

Efeitos deletérios do uso crônico de corticoides: uma abordagem do desenvolvimento da Síndrome de Cushing

Deleterious effects of chronic use of corticosteroids: an approach to the development of Cushing's Syndrome

Efectos deletéreos del uso crónico de corticosteroides: un enfoque para el desarrollo del síndrome de Cushing

Recebido: 03/03/2021 | Revisado: 07/03/2021 | Aceito: 25/03/2021 | Publicado: 02/04/2021

Francisco Rômulo Soares Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6503-7117>
Faculdades Nova Esperança, Brasil
E-mail: mtstavares.rt@gmail.com

Erivaldo Rumão da Luz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8926-1383>
Faculdades Nova Esperança, Brasil
E-mail: Erivaldorumao@gmail.com

Carlos Eduardo Guedes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0765-144X>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: eduguedes1982@gmail.com

Joao Manoel Lima de Barros Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9688-7766>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: Joao_pi@hotmail.com

Aleson Pereira de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3430-477X>
Universidade Federal da Paraíba, Brasil
E-mail: aleson_155@hotmail.com

Maria Denise Leite Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7100-5023>
Faculdades Nova Esperança, Brasil
E-mail: denisecaiana@yahoo.com.br

Resumo

Nas últimas décadas ocorreu inegável avanço no desenvolvimento de novos fármacos, que incrementaram a qualidade de vida do paciente, bem como estenderam a expectativa de vida da população mundial às quais têm alcance. Entretanto, deve-se considerar que substâncias exógenas, a níveis supra fisiológicos, ou até mesmo dentro dos níveis normais, em sua maioria, podem causar com efeitos deletérios, como é o caso dos corticoides, foco do estudo deste trabalho. Analisou-se artigos das bases MEDLINE, PubMed, Elsevier, Nature Review, a fim de se explorar a evolução da Síndrome de Cushing (SC) iatrogênica, que cursa do uso crônico dos Glicocorticoides (GC). Para tal, foi descrita a bioquímica, o mecanismo de ação, a farmacocinética e os efeitos metabólicos dos GC. O paralelo com a SC iatrogênica foi traçado na descrição do diagnóstico clínico da doença, pautada na história prévia de corticoterapia dos portadores, bem como foram relatadas as principais técnicas recomendadas para desmame dos GC, que cursam com menor grau de recidiva da doença de base e menor risco de insuficiência adrenal (disfuncionalidades do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal).

Palavras-chave: Efeitos deletérios; Glicocorticoide; Iatrogenia; Síndrome de Cushing.

Abstract

In recent decades there has been an undeniable advance in the development of new drugs, which have increased the patient's quality of life, as well as extended the life expectancy of the world population to which they have reach. However, it should be considered that exogenous substances, at suprphysiological levels, or even within normal levels, can mostly cause with deleterious effects, as is the case of corticosteroids, the focus of the study of this study. Articles from MEDLINE, PubMed, Elsevier, Nature Review were analyzed in order to explore the evolution of iatrogenic Cushing Syndrome (CS), which is related to the chronic use of Glucocorticoides (CG). For this purpose, biochemistry, mechanism of action, pharmacokinetics and metabolic effects of CG were described. The parallel with iatrogenic CS was traced in the description of the clinical diagnosis of the disease, based on the previous history of corticosteroid therapy of the patients, as well as the main techniques recommended for weaning the CG, which are

with a lower degree of recurrence of the underlying disease and lower risk of adrenal insufficiency (dysfunctions of the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal axis).

Keywords: Deleterious effects; Glucocorticoide; Iatrogenic; Cushing's syndrome.

Resumen

En las últimas décadas se ha avanzado de forma innegable en el desarrollo de nuevos fármacos, que han aumentado la calidad de vida del paciente, así como ampliado la esperanza de vida de la población mundial a la que han llegado. Sin embargo, se debe considerar que las sustancias exógenas, a niveles suprafisiológicos, o incluso dentro de los niveles normales, en su mayor parte, pueden causar efectos nocivos, como es el caso de los corticoides, objeto de este estudio. Se analizaron artículos de las bases de datos MEDLINE, PubMed, Elsevier, Nature Review con el fin de explorar la evolución del síndrome de Cushing iatrogénico (SC), que se asocia con el uso crónico de glucocorticoides (GC). Para ello, se describieron la bioquímica, el mecanismo de acción, la farmacocinética y los efectos metabólicos del GC. El paralelismo con la CS iatrogénica se trazó en la descripción del diagnóstico clínico de la enfermedad, en base a la historia previa de corticoterapia de los pacientes, así como a las principales técnicas recomendadas para el destete de las CG, que tienen un menor grado de recidiva de la subyacente. enfermedad y se informó un menor riesgo de insuficiencia suprarrenal (disfuncionalidades del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal).

Palabras clave: Efectos deletérios; Glucocorticoide; Iatrogenia; Síndrome de Cushing.

1. Introdução

A Síndrome de Cushing (SC) prevalece, hoje, como um dos principais desafios da Endocrinologia. Trata-se de um conjunto variado de anormalidades clínicas e que podem ter origens distintas, correlatas a concentrações cronicamente elevadas de cortisol ou corticoides associados no organismo (Guignat, Bucy & Bertherat, 2008). Os sintomas relacionados incluem face em lua, deposição excessiva de tecido adiposo no tronco, hematoma fácil e membros superiores e inferiores desproporcionalmente finos. Dentre as causas orgânicas mais comuns da doença de Cushing - produção excessiva do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) - tem-se adenomas de origem hipofisária, sendo uma decorrência secundária dessa neoplasia (Chabre, 2014). Entretanto, a terapêutica deve levar em conta a causa base da síndrome, levando em consideração também o diagnóstico com base na história prévia de uso corticoides ou elevadas concentrações de corticoide sérico (Chaudhry & Bhimji, 2018)

Tendo-se por base a etiologia, é possível estratificar a SC em dois grupos, sendo a hiperfunção do córtex adrenal dependente do ACTH ou independente de ACTH. Resumidamente, aquelas dependentes de ACTH podem derivar, como já citado primeiramente, da hipersecreção do ACTH pela glândula hipófise, culminando na Doença de Cushing; secreção anômala de ACTH por tumor não-hipofisário, cuja origem do hormônio é ectópica; administração exógena de ACTH. (Swearigen & Biller, 2011) Por outro lado, estas, independentes de ACTH podem resultar de adenomas ou carcinomas nas glândulas adrenais ou ainda na administração terapêutica de corticosteroides, a qual é o enfoque do presente trabalho (Buchman, 2001).

