

Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni - Junho de 2018

O USO PROLONGADO DE FÁRMACOS GLICOCORTICOIDES E O DESENVOLVIMENTO DA SÍNDROME DE CUSHING

Filipe Ribeiro Pinto¹, Lucas Figueiredo Ruas Dias², Karine Rodrigues da Silva Neumann³

Resumo

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica, tipo revisão de literatura, com o objetivo de relacionar o uso prolongado de glicocorticoides com o desenvolvimento da Síndrome de Cushing. O cortisol é um hormônio produzido nas glândulas suprarrenais, precisamente na zona fasciculada do córtex adrenal, essencial para a vida, exercendo várias funções sobre o metabolismo dos carboidratos e lipídeos. Os fármacos glicocorticoides, atuam sobre o sistema orgânico e, em detrimento de suas ações, encontra-se entre a classe de fármacos mais utilizados na terapêutica, sendo um potente anti-inflamatório e imunossupressor. Pesquisas mostram que o uso prolongado e indiscriminado de medicamentos glicocorticoides para tratamento de reações alérgicas, inflamatória ou qualquer processo patológico que desencadeia uma resposta de autodefesa pelo nosso organismo, pode levar ao desenvolvimento da Síndrome de Cushing. A Síndrome de Cushing é uma doença caracterizada por vários sinais e sintomas tais como depósitos de gordura no corpo, estrias na pele, emagrecimento e cicatrização lenta, provocados por uma desordem endócrina causada por elevados níveis de cortisol no sangue, o que acontece em caso de pacientes expostos ao uso dos glicocorticoides. O tratamento da Síndrome de Cushing tem como finalidade reduzir e tornar inalterável os níveis de cortisol. Se a doença estiver sendo estabelecida por causa do uso de medicamentos glicocorticoides, o profissional capacitado deverá suspender de forma gradativa a medicação, até conseguir maneiras diferentes de tratar a doença que precisava do uso com esta terapia. Percebe-se que o uso crônico dos glicocorticoides pode desencadear o desenvolvimento da Síndrome de Cushing, sendo de suma importância que as pessoas que utilizam esses medicamentos, sejam orientadas quanto aos efeitos secundários pelo farmacêutico ou profissional capacitado, pois a doença se desenvolve silenciosamente e acarreta serias complicações ao organismo.

Palavras chave: Cortisol. Glicocorticoides. Síndrome de Cushing.

PROLONGED USE OF GLUCOCORTICOID DRUGS AND THE DEVELOPMENT OF CUSHING SYNDROME

Abstract

¹ Acadêmico do nono período do curso de Farmácia, da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. E.mail: filipe-ribeiro21@hotmail.com

² Acadêmico do nono período do curso de Farmácia, da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. E. mail: lucasdiasfr@hotmail.com

³ Nutricionista (UFV), Docente da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni, Estado de Minas Gerais. E.mail: krsnut@yahoo.com.br

The present study is a literature review, aiming to relate the prolonged use of glucocorticoids with Cushing's Syndrome. Glucocorticoids are hormones produced in the adrenal gland, essential for life, performing various functions on the metabolism of carbohydrates and lipids. Corticoids, glucocorticoids, act on the organic system and, to the detriment of their actions, is among the class of drugs most used in therapeutics, being a potent anti-inflammatory and immunosuppressant. Some research shows that the indiscriminate use of glucocorticoids to treat allergic reactions, inflammatory or any pathological process that triggers a self-defense response by our body, can lead to the development of Cushing's Syndrome. The syndrome is a disease characterized by various signs and symptoms such as fat deposits in the body, stretch marks on the skin, slimming and slow healing, caused by an endocrine disorder caused by high levels of cortisol in the blood, which happens in case of exposed patients to the use of glucocorticoids. Treatment of Cushing's syndrome is intended to reduce and render cortisol levels unchanged. If the disease is being established because of the use of glucocorticoids, the trained practitioner should gradually suspend the medication until different ways of treating the disease that needs to be used with this therapy are achieved. It is understood that the chronic use of glucocorticoids can trigger the development of Cushing's Syndrome, and it is of paramount importance that people using these drugs be advised as to the side effects as the disease develops silently.

Key words: glucocorticoids. Cortisol. Cushing's syndrome.

1 Introdução

Desde o ano de 1949 os fármacos da classe dos glicocorticoides foram introduzidos na atividade clínica, seu uso mais frequente é no tratamento de doenças autoimunes e processos inflamatórios, obtendo bons resultados na reversão dos quadros clínicos. Os glicocorticoides têm ampla ação terapêutica e são utilizados em vários casos clínicos, seu uso deve ser muito bem orientado pelo médico ou pelo farmacêutico (FINNAMOR; MUCCIOLI, 2002).

