezes os dados analisados são interpretados de forma inadequada, fornecendo conclusões espúrias [Vieira et al, 2001].

Após uma pesquisa nas bases de busca *Pubmed* e *Cochrane* não encontramos nenhuma revisão sistemática sobre este assunto. Assim, acreditamos que uma revisão sistemática contribuirá para melhor entendimento do mesmo. Devido a questões didáticas, apenas abordaremos os eventos adversos classificados como metabólicos.

Material e Métodos

A metodologia utilizada foi uma revisão sistemática para investigação do tema em questão, baseada nos ensaios clínicos randomizados e controlados e dos estudos observacionais e descritivos disponíveis na literatura.

A opção de incluir estudos observacionais e descritivos, além dos ensaios clínicos randomizados e controlados, ocorreu porque na maioria das vezes os participantes com risco potencial de apresentarem reações adversas são frequentemente excluídos destes estudos [Loke et al, 2007]. Apenas estudos que incluíram dados relevantes sobre a incidência de eventos adversos e que apresentaram qualidade metodológica suficiente foram incluídos.

Foram utilizadas as bases remotas *Pubmed*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scopus* e *Web of Science*. A estratégia utilizada na base *Pubmed* foi: (*glucocorticoids/adverse effects* [MeSH Terms]) AND (*arthritis, juvenile rheumatoid/drug therapy* [MeSH Terms]). As seguintes estratégias foram utilizadas nas outras bases:

- *Scopus* (**glucocorticoids** AND (**adverse OR side**) AND **effect***) AND TITLE-ABS-KEY(**arthritis** AND **juvenile** AND **rheumatoid**) -
- *Web of Science* Topic=(glucocorticoids AND (adverse OR side) AND effect*) AND Topic=(arthritis AND juvenile AND rheumatoid) – 16
- LILACS “ARTRITE REUMATOIDE JUVENIL” [Descritor de assunto] and “corticosteroides” [Descritor de assunto]

Dois pares de revisores (FKO/CAFA) e (TDMC/CAFA) selecionaram resumos de forma independente. A extração dos dados dos artigos completos também foi realizada forma independente em um formulário específico (Anexo 1), de forma independente pelos mesmos pares de revisores. Foram incluídos apenas estudos que continham informações sobre eventos adversos metabólicos.

Resultados

As buscas forneceram 106 resumos dos quais selecionamos 12 após a retirada de 17 duplicatas. Apenas um artigo foi excluído pelo idioma (russo) [Alekseev et al, 2001]. Dois artigos não foram recuperados [Autor desconhecido (2007) e Nagy et al (1990)] (Quadro 1). Foram incluídos, dessa forma, quatro artigos (séries de casos) [Gondwe et al (2005); Marti et al (2008); Kimura et al (2000); Riddle et al (2006)], os quais avaliaram 470 pacientes com artrite idiopática juvenil (Quadro 2). O uso de glicocorticóides sistêmicos foi avaliado em dois artigos [Kimura et al (2000) e Riddle et al (2006)] e intra-articular em dois artigos [Gondwe et al (2005) e Marti et al (2008)] (Figura 1).

Os efeitos adversos metabólicos mais importantes foram: catarata (5% - 1 de 20 pacientes, distúrbios de comportamento (18,66% - 14 de 75 pacientes), alteração de apetite/peso (9,33% - 7 de 75 pacientes) e síndrome de Cushing (2,4 % - 9 de 375 pacientes). (Figura 2).