Os corticoides são amplamente utilizados na prática clínica, promovendo significativa melhora na qualidade de vida e sobrevida dos pacientes contemplados. Ainda que seus efeitos deletérios sejam proeminentes, são potentes anti-inflamatórios, além de constituir importante destaque na terapêutica de inúmeras patologias, como nas doenças autoimunes. Sob a ótica da Fisiologia, os corticosteroides são hormônios sintetizados no córtex adrenal, a partir conversão do colesterol em glicocorticoides (cortisol), mineralocorticoides (aldosterona) e 17-cetosteroides (androgênios). (Berthelot, Le Goff & Maugars, 2013) Os glicocorticoides são produzidos na zona fasciculada da adrenal sob influência do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), enquanto a síntese dos mineralocorticoides corresponde à zona glomerulosa, quando do estímulo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), hipovolemia e hipercalemia. Estima-se que a média orgânica de produção do cortisol, esteja entre 5 mg/m² a 10 mg/m² por dia, podendo chegar a 100 mg/m²/dias sob situações de estresse (Morgan, Hassan-Smith & Lavery, 2020)

Farmacologicamente, alterações químicas propositalmente causadas em esteroides naturais, são capazes de produzir moléculas de atividade biológica essencial aos GC sintéticos, utilizados na prática clínica. Dentre eles, a Prednisona é o mais receitado no cotidiano médico. No referente ao mecanismo deletério do uso de corticoides sobre o Sistema Endócrino, vale ressaltar que o uso de GC exógenos interferem diretamente no eixo HHA, causando, por feedback negativo, inibição na produção de CRH (*corticotrophin releasing hormone*) hipotalâmico e de ACTH hipofisário (Nelson & Cox, 2018). Ao longo do tempo e com a cronicidade do uso desse tipo de substância, os níveis de produção de cortisol endógeno decaem, ocasionando casos descritos na literatura de insuficiência adrenal, associada à corticoterapia prolongada. Decorrente disso, surgem diversas manifestações que variam de indivíduo para indivíduo, tempo de tratamento, dose ministrada, horário da administração e tipo de substância. Dentre elas, destacamos aqui a ocorrência da SC exógena ou iatrogênica, a qual possui manifestações clínicas muito semelhantes a SC endócrina, havendo o diagnóstico diferencial a partir da história prévia do uso continuado de corticoides e tempo de evolução. (Bourdeau et al., 2018) Particularmente, na SC endógena, o progredir da doença se dá de forma mais lenta e paulatina, em contraposição, a SC iatrogênica apresenta quadros mais leves dos sintomas (Romanholi & Salgado, 2007)

Na tentativa de se amenizar os impactos dos efeitos deletérios dos GC, realizam-se intervalos estratégicos e espaçados de uso, terapias locais, uso de suplementação, vitamina D3, aplicação de esteroides e hormônios do crescimento em humanos. (Hochberg, Pacak & Chrousos, 2003)

O objetivo geral desse artigo é analisar os efeitos colaterais do uso continuado de Glicocorticoides sintéticos, a destacar, o desenvolvimento da SC iatrogênica.

Os objetivos específicos são: determinar os efeitos deletérios do uso prolongado de corticoides sintéticos; compreender a suspensão de forma mais ampla, correta/padronizada da corticoterapia; caracterizar as manifestações clínicas da SC iatrogênica.

2. Metodologia

Para Pereira et al. (2018), a Revisão Integrativa da Literatura corresponde à análise de pesquisas relevantes que dão utilizadas para dar suporte à tomada de decisões e à melhoria da prática clínica, por meio desta metodologia é possível realizar a síntese do estado da cognição de determinado tema. Por outro lado, ela aponta as lacunas do conhecimento que necessitam de preenchimento por meio de novas pesquisas. A Revisão Integrativa da Literatura é uma metodologia de pesquisa que possibilita a confecção a síntese de múltiplos estudos já publicados, abrindo possibilidades a conclusões gerais sobre determinada área de estudo.

Para a produção desse trabalho foi realizado um estudo qualitativo, por meio de revisão bibliográfica sistematizada, utilizando artigos publicados nacional e internacionalmente, no período compreendido entre 1990 a 2020, abordando o tema efeitos deletérios do uso crônico de corticoides: uma abordagem do desenvolvimento da Síndrome de Cushing. A pesquisa foi realizada em plataformas digitais, tais como: MEDLINE, PubMed, Elsevier, Nature Review, sendo utilizados os seguintes termos para a pesquisa: “Síndrome de Cushing”; “corticoterapia”; “Glicocorticoides de uso prolongado”; “efeitos deletérios”; o levantamento foi realizado no mês de janeiro de 2021; os critérios de inclusão foram coerência com o tema, desta forma, foram utilizados 20 artigos.

3. Resultados e Discussão

3.1 Glicocorticoides

O principal GC endógeno com efeito biológico é o cortisol ou hidrocortisona, produzido na zona fasciculada do córtex

da adrenal, mediante o controle do eixo HHA. Por meio de uma série de mecanismos de feedback, ocorre a liberação do cortisol, sob influência do ACTH, quando a um estímulo fisiológico, como o estresse. (Nelson & Cox, 2018)

3.1.1 Bioquímica dos Glicocorticoides

Bioquimicamente, a produção dos GC parte de uma molécula de colesterol, tratando-se de um hormônio esteroide formado por quatro anéis com 17 átomos de carbono, proveniente de seu precursor. Enzimas específicas são responsáveis pela conversão do colesterol e hormônios esteroides. Na análise mais acurada, a síntese intracelular dos GC partem da membrana interna da mitocôndria, havendo a conversão do colesterol a pregnenolona, pelo citocromo CYP11A. A partir de então, sofre o transporte pela proteína reguladora esteroidogênica aguda para a membrana mitocondrial externa, sendo posteriormente, remetida ao retículo endoplasmático rugoso, ocorrendo sua conversão a progesterona e pela 3B-HSD e 17- α -hidroxipregnenolona pela CYP17 (Nelson & Cox, 2018).