São hormônios secretados pelas glândulas adrenais, produzindo efeitos em todo o organismo, são divididos em duas classes: os glicocorticoides (GC) e os mineralocorticoides. São sintetizados no córtex adrenal, com finalidade de diminuir a resposta inflamatória com a influência do hormônio adrenocorticotrófico (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005; ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2007).

Harvey Cushing, em 1932, relatou uma síndrome caracterizada por obesidade do tronco, hipertensão, fatigabilidade e fraqueza, amenorreia, hirsutismo, estrias abdominais purpúreas, edema, glicosúria e osteoporose. Descreveu também que, independente da etiologia, todos os casos de Síndrome de Cushing

apresentados são estabelecidos pela exposição prolongada a quantidades excessivas de GC livres plasmáticos (BERTRAN, 2005).

Fármacos GC utilizados por um longo período elevam o cortisol endógeno, podendo levar a diversas disfunções fisiológicas. Por ser de fácil acesso percebe-se um problema quanto ao consumo e orientações sobre o medicamento, como deve ser utilizado e se seu uso pode ser por longos períodos. Questiona-se também se existe necessidade de um acompanhamento profissional do médico e farmacêutico.

Pessoas que são medicadas com os GC por serem acometidas por outras patologias estão sobre o risco eminente de desenvolver a Síndrome de Cushing. Geralmente essas doenças estão relacionadas a processos inflamatórios, alérgicos ou qualquer reação patológica que desencadeiam uma resposta de defesa pelo organismo. Devido à gravidade da doença percebe-se uma necessidade de novas pesquisas sobre o assunto, visto que muitas pessoas fazem o uso do medicamento.

O presente estudo trata-se de uma pesquisa bibliográfica, tipo revisão de literatura, descritivo qualitativo, com o objetivo de relacionar o uso prolongado de GC com a Síndrome de Cushing. Por meio de levantamento de livros da biblioteca da faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni e artigos científicos após o ano de 2001 realizou-se uma busca criteriosa nas bases de dados virtuais SCIELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE e PubMed. A escolha destas bibliotecas virtuais deve-se ao fato de abrangerem uma coleção variada de periódicos científicos com confiabilidade acadêmica. Foram utilizados como descritores (palavras-chave): Síndrome de Cushing, corticoides, glicocorticoides, cortisol, isoladamente ou combinados. Foram excluídos da análise estudos que se desviaram dos temas propostos, para selecionar o material pertinente, foi feita leitura exploratória dos resumos dos trabalhos encontrados, e posteriormente uma leitura aprofundada e analítica dos trabalhos mais relevantes.

2 Glicocorticoides

O corticoide é uma droga com inúmeras aplicações clínicas. É uma classe de anti-inflamatórios esteroidais potentes que possuem apresentações variadas em doses e vias diferentes. Também chamado de glicocorticoides, têm efeito em quase todos os órgãos do corpo, sendo importante para manter a homeostasia, enfrentar o estresse e manutenção da vida (CHARLES; ROBERT, 2016).

Pertencente a classes dos hormônios esteroides sintetizados na glândula adrenal, os GC têm como seu representante natural o cortisol ou hidrocortisona (RANG *et al*, 2012). O cortisol é um hormônio produzido nas glândulas suprarrenais essencial para a vida, envolvido na resposta ao estresse, aumento da glicose no sangue e pressão arterial, exercendo várias funções sobre o metabolismo (MCARDLE; KATCH, 2007).

De acordo com Rotilli; Monteiro; Araújo (2007) é ampla a variedade de fármacos da classe dos glicocorticoides no mercado, sendo os mais conhecidos a cortisona, hidrocortisona, beclometasona, betametasona, dexametasona, prednisona e triancinolona. Os efeitos farmacológicos principais são sobre o metabolismo e equilíbrio hidroelétrico, sobre a hipófise e hipotálamo, anti-inflamatórios e imunossupressores.

2.1 Efeitos no metabolismo

Os GC, por sua potente ação anti-inflamatória e imunossupressora, passaram a ser amplamente estudados como ferramenta terapêutica ou profilática.

Segundo Bertram; Katzung (2005), os GC elevam os níveis de glicose no sangue, estimulando a liberação de insulina e bloqueando a captação de glicose pelas células musculares, enquanto estimulam a lipólise. A lipogênese é estimulada pela secreção elevada de insulina, em menor grau inibe a lipólise com consequente aumento da deposição de gordura juntamente com aumento da liberação de ácidos graxos e glicerol na circulação.

No metabolismo de carboidratos, os GC interferem no metabolismo da glicose, inibindo a captação periférica pelo tecido adiposo e muscular (EXTON, 1979). Os hormônios reduzem a captação e utilização da glicose, aumentando a gliconeogênese, podendo levar a uma hiperglicemia. Há um aumento do armazenamento de glicogênio devido à alta secreção de insulina, em resposta ao aumento da glicemia (RANG *et al*, 2012).