Quadro 1 - Panorama geral dos resumos

Resumos*		Referências
REJEITADOS	77	
SELECIONADOS	12	<p>Alekseev, E. I., I. E. Shakhbazian, et al. (2001). "Effectiveness and side-effects of long-term treatment with glucocorticoids in patients with juvenile rheumatoid arthritis." 79(3): 33-38. Russian</p> <p>Ansell, B. M. (1968). "Problems of corticosteroid therapy in the young." Proc R Soc Med 61(3): 281-2.</p> <p>Autor desconhecido (2007). "Intra-articular triamcinolone: new indication. Juvenile idiopathic arthritis: several months of relief." Prescrire Int 16(92): 242.</p> <p>Beukelman, T., B. Arabshahi, et al. (2006). "Benefit of intraarticular corticosteroid injection under fluoroscopic guidance for subtalar arthritis in juvenile idiopathic arthritis." J Rheumatol 33(11): 2330-6.</p> <p>Gondwe, J. S., J. E. Davidson, et al. (2005). "Secondary Cushing's syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis following intra-articular triamcinolone acetone administration." Rheumatology (Oxford) 44(11): 1457-8.</p> <p>Kimura, Y., E. Fieldston, et al. (2000). "High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis." Journal of Rheumatology 27(8): 2018-2024.</p> <p>Marti, P., L. Molinari, et al. (2008). "Factors Influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis." European Journal of Pediatrics 167(4): 425-430.</p> <p>Nagy, K., L. Kassay, et al. (1990). "Peripheral blood lymphocyte subpopulations in children with juvenile chronic arthritis." Acta Paediatr Hung 30(2): 251-61.</p> <p>Riddle, R., C. N. Ryser, et al. (2006). "The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis." Journal of Pediatric Psychology 31(3): 262-271.</p> <p>Sornay-Soares, C., C. Job-Deslandre, et al. (2004). "Joint lavage for treating recurrent knee involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis." Traitement par lavage articulaire des atteintes récidivantes du genou au cours des arthrites juvéniles idiopathiques (AJI) 71(7): 579-583.</p> <p>Taogil, M., J. Reimertz, et al. (2004). "Intravenous regional administration of corticosteroids in juvenile chronic arthritis." Acta Orthopaedica Scandinavica 75(3): 352-354</p> <p>Verma, S., R. Gupta, et al. (2009). "Feasibility and efficacy of intraarticular steroids (IAS) in juvenile idiopathic arthritis (JIA)." Indian Pediatrics 46(3): 264-265.</p>
TOTAL	89	

*- Seleccionados pelos pares Tiago Duarte Magalhães Castro/Carlos Augusto Ferreira de Andrade e Flavia Keiko Obana / Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Quadro 2 - Artigos completos incluídos.

Referências	Número de pacientes	Resultados
Secondary Cushing's syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis following intra-articular triamcinolone acetonide administration (Gondwe et al, 2005).	375	9 apresentaram síndrome de Cushing
Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis (Marti, et al, 2008).	60	6 evoluíram com distúrbios de comportamento 4 tiveram ganho ponderal
High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis (Kimura et al, 2000).	20	1 evolui com catarata
The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis (Riddle et al, 2006).	15	8 evoluíram com distúrbios de comportamento 3 apresentaram alterações de apetite
Total de pacientes avaliados	470	