Posteriormente, seguintes hidroxílicos convertem essas moléculas aos produtos finais do processo que ocorre nas glândulas adrenais, sendo os destacáveis neste trabalho, os mineralocorticoides, GC e demais hormônios sexuais. Como já citado, a regulação é feita pelo eixo HHA, ocorrendo maior produção hormonal típica em períodos de maior atividade, ocorrendo picos de sua produção ao início dessa rotina diária (Hall, 2017).

Cabe aqui, aqui citar que o maior disparo da produção do cortisol, remete a situações de estresse por meio da ativação de células dos núcleos paraventriculares hipotalâmicos, havendo secreção de corticotrofina (RF) e vasopressina (AVP), ativadores de seus respectivos receptores, CRF1 e AVP R1B, de posicionamento anterior na Hipófise. Por meio do disparo do eixo CRF1, a hipófise passa a produzir ACTH, o qual, quando circulante, é capaz de ativar seu receptor correspondente, o MC2R, no córtex da adrenal. Decorrente disso, são produzidas enzimas esteroidogênicas e o transporte de colesterol pela membrana mitocondrial e potencializado, levando a liberação orgânica dos GC, aumentando sua biodisponibilidade.

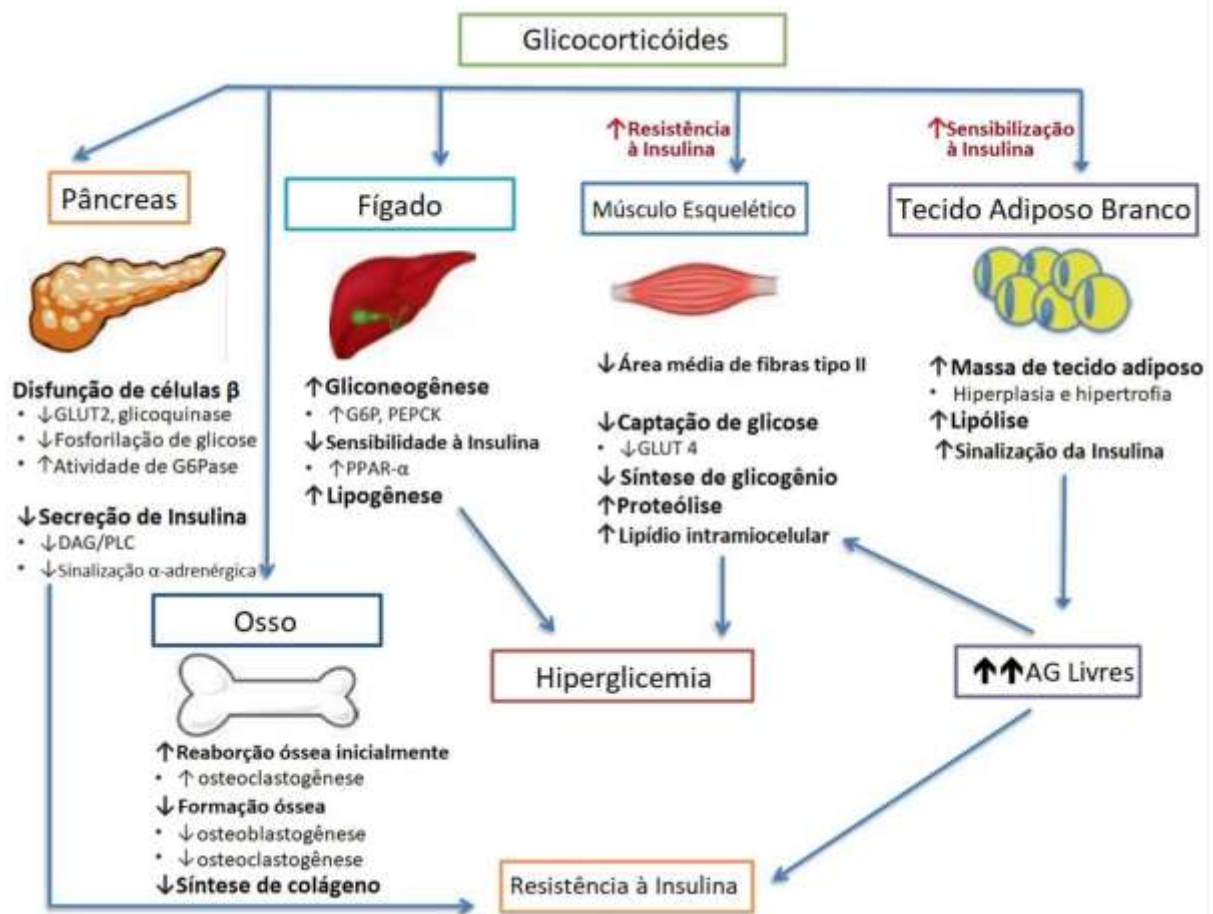
Os GC sintéticos atuam da mesma forma, estimulando os receptores específicos, nos núcleos paraventriculares hipotalâmicos e adeno-hipófise, correspondente a sua disponibilidade. Deste modo, por mecanismos de Feedback negativo, ocorre redução do processo de ACTH, prevenindo o organismo em situação de hipercorticismo. Falhas neste sistema estão relacionadas a doenças e agravamento de enfermidades, o seu desenvolvimento propriamente dito. Mecanismos externos de regulação também podem ser citados, como a interconversão local do cortisol - forma ativa - a cortisona - forma inativa, pela enzima 11- β -hidroxiesteroide desidrogenases (11 BHSD). (Nelson & Cox, 2018)

3.1.2. Mecanismos de ação dos Glicocorticoides

Devido a sua estrutura lipofílica, isto, com afinidade de ligação aos lipídios, o GC atravessam passivamente a dupla membrana lipoprotéica das células, ligando-se a seu receptor intracelular. A co ativação deste conjunto acoplado é capaz de penetrar a membrana nuclear e ativar sítios de ligação no próprio DNA, levando a síntese de compostos de ação biológica anti-inflamatória, como I κ B e lipocortina-1. Ademais, ocorre a produção de demais proteínas de efeito sistêmico. Estuário cascata de ativação é denominada transativação. Por meio da redução da oferta de ácido araquidônico, os GC inibem a síntese de algumas gamas de prostaglandina e leucotrienos, levando em conta a inibição da fosfolipase A2.