Uma outra ação dos GC é o aumento da gliconeogênese, que é a síntese de glicose a partir de outros substratos. Um dos substratos utilizados é a proteína, onde aumento do catabolismo da mesma, ou seja, perda de proteínas e aminoácidos do músculo para forma glicose. Ocorre também redução do anabolismo e redistribuição da gordura corporal. Os GC inibem a síntese proteica no tecido muscular e tecido periférico, provocando o catabolismo desses tecidos, aumentando a concentração

dos aminoácidos no plasma para a gliconeogênese e síntese proteica hepática; essas reações induzem um balanço nitrogenado negativo (PENILDO, 2006).

Os GC desempenham uma ação lipolítica nas catecolaminas e em outros hormônios que aumentam a concentração intracelular. Devido esses efeitos os corticoides podem alterar e agravar o controle glicêmico em pacientes diabéticos e acelerar a hiperglicemia em pacientes pré-dispostos (RANG *et al*, 2012; GODMAN; GILMAN 2010).

De acordo com Charles; Robert (2016), ocorre degradação das proteínas promovendo o catabolismo dos lipídios no tecido adiposo, levando a um aumento dos ácidos graxos circulantes no plasma podendo levar a cetose.

Cetose é um estágio do catabolismo que ocorre quando o fígado usa os depósitos de gordura como fonte de energia, levando a presença de corpos cetônicos no sangue.

2.2 Efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores

Os GC são fármacos com grande potencial anti-inflamatório, e quando administrados terapeuticamente podem inibir tanto as manifestações tardias quanto precoces da inflamação, agindo também nos processos de cicatrização e reparação da lesão. São eficazes praticamente em todos os tipos de reação inflamatória causadas por patógenos ou danos físicos e químicos ou em alguma reação imune inadequada (RANG *et al*, 2012).

Ainda de acordo com o mesmo autor, a inflamação é uma resposta protetora do próprio organismo, as reações anti-inflamatórias e imunossupressoras têm o papel de prevenir ações poderosas de defesa que poderiam ameaçar a homeostase do organismo (RANG *et al*, 2012).

Segundo Damiani *et al*, (2001) os GC podem suprimir a inflamação pelo aumento da síntese de várias proteínas anti-inflamatórias, entre elas a lipocortina-1, que tem um efeito inibitório na fosfolípase. Dessa forma, inibe a produção de mediadores lipídicos, tais como leucotrienos, prostaglandinas e fator ativador de plaquetas. Tendem a ligar-se a receptores intracelulares, interagindo com o DNA modificando a transcrição gênica, induzindo a síntese de proteínas e inibindo outras.

Os glicocorticoides têm efeito na redução de leucócitos, redução da angiogênese e diminuição da liberação de citosinas e interleucinas e fatores estimuladores de granulócitos e macrófagos. Além disso, promove redução de

eicosanoides, de IgG dos componentes do complemento do sangue, diminuição da atividade imunológica inata e adquirida, diminuição da cicatrização e sinais da resposta inflamatória (RANG *et al*, 2012).

Os GC apresentam potencial de reduzir a expressão de citocinas inflamatórias como a COX 2 e NOS2, diminuindo consideravelmente a inflamação (EXTON, 1979).

2.3 Efeitos no sistema músculo-esquelético e no crescimento

Os GC têm efeito retroalimentação negativa sobre o hipotálamo e adeno-hipófise diminuindo a produção de glicocorticoides endógenos, diminuição da atividade osteoblástica e aumento da atividade osteoclástica (EXTON, 1979).

Promove também inibição do hormônio do crescimento e retardo no desenvolvimento em crianças que fazem uso por longos períodos. A utilização de GC em dias alternados ou utilização diária as 7 ou 8 horas da manhã reduzem esse efeito (FUCHS; WANNMACHER; FERREIRA, 2006).

3 Efeitos colaterais da terapia com glicocorticoides

Além dos vários benefícios os GC têm grande potencial de causar efeitos colaterais, sobretudo em grandes doses e utilização prolongada levando em conta as várias reações adversas, são geralmente fármacos de segunda escolha. Dentre os principais efeitos adversos descritos na literatura está a diminuição do sistema imune, fator de risco para algumas infecções oportunistas (RANG *et al*, 2012).

O GC em doses não fisiológicas pode causar retenção de sódio e perda de potássio. Produzem um equilíbrio negativo do cálcio, reduzindo sua absorção no trato gastrointestinal, bem como aumentando sua excreção pelo rim, podendo desenvolver osteoporose, efeitos de retroalimentação negativa na adeno-hipófise e no hipotálamo são descritos (ISSELBACHER *et al*, 1983).