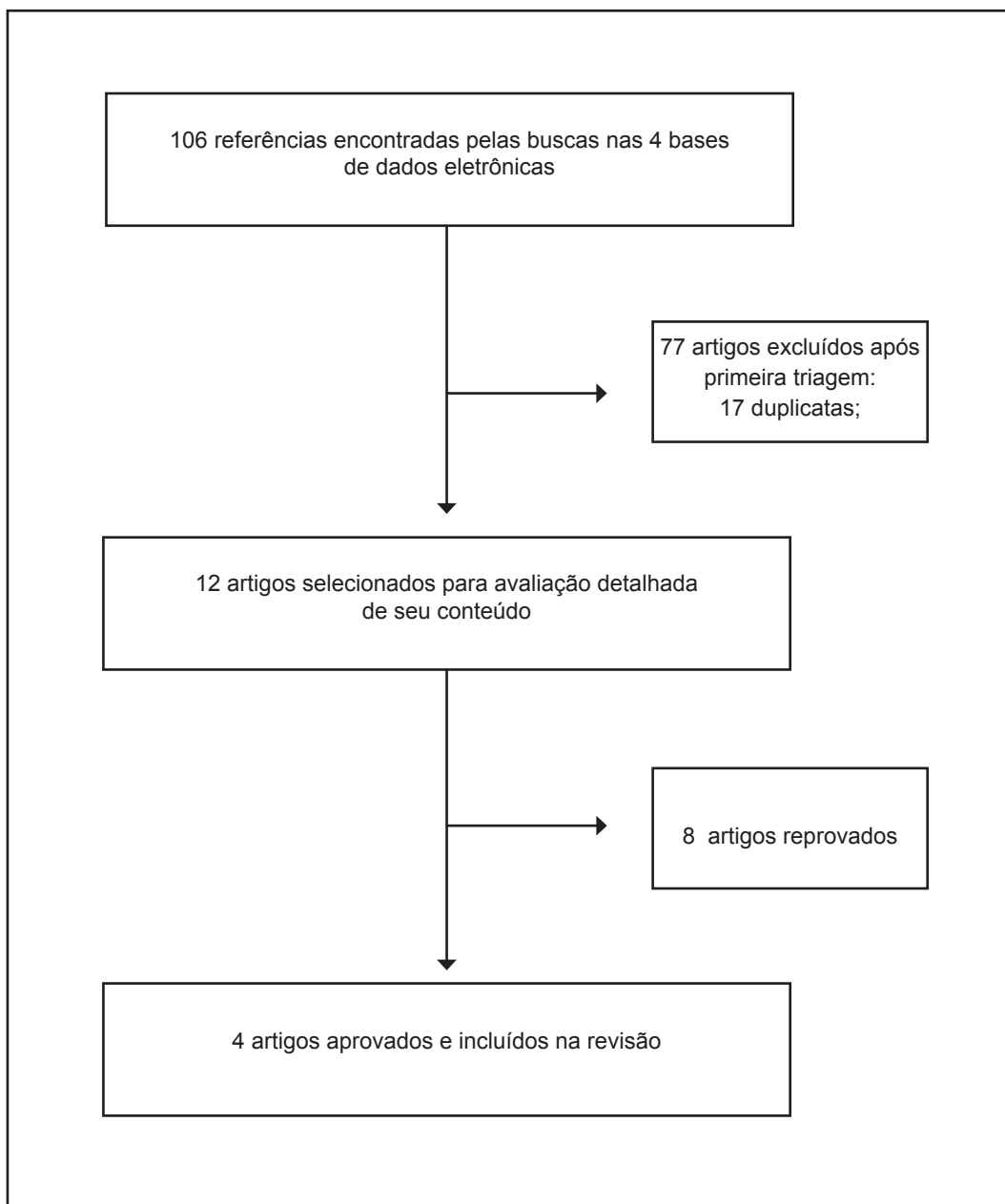


Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos.

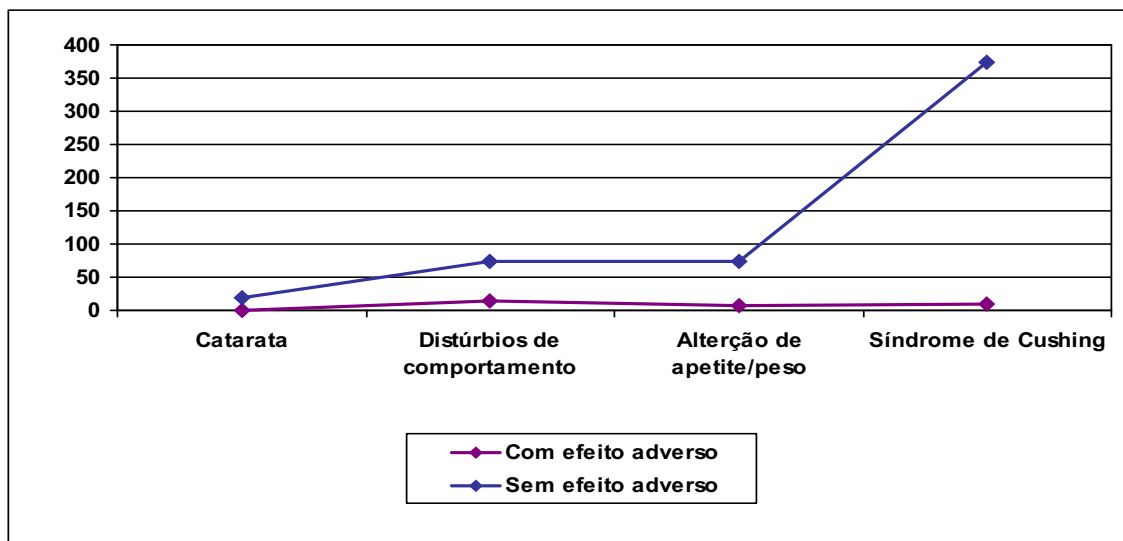


Figura 2: Total de pacientes avaliados e número de pacientes com os principais efeitos adversos metabólicos (catarata, distúrbios de comportamento, alteração de apetite/peso e síndrome de Cushing).