Nesta inibição, a fosfolipase A2 não mais possui afinidade de ligação aos fosfolipídios de membrana, havendo o impedimento na formação de ácido araquidônico. Este composto está relacionado tanto a vias do processo inflamatório quanto de processos alérgicos. Desse modo, os GC amenizam a cascata inflamatória. (Nelson & Cox, 2018) (Figura 1)

Figura 1 – Glicocorticóides.



Fonte: Nelson & Cox (2018).

3.1.3 Farmacocinética dos GC sintéticos

Devido a sua utilização clínica, a farmacocinética assume papel destacável para a compreensão mais sistematizada da terapêutica. Assumindo-se relativa semelhança do potencial de ação dos diferentes sintéticos, dois fatores revelam-se importantes distintivos: absorção e vida média, ressaltando-se a maior potência dos GC sintéticos, quando em comparação aqueles naturalmente produzidos pelo organismo humano.

Seu efeito mais prolongado está relacionado à maior dificuldade que o organismo tem para metabolização e excreção do composto. Os fármacos administrados, geralmente são agrupados por suas características: meia-vida, potência e duração de ação, podendo esta ser curta, intermediária ou longa (Dale & Rang, 2012).

Tabela 1 - Farmacocinética e potência biológica de alguns glicocorticoides.

Droga	Potência	Droga Equivalente	Retenção de Na	½ no plasma	½ vida biológica
Hidrocortisona (cortisol)	1	20	1	90	8-12
Acetato de cortisona	0,8	25	0,8	30	8-12
Prednisona	4	5	0,8	60	12-36
Prednisolona	5	4	0,2	200	12-36
Metilprednisolona	5	4	0	180	12-36
Triamcinolona	5	4	0	300	24-72
Dexametasona	2	0,75	0	300	24-72
Betametasona	2	0,5	0	300	24-72

Fonte: Campagnolo (2008).

3.1.4 Efeito metabólico dos GC

Na prática médica, o uso de GC é frequente no tratamento de doenças de etiologia inflamatória e autoimunes. Podemos citar aqui, o caso da artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal (DII), asma. Entretanto, o uso prolongado dos anti inflamatórias acarretam em efeitos deletérios, logo a sua utilização recomendada é feita de forma tópica, sob a forma inalatória, pomadas, cremes, colírio, gis, soluções, suspensões e até mesmo injetáveis, reproduzindo eficácia terapêutico semelhante. Na prática clínica, a prednisona é o GC mais frequentemente utilizado. (Hall, 2017)

3.2 Síndrome de Cushing Iatrogênica

A SC se caracteriza por diversos sintomas que, unidos, foram descritos por Harvey Cushing, em 1921. Sua ocorrência pode estar relacionada à corticoterapia prolongada, sendo que esses sinais foram posteriormente interrelacionados para o diagnóstico clínico de SC. Variados tipos de corticoides, atualmente, são usados clinicamente para o tratamento de diversas doenças supracitadas, entretanto, o seu uso exagerado ou não moderado acarreta em uma série de efeitos deletérios capazes de causar desordem no eixo neuroendócrino HHA, descompensando, assim, o mecanismo de feedback (regulação). (Sahdev et al., 2007)

Para relacionar ao surgimento da doença, deve-se levar em conta a história clínica prévia relatada do paciente, considerando-se dosagem e período do tempo do uso de corticoide sintéticos. O desenvolvimento da SC torna-se mais frequente quando do uso de GC sistêmicos usados na terapêutica de doenças autoimunes. (Arnaldi et al. 2003)

3.2.1 Diagnóstico sindrômico e apresentação clínica

As manifestações clínicas resultam do excesso de glicocorticoides, que atuam em diferentes sistemas fisiológicos, tendo efeitos predominantemente decorrentes da suprarregulação da gliconeogênese, da lipólise e do catabolismo proteico.

Gordura corporal: ganho ponderal, obesidade centrípeta, face em “lua cheia”, “corcova de búfalo” (coxins de gordura na porção posterior do pescoço e costas).

Pele: plethora facial, pele fina e quebradiça, equimoses fáceis, estrias vermelhas ou violetas largas no abdômen, acne.

Ossos: osteopenia, osteoporose, diminuição do crescimento linear em crianças.

Músculos: Fraqueza muscular, miopatia proximal (atrofia proeminente em coxas e glúteos).

Sistema Cardiovascular: Hipertensão, hipopotassemia, edema, aterosclerose.

Metabolismo: Intolerância à glicose/diabetes, dislipidemia.

Sistema Reprodutor: Diminuição da libido, irregularidade menstrual (devido a inibição da secreção de gonadotrofinas pelo cortisol).

Sistema Nervoso: Irritabilidade, labilidade emocional, depressão.

Sistema Imune: Maior suscetibilidade a infecções.

Figura 2 – Paciente com síndrome de Cushing. As características típicas incluem obesidade central, “fácies de lua cheia” e estrias abdominais. (Reproduzida com permissão de Lloyd RV et al: Atlas of Nontumor Pathology: Endocrine Diseases. Washington, DC,