Charles; Robert (2016) afirmam que a administração de GC exógenos pode inibir a secreção de GC endógenos, podendo levar a atrofia do córtex da suprarrenal. O córtex suprarrenal pode demorar alguns meses a ter a sua função normalizada após a suspensão dos fármacos.

Em alguns pacientes pode levar à hiperglicemia, podendo desenvolver diabetes, inibem o crescimento pois diminuem a secreção de hormônio do crescimento (RANG *et al*, 2012). Um outro efeito colateral é a promoção da

redistribuição da gordura corporal, na presença de altas concentrações de cortisol endógeno ou farmacologicamente induzido (GODMAN, GILMAN 2010).

Essa distribuição da gordura corporal pode levar ao desenvolvimento da síndrome de Cushing, uma doença caracterizada pelo aumento do catabolismo muscular, aumento da produção de ácido clorídrico pela mucosa gástrica e sério risco de causar osteoporose.

4 Síndrome de cushing

A SC é um termo genérico utilizado para citar as causas da elevação do cortisol. A patologia é estabelecida por um grupo de sinais e sintomas e pela exposição contínua e inoportuna dos tecidos aos GC. Nas fases de início a doença pode não apresentar sintomas como o aumento do cortisol, sendo assim, os sinais e sintomas podem ser não característicos no início da síndrome (TREVISO, 2016).

O Hormônio cortisol é liberado pela glândula suprarrenal em condições de extremo estresse. Na maioria das vezes ele é alusivo ao armazenamento de gordura pelo nosso organismo e à perda de massa muscular. Conseqüentemente ele é considerado como um vilão.

Mas, assim como todos os outros hormônios do organismo humano, o cortisol tem uma atividade indispensável, pois sua falta ou sua alta concentração é capaz de trazer graves danos à saúde. O fato é que o cortisol contribui tanto para o depósito quanto a liberação de gordura, aumentando a atividade de enzimas encarregadas de realizar tais funções. A Elevação do cortisol no organismo estimula a quebra de gordura. Por tanto, essa exposição em altas concentrações por muito tempo, pode levar o indivíduo a desenvolver a Síndrome de Cushing.

SC é um distúrbio causado pela exposição elevada do indivíduo ao hormônio cortisol presente no organismo, sejam eles por fatores internos ou externos. Nas causas externas o problema é perceptível, pois na maioria dos casos acontece devido ao uso de medicamentos GC de forma descontrolada. Pelo fato de que no período do estudo patológico pode se cometer erros equivocados na avaliação, se não houver uma investigação laboratorial sucinta e contínua, é uma problemática para os especialistas (BARONE; WARSZAWISKI; CALDAS, 2017).

Alguns traços devem chamar a atenção sempre que percebidos, ocasionalmente em pessoas com diabetes, obesidade, fraqueza muscular, atrofia da pele, queda de cabelos, estrias violáceas, rosto arredondado, acúmulo de gordura abdominal e em fossa supraclavicular e na região cervical. Na percepção clínica da

SC, necessita de confirmação do aumento de cortisol, se a suspeita for confirmada deve-se iniciar a investigação do diagnóstico etiológico (TREVISO, 2016).

4.1 Fisiopatologia

Segundo de Kumar *et al*, Pág. 1157 (2010), “Esse distúrbio é causado por qualquer condição que produza níveis elevados de glicocorticoides.” A SC normalmente é dividida em causas exógenas e endógenas. A maior parte dos casos de SC é o resultado do uso de corticoides exógenos.

Diversos fatores podem levar ao desenvolvimento da doença, incluindo um tumor na hipófise que produza o hormônio adrenocorticotrofina e impulse o córtex supra-renal a aumentar a secreção dos seus hormônios. Fisiopatologicamente a SC é subdividida em dois grupos para a sua determinação: ACTH (corticotrofina)-dependente e ACTH-independente. A ACTH-dependente está associada a administração de adrenocorticotrofina exógena representando a menor parte dos casos de Síndrome de Cushing. A SC exógena é frequente devido ao uso de GC sintéticos e é localizada entre as causas de ACTH-independente (ROMANHOLLI; DANIELLA; SALGADO, 2007).

O aumento do cortisol promove redistribuição da gordura corporal, principalmente na região do pescoço e na face (face de lua cheia) juntamente com perda de gordura em outros membros (GODMAN, GILMAN 2010).