Discussão

Apesar de não haver um único modo “correto” de tratar crianças com artrite idiopática juvenil, os glicocorticóides são empregados na maioria dos casos. Decidimos realizar esta revisão sistemática devido ao fato destes medicamentos causarem efeitos adversos em geral, destacando entre eles os efeitos adversos metabólicos.

As estratégias empregadas nesta revisão sistemática forneceram 106 registros. Além do fato de existirem 17 duplicatas, como muitos deles não atenderam aos critérios de inclusão (eram resumos, não tratavam apenas de pacientes com artrite idiopática juvenil ou ainda não avaliaram efeitos metabólicos dos glicocorticóides), apenas foram selecionados 12 resumos. Destes, destacamos que necessitamos excluir outros oito [Alekseev et al (2001); Ansell (1968); Beukelman et al (2006); Nagy et al (1990); Sornay-Soares et al (2004); Taogil et al (2004); Verma et al (2009) e “autor desconhecido” (2007)], pelos mesmos motivos já citados ou pelo simples fato de não terem sido recuperados [Autor desconhecido (2007) e Nagy et al (1990)]. Apesar da utilização de mais uma base de dados remota e da recuperação inicial de mais de uma centena de resumos, em revisões sistemáticas frequentemente encontramos no final da seleção um número reduzido de artigos sobre o tema estudado.

Deste modo, acreditamos que estes efeitos adversos estão subestimados, pela pequena quantidade de estudos desenhados de forma adequada para avaliar estes efeitos. Sugerimos que sejam realizados mais estudos prospectivos, bem desenhados sobre os efeitos metabólicos dos glicocorticóides no tratamento da artrite idiopática juvenil.

Apoio Financeiro

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação Nacional de Desenvolvimento do Ensino Superior Particular (FUNADESP) e da Universidade Severino Sombra-Bolsa de Iniciação Científica.

Observação: *Este trabalho é relacionado a um subprojeto do Projeto “Revisão Sistemática sobre os Efeitos Adversos dos Glicocorticóides no Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil”. Justificamos a divisão deste projeto em dois subprojetos pelo fato de termos escolhido o mesmo para Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de dois alunos. Inicialmente os TCC poderiam ser realizados em duplas, porém foi determinado que cada aluno deveria ser responsável por um TCC. Deste modo, como o projeto já se encontrava em desenvolvimento, optamos por subdividi-lo em duas partes, sendo que ambos os alunos participariam dos dois subprojetos.*