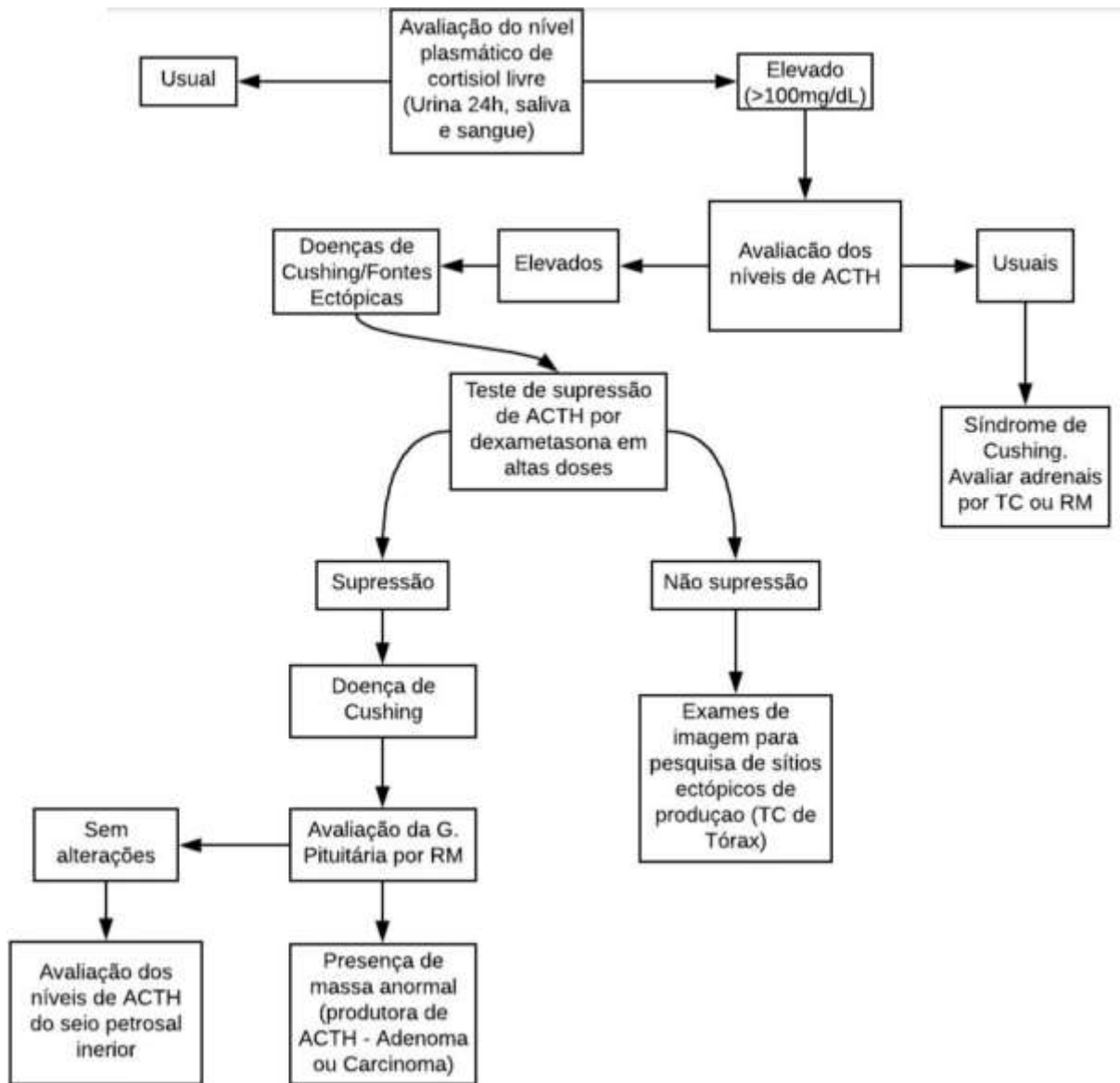


Fonte: Kumar, Abbas & Aster (2013).

Os sintomas clínicos, dosagem de cortisol na urina, avaliação dos níveis de ACTH e teste de supressão de ACTH por

dexametasona em altas doses são importantes para diagnosticar a Síndrome de Cushing e identificar sua etiologia.

Tabela 2 - Avaliação do nível plasmático.



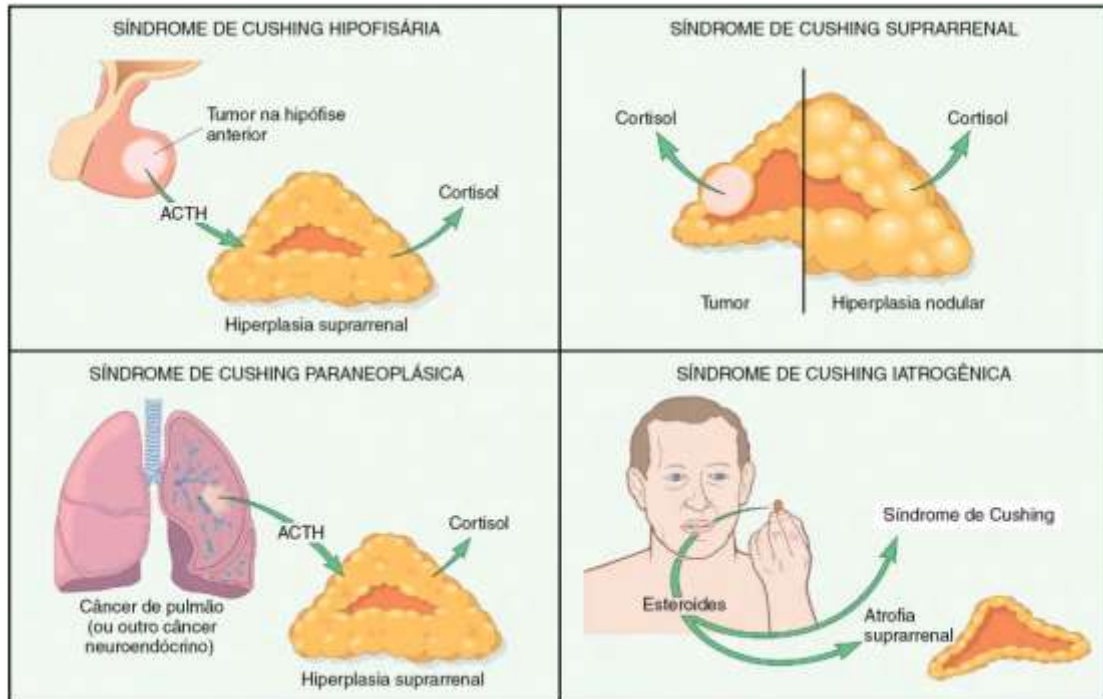
Fonte: Kumar, Abbas & Aster (2013).