4.2 Fatores de risco

O GC é um medicamento comumente utilizado para o aumento do cortisol, necessário em alguns casos como artrite, artrite reumatoide, asma, lúpus e outras doenças inflamatórias, pois essa é a sua função. Se faz necessário o aumento do mesmo para regular algumas funções orgânicas. O medicamento costuma ser prescrito, também, para impedir que o corpo rejeite um órgão recém-transplantado. Pessoas que são diagnosticadas com algum outro tipo de enfermidade como depressão, alcoolismo, anorexia nervosa, resistência geral aos GC e no estágio final da gravidez, podem desenvolver a SC (RODRIGUEZ *et al*, 2008; CAETANO; VILAR; KATER, 2007; VILLAR *et al*, 2007).

Romanholli; Daniella; Salgado (2007) afirma que a SC está intimamente relacionada ao aumento do cortisol. Porém para que a doença se desenvolva, é necessário que a concentração do hormônio permaneça alta por muito tempo. A

partir daí sinais e sintomas da doença podem começar a surgir. A doença acomete mais mulheres (que são, em média, três vezes mais propensas a desenvolvê-la do que homens) e com idade entre 20 e 50 anos.

4.3 Sinais e Sintomas

Os sinais clínicos aparecem devido a uma intensificação das ações fisiológicas do cortisol. O hipercortisolismo desencadeia uma atrofia seletiva das miofibras de contração rápida, resultando em uma perda da massa muscular e fraqueza nos membros proximais. Os GC induzem a gliconeogênese e inibem a captação de glicose pelas células, resultando em hiperglicemia, glicosúria e polidipsia. Os efeitos do catabolismo causam perda de colágeno e reabsorção óssea. Consequentemente, a pele é fina, frágil, e facilmente machucada; a cicatrização de ferimentos é fraca; e as estrias cutâneas são particularmente comuns na área abdominal. A reabsorção óssea resulta no desenvolvimento de osteoporose pois a uma diminuição dos osteoblastos (que depositam na matriz óssea e aumentam a atividade dos osteoclastos (que degradam a matriz óssea), com consequente dor nas costas e suscetibilidade com fraturas aumentada (BRUNO *et al*, 2009).

Pessoas acometidas com a SC estão sob risco para uma variedade de infecções, porque os GC suprimem a resposta imunológica. As manifestações adicionais incluem diversos distúrbios mentais, incluindo mudança de humor, depressão e psicose franca e anormalidades menstruais. Os traços clínicos da SC aparecem em vários sistemas orgânicos, contudo o aparecimento clínico da SC é consequência de uma persistência dos níveis em excesso dos corticosteroides (KUMAR *et al*, 2010).

Principais manifestações clínicas da SC são descritas, como: Distúrbio emocional; sela turca aumentada de volume; fáceis de lua cheia; osteoporose; hipertrofia cardíaca (Hipertensão); corcunda de búfalo; obesidade; tumor ou hiperplasia suprarrenal; pele fina e enrugada; estrias abdominais; amenorreia; fraqueza muscular; purpura; úlceras cutâneas (cicatrização precária das feridas).

Para Treviso (2016), raramente uma pessoa acometida pela SC, não é percebida pelo médico. O que ocorre é que o paciente não apresenta nenhuma característica marcante, impedindo um possível diagnóstico e o tratamento correto.

Contudo percebendo-se um ganho de peso descontrolado, agregado a manifestações da síndrome metabólica como: Intolerância à glicose, hipertensão arterial, principalmente entre o público jovem, é recomendado uma investigação laboratorial para a Síndrome de Cushing (ISSELBACHER *et al*, 1983; KUMAR *et al*, 2010).

4.4 Diagnóstico

Dentre as patologias endócrinas, a SC é indiscutivelmente um desafio para os profissionais médicos, principalmente para o endocrinologista, devido às dificuldades que comumente surgem durante as análises.

O Diagnóstico de SC envolve duas etapas: a constatação do hipercortisolismo e a causa da sua etiologia. A confirmação através de exames bioquímicos da elevação do cortisol precisa ser confirmada antes de tentativas de algum diagnóstico diferencial; se não, irá resultar em um diagnóstico precipitado e incorreto, tornando o tratamento impróprio sem nenhum sucesso. Deve-se levar em conta que o hipercortisolismo pode se desenvolver em pacientes que portam outros distúrbios como depressão, alcoolismo, anorexia nervosa, resistência geral aos GC e no estágio final da gravidez (VILLAR *et al*, 2007).

O teste de supressão com 1 mg dexametasona é comumente empregado no rastreamento da SC devido a sua alta precisão no diagnóstico. A síndrome de Cushing é diagnosticada no laboratório com o seguinte: Primeiro a concentração de cortisol livre na urina por 24 horas, que está aumentada, e depois perda do padrão diurno normal da secreção do cortisol. A determinação da causa da Síndrome depende do ACTH sérico e da medida da excreção urinária de esteroides após a administração de dexametasona - teste de supressão de dexametasona (KUMA *et al*, 2010; HAYASHI *et al*, 2011).