Referências

- Alekseev EI, Shakhbazian IE, Ulybina OV, Khudoleeva EIU. "Effectiveness and side effects of long term treatment with glucocorticoids in patients with juvenile rheumatoid arthritis" *Klin Med (Mosk)*. 2001; 79(3):33-8. Russian
- Ansell BM. Problems of corticosteroid therapy in the young. *Proc R Soc Med*. 1968; 61(3):281-2.
- Autor desconhecido (2007). "Intra-articular triamcinolone: new indication. Juvenile idiopathic arthritis: several months of relief." *Prescrire Int* 16(92): 242.
- Beukelman T, Arabshahi B, Cahill AM, Kaye RD, Cron RQ. Benefit of intraarticular corticosteroid injection under fluoroscopic guidance for subtalar arthritis in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2006; 33(11):2330-6.
- Egger M, Smith GD, Altman DG. "Systematic Reviews in Health Care: Meta analysis in context". Londres: BMJ Publishing group. 2nd ed, 2001.
- Filho AC & Cruz BA. Corticóides. In: Carvalho MAP, Lanna CCD & Bértolo MB. *Reumatologia. Diagnóstico e tratamento*. Terceira Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p 636-37.
- Gondwe JS, Davidson JE, Deeley S, Sills J, Cleary AG. Secondary Cushing's syndrome in children with juvenile idiopathic arthritis following intra-articular triamcinolone acetone administration. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(11):1457-8.
- Kimura Y, Fieldston E, Devries-Vandervlugt B, Li S, Imundo L. High dose, alternate day corticosteroids for systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2000; 27(8):2018-24.
- Loke YK, Price D, Herxheimer A. Systematic reviews of adverse effects: framework for a structural approach. *BMC Med Res Methodol*. 2007; 7:32.
- Marti P, Molinari L, Bolt IB, Seger R, Saurenmann RK. Factors influencing the efficacy of intra-articular steroid injections in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr*. 2008;167(4):425-30.
- Nagy K, Kassay L, Berkes E, Velkey L. Peripheral blood lymphocyte subpopulations in children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr Hung*. 1990;30(2):251-61.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-2.
- Prieur A-M F. *Management of juvenile idiopathic arthritis*. *Rheumatology*. In: 4 th Ed. Elsevier, 2008
- Riddle R, Ryser CN, Morton AA, et al. The impact on health-related quality of life from non-steroidal anti-inflammatory drugs, methotrexate, or steroids in treatment for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(3):262-71
- Santos FPST, Hilário Moe & Damasceno RP. Artrite Idiopática Juvenil. In: Carvalho MAP, Lanna CCD & Bértolo MB. *Reumatologia. Diagnóstico e tratamento*. Terceira Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p 477-80.

Sornay-Soares C, Job-Deslandre C, Kahan A. Joint lavage for treating recurrent knee involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine*. 2004;71(4):296-9.

Tägil M, Reimertz J, Elborgh R, Kopylov P. Intravenous regional administration of corticosteroids in juvenile chronic arthritis. *Acta Orthop Scand*. 2004;75(3):352-4.

Verma S, Gupta R, Lodha R, Kabra SK. Feasibility and efficacy of intraarticular steroids (IAS) in juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Indian Pediatr*. 2009;46(3):264-5.

Vieira S, Hossne WS. *Metodologia Científica para Análise de Saúde*, São Paulo: Campus, 2001. p 135-53.

Efeitos Adversos Metabólicos dos Glicocorticóides no Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil: uma Revisão Sistemática

Tiago Duarte Magalhães Castro - Flávia Keiko Obana - Maria de Fátima Moreira Martins - Carlos Augusto Ferreira de Andrade

Medicina

Revisor: _____

Código: _____

FICHA DE EXTRAÇÃO DE DADOS POR ARTIGO

Revisão Sistemática sobre Efeitos Adversos Metabólicos dos Glicocorticóides no Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil

1 - Dados da publicação

Título _____

Autores _____

Referência _____

Forma de recuperação Busca eletrônica () Lista de referências () Contato com os autores ()

Referências Cruzadas:

2 - Tipo de estudo

relato de caso ()

ensaio clínico ()

série de casos ()

caso controle ()

coorte ()

outros ()

3 - 1) Via de administração de glicorticóide VO () IV () IM () IA ()

3.2) Dose por paciente () Dose cumulativa média ()

Outros dados relevantes:

4 - Ano do estudo _____ **Duração do estudo** _____ **Estudo randomizado** sim () não ()

5. Pacientes

Nº de efeitos p/ pac _____ Nº de pac no estudo c/ glicortic _____ Nº de pac no estudo s/ glicortic _____

Tipos de efeito: hiperglicemia () dislipidemia () cushing () catarata () hipertensão () glaucoma ()

náuseas () vômitos () dispepsia () neuropatias () aumento do apetite () dist. de comp. () outros ()

Quantos pacientes com cada efeito:

Nº de efeitos p/ pac _____ Nº de pac no estudo c/ glicortic _____ Nº de pac no estudo s/ glicortic _____

Tipos de efeito: hiperglicemia () dislipidemia () cushing () catarata () hipertensão () glaucoma ()

náuseas () vômitos () dispepsia () neuropatias () aumento do apetite () dist. de comp. () outros ()