Na radiologia, Ressonância Magnética e Tomografia Computadorizada são utilizadas para detectar anomalias em hipófise ou na glândula suprarrenal. (Kumar, Abbas & Aster, 2013)

3.2.2 Associação entre Glicocorticoides e a Síndrome de Cushing

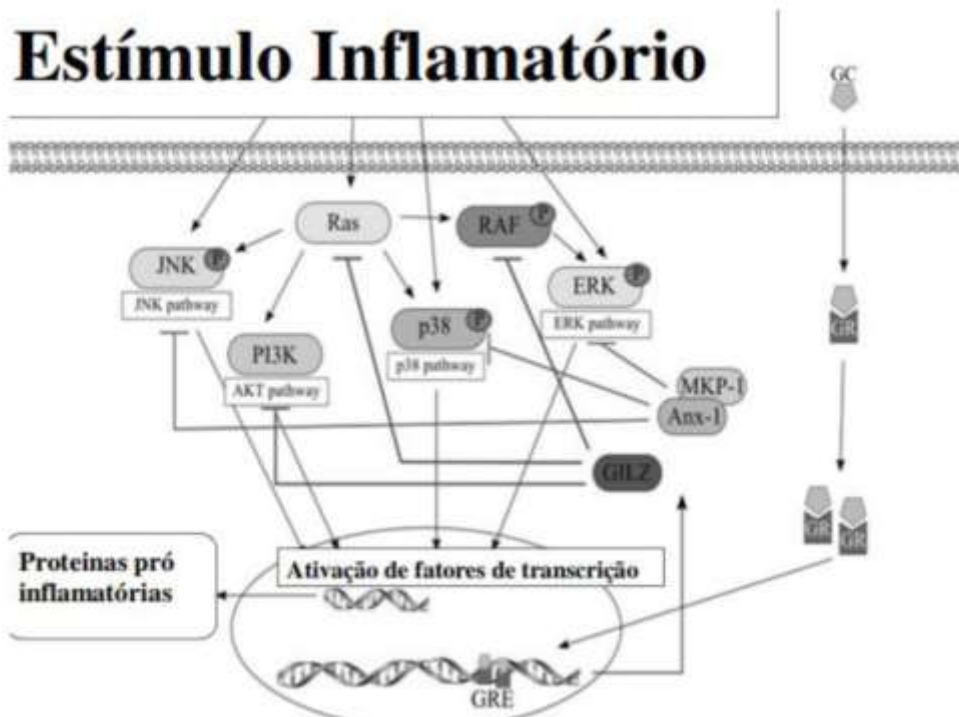
Glicocorticoides são amplamente utilizados na prática médica com a finalidade de imunossupressão. (Runge & Greganti, 2009) Portanto, o hipercortisolismo na SC causa disfunções do sistema imune levando à diminuição dos níveis de linfócitos circulantes e aumento dos de neutrófilos, enquanto gera a diminuição do pool destes granulócitos nos tecidos. Os glicocorticoides medeiam a desregulação de NF-kappaB, regulação de AMP quinase, glicogênio fosforilase, superóxido dismutase, e muitas outras enzimas. Eles inibem a produção de IL-2, TNF-alfa, IFN-alfa e gama, através da inibição direta da transcrição ou inibindo as vias que a ativam. Baixos níveis de IL-2 evitam a proliferação de linfócitos T. (Howlett, Rees & Besser, 1985)

Figura 3 - Hiperplasia difusa da suprarrenal (embaixo) em contraste com glândula suprarrenal normal (em cima). Na secção transversal, o córtex suprarrenal é amarelo e espessado, e nodularidade sutil é evidente. A glândula anormal era de um paciente com síndrome de Cushing dependente de ACTH, no qual as duas suprarrenais se apresentavam difusamente hiperplásicas. ACTH, hormônio adrenocorticotrófico.



Fonte: Howlett, Rees & Besser (1985).

Figura 4 - Estímulo Inflamatório.



Fonte: Howlett, Rees & Besser (1985).

3.2.3 Terapêutica da SC e suspensão da corticoterapia

Se a etiologia for iatrogênica, é necessário o ajuste das medicações à base de corticoides.

3.2.3.1 Síndrome da Retirada de Glicocorticoides

Podem ocorrer diversas complicações decorrentes da suspensão da corticoterapia. Isso ocorre devido a supressão do eixo HHA, culminando em insuficiência adrenal secundária e piora da doença de base, para a qual inicialmente foram administrados os corticoides, além da síndrome da retirada. Essa síndrome encontra-se relacionada, como seu nome sugere, à redução da dose terapêutica ou suspensão completa do corticoide utilizado.

3.2.3.2 Supressão do eixo HHA

Na prática clínica, recorrentemente é utilizada dose supra fisiológica de GC, o que induz, por feedback negativo, supressão do eixo HHA embora até mesmo doses contidas dentro do normal fisiológico podem desencadear disfunção na liberação de ACTH, sem que com isso ocorra impactos sobre a liberação de cortisol no organismo. Levando isso em consideração, tal como na SC iatrogênica, a ocorrência da supressão do eixo HHA é dependente da dose e duração do tratamento, sendo variável de indivíduo para indivíduo. (Geer, 2017)

Dinsen et al. (2013) defende que a insuficiência adrenal secundária decorrente da síndrome da retirada dos GC é ainda subnotificada, contudo estima que atinja de 46-100% 24 horas após a suspensão do GC e 26-49% aproximadamente em uma semana, embora alguns pacientes possam vir a apresentar a supressão por mese. Ainda não é bem avaliado o período de tratamento ou doses seguras, em que possa ser prevenida a insuficiência adrenal. Variações no funcionamento do eixo HHA, podem estar ligados à sensibilidade de cada indivíduo ao GC e que pode ser de cunho genético.

Outros autores defendem que em situações de estresse da retirada, seria recomendada a administração preventiva de corticoides por determinado período. (Waeber, 2012)

Piora ou reativação da doença de base

Devido à potencialidade terapêutica dos GC em doenças autoimunes e inflamatórias, sua retirada pode incorrer na piora ou recidiva da doença.

Nos quadros em que não existem complicações decorrentes do uso de GC, tal como a SC iatrogênica ou osteoporose com fraturas, a recomendação é a restituição da dose anteriormente administrada.