Atualmente são utilizados três testes altamente eficazes para rastreamento da SC: a quantidade de cortisol livre em urina de 24 horas, a supressão do cortisol em doses pequenas de dexametasona e a investigação do ciclo circadiano do cortisol utilizando o cortisol sérico ou salivar em um período de 24 horas (CASTRO; MOREIRA, 2007).

Nos achados laboratoriais os pacientes geralmente apresentam linfopenia absoluta e possuem o número de eosinófilos atipicamente baixos. A hipercalcúria é comum, contudo a quantidade de cálcio não é alterada. Os níveis quantitativos de

colesterol e de triglicérides estão frequentemente alterados (ISSELBACHER *et al*, 1983; KUMAR *et al*, 2010).

Apesar de uma especificidade menor, sintomas como o desenvolvimento de obesidade, alteração no humor, fadiga fraqueza, hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia, são indícios e sugestivos a diagnosticar a SC (BRUNO *et al*, 2009).

4.5 Tratamento

O tratamento da SC tem como finalidade reduzir e tornar inalterável os níveis de cortisol. Se a doença estiver sendo estabelecida por causa do uso de medicamentos GC, o profissional capacitado deverá suspender de forma gradativa a medicação, até conseguir maneiras diferentes de tratar a doença que precisava do uso com esta terapia. A administração dos inibidores das enzimas suprarrenais também é uma alternativa para tratamento da SC, como por exemplo a aminoglutetimida, cetoconazol, metapirona (CHARLES; ROBERT, 2016).

Se a SC for causada por uma turgência na glândula suprarrenal, o processo cirúrgico de remoção da glândula pode resolver o transtorno. Recomenda-se radioterapia em alguns casos após a cirurgia. Se, contudo, o tumor não for removido pelo processo cirúrgico, a recomendação é que, se controle os níveis de cortisol e amenização dos sintomas da SC (KUMAR *et al*, 2010).

Alguns medicamentos são descritos na literatura para o tratamento da doença, como a Corticotrofina (cortrosyn), que aumenta a produção de hormônios adrenocorticais de secreção endógena e andrógenos. Entretanto o seu uso tem algumas desvantagens, pois a corticotrofina só pode ser administrada por via parenteral, pois é inativada por enzimas gastrintestinais e tem um custo elevado. Outro fármaco é o Cetoconazol (Nizarol), antifúngico de amplo espectro, utilizado como tratamento paliativo para a síndrome de Cushing pois bloqueia os sistemas enzimáticos ao interagir com o citocromo P450, inibindo a síntese de andrógenos e esteroides pelas supra-renais metapirona (CHARLES; ROBERT, 2016)

A função do tratamento medicamentoso é dupla: normalmente empregada para controlar os níveis de cortisol antes do processo cirúrgico e melhorar ao máximo o estado pré-operatório do paciente e, suplementarmente, se houver erros cirúrgicos e a radioterapia não foi bem-sucedida. O controle da SC deve resultar em uma combinação da terapêutica agindo em diferentes vias da patologia, entretanto o monitoramento dessa terapia é um grande desafio. Pesquisas disponíveis apontam

que o controle do cortisol endógeno demonstra eficácia no controle metabólico e da patologia (CAETANO; VILAR; KATER, 2007; DANG; TRAINER, 2007).

4.6 Síndrome de Cushing por uso prolongado de glicocorticoides

O uso prolongado de GC, para tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas é uma causa incontestável para o desenvolvimento da SC. O mecanismo por qual o medicamento funciona é aumentar o cortisol. Conseqüentemente se os níveis do cortisol continuarem altos por longos períodos no organismo, os sinais e sintomas da SC começam a aparecer (BRASILEIRO, 2006).

Um relato de caso foi descrito sobre um paciente RHA, 16 anos, sexo masculino, obeso, hipertenso e com estrias violáceas, que foi encaminhado para uma consulta ao dermatologista em função das suas estrias. Após uma detalhada anamnese, foi constatado que o mesmo fazia uso indiscriminado de descongestionante nasal a base de dexametasona, numa dose diária muito acima do normal, por aproximadamente 4 anos, em função de uma rinite alérgica. Foram realizados exames laboratoriais onde demonstraram altas taxas de cortisol no sangue e supressão da adrenal, por consequência da utilização de GC. Pelo estado clínico e laboratorial foi diagnosticado SC de origem exógena (DAYSE; YOLANDA, 2001).

Um outro caso foi relatado por Frias *et al*, (2016), onde um paciente com SC pelo uso de fluticasona procurou a emergência devido a uma dor lombar em evolução, e com astenia, adinamia e ganho de peso gradativo, foi hospitalizado para estudo. O mesmo apresentava também hipertensão arterial (150/96 mmHg). O exame físico revelou índice de massa corpórea de 38 kg / m² (33 kg / m² há 10 meses), perímetro abdominal (210 cm) e fenótipo Cushingóide. Com os achados laboratoriais, concluiu que a condição era devido ao uso de GC exógeno e sua interação medicamentosa com um fármaco retroviral.

Foi relatado o desenvolvimento de SC em uma mulher de 51 anos, que fazia uso de glicocorticoides em decorrência de um diagnóstico de asma, e posaconazol fármaco antifúngico no qual inibe a nível hepático a metabolização do GC, resultando em altas concentrações sistêmica de GC (DAVELUY *et al*, 2009).

Uma pesquisa de revisão de literatura do ano de 2008, revelou que, beclometasona, triancinolona e budesonida utilizadas por longos períodos, podem desenvolver em alguns pacientes a SC (FOYSE *et al*, 2008).

Finnamor *et.al* (2002) concluiu que pacientes submetidos a corticoterapia devem ser bem acompanhados por causa dos efeitos colaterais apresentados pelo fármaco, que apesar de sua eficácia e benefícios deve ser utilizado com cautela. Já Frias *et al* (2016) ponderou que prescrições cuidadosas e racionais de medicamentos GC podem evitar e diminuir novos casos de SC.

5 Considerações finais

Glicocorticoides são medicamentos que no Brasil são tarjados e de venda sob prescrição médica, são dispensados sem a retenção do receituário. O fácil acesso leva a automedicação e venda descontrolada. Acredita-se que uma formulação da legislação vigente dos GC e um controle dos receituários prescritos com essa substância, podem diminuir as chances do indivíduo se automedicar, fazendo uso prolongado e conseqüentemente desenvolver a SC e outros problemas, pois o uso do fármaco é um dos fatores de riscos para o desenvolvimento da patologia.

A utilização de forma inadequada e por tempo prolongado agrava o problema, pois o organismo pode se acostumar e diminuir ou cessar a produção do hormônio cortisol. O correto é fazer a sua retirada gradativamente diminuindo as dosagens até que o organismo comece a restabelecer os níveis do cortisol naturalmente.

É função do farmacêutico promover a assistência e assim garantir a qualidade e a eficácia dos medicamentos, orientar os pacientes quanto ao uso correto, aumentar sua adesão ao tratamento prescrito e prevenir efeitos colaterais ou interações medicamentosas. A atenção farmacêutica é indispensável, juntamente com os demais profissionais da área da saúde irá incentivar o uso racional do GC, trazendo uma segurança para o paciente.

A farmácia clínica é uma área em expansão nas atividades farmacêuticas, voltada para um acompanhamento próximo do paciente e o uso racional dos medicamentos, na qual o profissional farmacêutico presta um cuidado ao paciente de forma a melhorar e resolver problemas relacionados a farmacoterapia, promovendo o bem-estar, contribuindo na prevenção de diversas patologias, sendo assim podendo ser uma ferramenta valiosa para contribuir na prevenção da Síndrome de Cushing e acompanhamento de pessoas que necessitam da corticoterapia.

Referências

- Antonow DR, Monteiro GA, Araújo MCS. Glicocorticoides: uma meta-análise. *Ciências da Saúde, Santa Maria* [Internet]. 2007 [Acesso em 2018 5 de maio]; 8 (1): 51-68. Disponível em: <https://www.periodicos.unifra.br/index.php/disciplinarumS/article/view/918/862>.
- Barone B, Warszawski L, Caldas D. Síndrome de Cushing: um eterno desafio diagnóstico. *Moreira Jr. Editora* [Internet]. 2017 Agost [Acesso em 2017 02 de setembro]; 68 (4): 106-116. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4603.
- Bavaresco L, Bernardi A, Battastini AMO, Glicocorticoides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. *Infarma* [Internet]. 2005 [Acesso em 2017 8 de Nov]; 17 (7): 58-60. Disponível em: <http://cebrim.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/19/inf003.pdf>.
- Bertran G. Katzung. *Farmacologia Básica e Clínica*. 9ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2005.
- Brasileiro FG. *Bogliolo Patologia*. 7.ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan; 2006.
- Bruno OD, Juárez AL, Rossi MA, Longo BV. In what clinical settings should Cushing Syndrome be suspected. *Medicina* [Internet]. 2009 Dez [Acesso em 2018 15 de fevereiro]; 69(6): 674-680. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20053613>.
- Caetano M SS., Vilar L, Kater CE. Síndrome de Cushing subclínica em populações de risco. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Nov [Acesso em 2018 18 de março]; 51(8): 1185-1190. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0004-27302007000800003&lng=en&nrm=iso&tlng=pt.
- Castro M, Moreira A C. Screening and diagnosis of Cushing's Syndrome. *ArqBrasEndocrinolMetab*. [Internet]. 2007 Nov [Acesso em 2018 09 de janeiro]; 51(8): 1191-1198. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=.](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=)
- Charles R.Craig, Robert E. Stitzel. *Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas*. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2016.
- Damiani, D. *et al*. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício. *Pediatria*. [Internet]. 2001 [acesso em 2017 nov 15]; (1) 71-82. Disponível em: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-315095?lang=en>.
- Dang CN, Trainer P. Pharmacological management of Cushing's Syndrome: an update. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Nov [Acesso em 2018 19 de março]; 51(8): 1339-1348. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209872>.
- Daveluy A, Raignoux C, Miremont SG, Girodet PO, Moore N, Haramburu F *et al*.