O desmame da corticoterapia apenas pode ocorrer no momento em que o paciente se encontra estável para a doença de base e encontra-se seguindo a terapêutica adequada (Kasper et al., 2017).

3.2.3.3 Síndrome da Retirada

As manifestações clínicas da síndrome de retirada são caracterizadas por letargia, anorexia, náuseas, mialgia, cefaleia, perda de peso, febre, artralgia, descamação de pele, hipotensão postural e outros sinais e sintomas inespecíficos, sendo primeiramente descritas em 1960 por Amatruda, Hurst e D'Esopo (1965). Estudos clínicos ainda são insuficientes para determinar sua prevalência na população e sua patologia.

Os estudos sequenciais de Amatruda, Hurst e D'Esopo (1965) demonstraram que ocorre alguma grande suspensão do eixo HHA, contudo níveis séricos e na urina de esteroides permaneciam dentro do limite fisiológico, o que leva à dedução que não ocorre relação direta entre a severidade e duração da síndrome da retirada e estado do eixo HHA, refutando a hipótese inicial (Amatruda et al., 1960) que a síndrome era exclusivamente ligada ao eixo HHA por hipercortisolismo endógeno ou exógeno.

Embora a etiologia da doença ainda não seja clara, a recomendação segue para um acompanhamento individualizado

da retirada dos corticoides. Alterações em demais sistemas fisiológicos, como riscos cardiovasculares e agravamento da insuficiência renal, não foram relatadas, devendo haver relação psicológica de alguns pacientes ao tratamento com GC (Hopkins & Leinung, 2005).

A síndrome atualmente segue a classificação proposta por Dixon, no ano de 1980:

Tipo I — evidências clínicas, bioquímicas e hormonais da supressão do eixo HHA, demonstradas de maneira rigorosa;

Tipo II — recrudescência dos sintomas da doença de base pela qual a corticoterapia foi instalada, com normal resposta do eixo HHA;

Tipo III — presença dos sintomas característicos da síndrome, porém com resposta normal do eixo HHA e sem recrudescência da doença de base e cujos sintomas melhoram com o retorno da administração do glicocorticoide acima da dose fisiológica (25mg de cortisona ou equivalente). Esse tipo pode ser definido como dependência, seja esta física ou psicológica;

Tipo IV — presença de demonstrada insuficiência do eixo HHA, porém sem sintomas da síndrome ou da doença de base. (Hopkins & Leinung, 2005)

3.2.4 Desmame da corticoterapia

Ainda que haja forte associação entre a suspensão da corticoterapia e a síndrome da retirada, ainda não há ensaios clínicos controlados que traduzam com exatidão uma conduta adequada para a retirada dos corticoides.

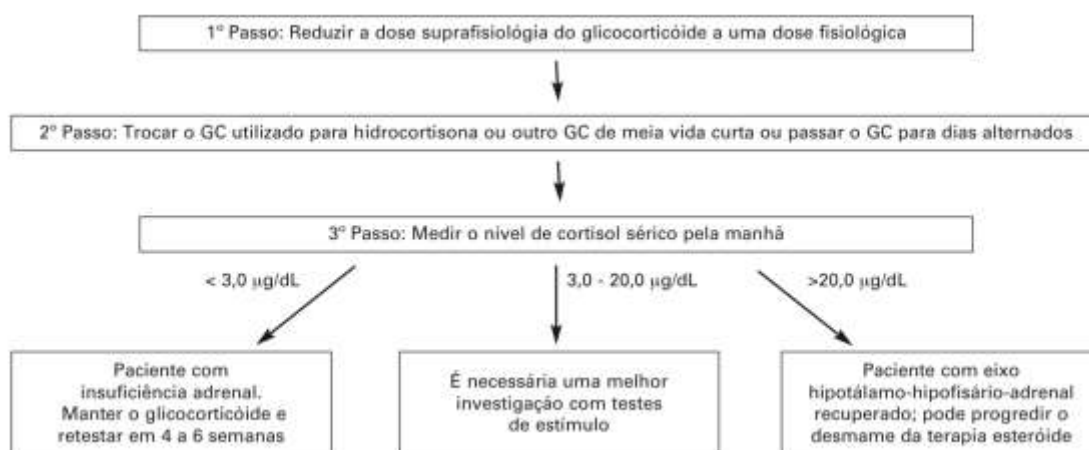
Levando o que foi discutido acima em consideração, deve-se basear, então a retirada em dois ideais, sendo eles a menor dose possível para o tratamento da doença de base e a menor dose que não cause o desenvolvimento da insuficiência adrenal (Hopkins & Leinung, 2005). Tendo isso em vista, tendo por base o fluxograma da Figura 5 e levando em consideração as dosagens fisiológicas de prednisona (5–7,5 mg/dia) e hidrocortisona (15–20 mg/dia) ou o equivalente, o primeiro estágio a ser seguido é a redução do medicamento corticoide a uma dose fisiológica. Vale ressaltar, que embora os pacientes nesta fase não venham a apresentar ainda a insuficiência adrenal, é possível haver recidiva ou piora da doença de base.

Dando seguimento, é possível prosseguir para troca do GC administrado para a hidrocortisona, outro GC de vida curta - permitindo mais rápida homeostase do eixo HHA - ou ainda escalonar a periodicidade do medicamento para dias alternados. Entretanto, alguns pacientes não chegam a tolerar esta última estratégia.

Para maior controle do desmame da corticoterapia, é recomendado que haja a dosagem do cortisol sérico no período da manhã. Uma dosagem < 3,0 µg/dL é um indicativo de alarme, requisitando o retorno ao tratamento prévio a retirada, por se relacionar a insuficiência. Por outro lado, quando os valores encontram-se superiores a 20 µg/dL, já é possível se proceder à suspensão do GC, uma vez que indicam estabilidade do eixo HHA (Guignat, Bucy & Bertherat, 2008). Os casos que se apresentam entre essas faixas, ainda que permaneçam estáveis, são incapazes de tolerar o estresse ocasionado pela retirada. É necessário que se façam teste para avaliar o acompanhamento correto do eixo HHA nesses pacientes.