Drug interactions between inhaled corticosteroids and enzymatic inhibitors. Eur. J. Clin. Pharmacol [Internet]. 2009 [Acesso em 2018 16 de maio]; 65:743– 745. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>.

Dayse C, Yolanda S. Síndrome de Cushing por uso abusivo de descongestionante nasal contendo dexametasona: Relato do caso. Rev Bras De Otorri. [Internet]. 2001 [Acesso em 2018 29 de abril]; 10(5): 868-871. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=&script=sci_abstract&tlng=pt.

Exton JH. Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. In: Baxter JD, Rousseau GG. Glucocorticoid hormone action. New York: Springer-Verlag, 1979. p. 535.

Finamor LP, Finamor Jr. F, Muccioli C. Corticoterapia e Uveítes. Arq. Bras. Oftalmol. [Internet]. Agosto de 2002 [Acesso em 2018 10 de maio]; 65 (4): 483-486. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci>.

Foisy MM, Yakiwchuk EMK, Chiu I, Singh AE. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. HIV Med [Internet]. 2008 [Acesso em 2018 13 de maio] 9:389 –396. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18459946>.

Frías A, Ortiz A, Soto M, Muñoz F, Chacón C. Cushing Syndrome in a HIV patient using inhaled steroids. Report of one case. Rev. méd. Chile [Internet]. 2016 Jul [Acesso em 2018 15 de maio]; 144(7): 931-936. Disponível em: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872016000700016.

Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira CBM. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2006.

Goodman LS, Gilman. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 11. ed. Porto-Alegre: Amgh; 2010. 1844 p.

Hayashi LF, Noguti KO, Nakamura OH, Kater CE, Vieira JGH. Desenvolvimento de um rádio imuno ensaio de dexametasona no soro como subsídio para o diagnóstico da síndrome de Cushing. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2011 Out [Acesso em 2018 17 de maio]; 47(5): 505-510. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=&script=sci_abstract&tlng=pt.

Isselbacher *et al*. Medicina Interna. 9.ed. Rio de Janeiro, Brasil: Guanabara Koogan; 1983.

Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster J. Robbins e Contran bases patológicas das doenças: Patologia. 8 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2010. 1377 p. Patrícia dias Fernandes.

Mcardle W, Katch FI, Katch VL. Fundamentos de fisiologia do exercício. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

Penildo S. Farmacologia. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2006.

Rang, H. P. *et al.* Farmacologia . 7 edição. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

Romanholi, Daniella JPC, Salgado LR. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. Arq Bras Endócrino Metab [Internet]. 2007 [Acesso em 2017 09 de setembro]; 51(8): 1280-1292. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S000427302007000800014&script=sci_abstract&tlng=pt.

Rodríguez R, Francisco J, Bravo MM, Portillo SJ, Martín DF. Hipertensión secundaria a Síndrome de Cushing. RevClinMed Fam [Internet]. 2008 Jun [Acesso em 2018 4 de abril]; 2(4): 188-190. Disponível em:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2008000200012.

Rotilli A, Monteiro A, Araújo C. Glicocorticoides: Uma Meta-Análise. Disc. Scientia [Internet]. 2007 [Acesso em 2017 nov 10]; 8 (1): 51-68. Disponível em:
<http://www.periodicos.unifra.br/index.php/disciplinarumS/article/view/918>.

Treviso B. Revisão de literatura sobre Síndrome de Cushing. Uniplac ed [Internet]. 2016 [Acesso em 2017 15 de outubro]; 6 (1): 2107-2447. Disponível em:
<http://revista.uniplac.net/ojs/index.php/uniplac/article/view/2502>.

Vilar Lucio, Freitas Maria da Conceição, Faria Manuel, Montenegro Renan, Casulari Luiz Augusto, Naves Luciana et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's Syndrome. Arq Bras endocrino metab. [Internet]. 2007 Nov [Acesso em 2018 07 de maio]; 51(8): 1207-1216. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18209858>.