Com isso, avalia-se uma retirada gradativa dos corticoides e suspensão total dentro de um ano.

Figura 5 - Fluxograma sugerido de conduta para o desmame da corticoterapia.



Fonte: Autores.

4. Conclusão

A partir desta meta-análise é possível, então, concluir que o uso de corticoides relaciona-se a diversos efeitos deletérios, dentre eles, a Síndrome de Cushing iatrogênica. Processos moleculares e biológicos estão associados ao desenvolvimento da SC, embora fatores como genética individual também possam estar relacionados.

Estudos clínicos na área, relatando intervalos seguros de suspensão da corticoterapia e sua correlação a síndrome da retirada dos GC ainda são carentes, contudo muito necessários ao melhor entendimento dos processos neuroendócrinos envolvidos, em especial aqueles dependentes do eixo HHA.

A compreensão da farmacocinética dos GC e abordagem individualizada dos pacientes cuja corticoterapia é necessária, como em doenças auto-imunes e inflamatórias são indispensáveis a um desmame mais seguro, reduzindo o risco tanto do desbalanço do eixo HHA, quanto da ocorrência da síndrome da retirada.

Futuros estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre o assunto.

Referências

- Amatruda, Jr. T. T., Hurst, M. M. & D'esopo, N. D. (1965) Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 25, 1-207.
- Amatruda, JR. T. T. et al. (1960) A study of the mechanism of the steroid withdrawal syndrome. Evidence for integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system. *J Clin Endocrinol Metab*, 20, 339-54
- Arnaldi, G. et al. (2003) Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (12), 5593-5602.
- Berthelot, J.M., & Le Goff, B. & Maugars, Y. (2013) Side effects of corticosteroid injections: what's new? *Joint Bone Spine*. 80(4), 363-7. 10.1016/j.jbspin.2012.12.001. 10.1016/j.jbspin.2012.12.001
- Bourdeau, I., El Ghorayeb, N., Gagnon, N. & Lacroix, A. (2018) Management of endocrine disease: Differential diagnosis, investigation and therapy of bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol*. Aug,179(2):R57-R67. doi: 10.1530/EJE-18-0296. Epub 2018 May 10. PMID: 29748231 DOI: 10.1530/EJE-18-0296
- Buchman, A. L. (2001) Side effects of corticosteroid therapy. *J Clin Gastroenterol*. 33(4):289-94. 10.1097/00004836-200110000-00006.
- Dale, C. & Rang, M. M. (2012) Rang & Dale: farmacologia. (7a ed.), Elsevier.
- Campagnolo, A. M. et al. (2008) Injeção de corticosteroide em patologias vocais inflamatórias crônicas, revisão da literatura. *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, 74(6), 926-932, <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000600017&lng=en&nrm=iso>. <https://doi.org/10.1590/S0034-72992008000600017>.
- Chabre, O. (2014) Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy. *Presse Med*. 43(4), 376-92. 10.1016/j.lpm.2014.02.001. 10.1016/j.lpm.2014.02.001.

- Chaudhry, H. S. & Bhimji, S. S. (2018) Cushing Syndrome. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing.
- Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L & Feldt-Rasmussen U. (2013) Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. *Eur J Intern Med*. 24(8):714-20. 10.1016/j.ejim.2013.05.014. *Eur J Intern Med*. 25(8), 781-3.
- Geer, E. (2017) *The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Health and Disease*. Springer.
- Guignat, L., Bucy, C. & Bertherat, J. (2008) Glucocorticoid treatments and adrenal function. *Rev Prat*. 58(9):966-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18672662/>
- Hall, J. E., & John E. (2017) *Guyton & Hall Tratado de Fisiologia Médica GEN*. (13a ed.). Guanabara Koogan.
- Hochberg, Z., Pacak, K. & Chrousos, G. P. (2003) Endócrinas Withdrawal syndromes. *Endocrine reviews* 24 (4), 523-538.
- Hopkins, R. L & Leinung, M. C. (2005) Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 34(2), 371-84. 10.1016/j.ecl.2005.01.013.
- Howlett, T. A., Rees, L. H. & Besser, G. M. (1985) Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab*. 14(4):911-45. 10.1016/s0300-595x(85)80083-9. 10.1016/s0300-595x(85)80083-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3002679/>
- Kasper, D. L. et al. (2017) *Harrison Medicina Interna, 2*. (19a ed.), AMGH.
- Kumar, V., Abbas, A. K. & Aster, J. C. (2013) *Robbins patologia básica*. (9a ed.), Elsevier.
- Morgan, S. A, Hassan-Smith, Z. K & Lavery, G. G. (2020) Mechanisms in endocrinology: Tissue-specific activation of cortisol in Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology*. Volume/Issue: Volume 175: Issue 2. R81–R87. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-1237>
- Nelson, D. L. & Cox, Michael M. (2018) *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. (7a ed.), Artmed.
- Pereira A.S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1
- Romanholi, D. J. P. C. & Salgado, L. R. (2007) Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticoides. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 51(8), 1280-1292, <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000800014&lng=en&nrm=iso>. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000800014>.
- Runge, M. & Greganti, M. A. (2009) *Netter Medicina Interna*. (2a ed.), Elsevier.
- Sahdev, A. et al. (2007) *Imaging in Cushing's Syndrome*. <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v51n8/16.pdf>>.
- Síndrome da retirada: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15850848/>
- Swearingen, B. & Biller, B. (2011) Cushing's Disease. Springer.
- Vidyadhar, R. S., Suyog, S. D. & Shibhani, S. H. (2019) A Case of Iatrogenic Cushing Syndrome Secondary to Application of Topical Corticosteroids. *Indian Dermatol Online J*. 10(4):476-478. 10.4103/idoj.IDOJ_374_18. 10.4103/idoj.IDOJ_374_18
- Waeber, P. V. G. (2012) Planifier un sevrage aux glucocorticoides: Stratégie diagnostique et thérapeutique. *Praxis* (2003), 92, 1675-1682. <https://doi.org/10.1024/0369-8394.92.40.1675>.
- Young Jr., W. (2011) The Netter Collection of Medical Illustrations, Volume 2: *Endocrine System*. (2a ed.), Elsevier.