



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

LUANA VAREA DOS SANTOS

**SÍNDROME DE CUSHING CAUSADA PELO
EXCESSO DE GLICOCORTICOIDES**

ARIQUEMES – RO

2017

Luana Varea dos Santos

**SÍNDROME DE CUSHING CAUSADA PELO
EXCESSO DE GLICOCORTICOIDES**

Monografia apresentada ao curso de Graduação em Farmácia da Faculdade de Educação e Meio Ambiente-FAEMA, como requisito parcial à obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia.

Prof. Orientador: Ms. André Tomaz Terra
Júnior.

Ariquemes – RO

2017

Luana Varea dos Santos

SÍNDROME DE CUSHING CAUSADA PELO EXCESSO DE GLICOCORTICOIDES

Monografia apresentada ao curso de graduação em Farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA como requisito parcial á obtenção do Grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Orientador: Prof. Ms. André Tomaz Terra Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Prof. Ms. Clóvis Dervil Appratto Cardoso Júnior
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Profª. Esp. Jucélia da Silva Nunes
Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA

Ariquemes, 31 de outubro 2017

Dedico este trabalho primeiramente a Deus por ter me dado capacidade de mais uma conquista. Aos inesquecíveis professores do curso e minha família por me apoiar e estar comigo em todos os momentos. Aos colegas de sala que ficarão inesquecíveis na memória.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por ter me dado, capacidade e sabedoria para obter mais uma conquista em minha vida.

Agradeço ao meu professor e orientador Ms. **André Tomaz Terra Júnior** que me ajudou na elaboração deste trabalho.

A minha família em especial aos meus pais **Renato Jose dos Santos** e **Lucilei Varea Gonçalves** por terem me incentivado, motivado e me darem confiança ao qual me fez ter mais uma conquista.

Ao meu esposo **Eduardo S. Ramos** que está ao meu lado desde o início da graduação me dando suporte e apoio para que eu conseguisse chegar até aqui.

Aos meus colegas e professores de curso ao qual conseguimos trilhar uma importante e vitoriosa etapa em nossas vidas.

E a todos de forma direta e indireta que colaboraram para realização e finalização deste trabalho.

RESUMO

Os glicocorticoides são hormônios esteroides produzidos na zona fasciculada do córtex adrenal, sendo muito utilizado na prática médica pelos seus efeitos anti-inflamatório e imunossupressor. É sintetizado a partir do precursor, o colesterol convertido em prednolona através da enzima colesterol desmolase. Exercendo efeito no metabolismo dos carboidratos e proteínas. O presente estudo teve por objetivo, discorrer sobre a Síndrome de Cushing e suas manifestações clínicas, o que foi possível por revisão bibliográfica. Quando em excesso os GC exógenos causam ao indivíduo a Síndrome de Cushing como efeito colateral caracterizada pelas seguintes manifestações clínicas como: estrias violáceas, face de lua cheia, giba de búfalo, ganho de peso com acúmulo de gordura no abdômen, fraqueza muscular, osteoporose, alterações psiquiátricas, entre outras. Para a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal algumas terapias são utilizadas, isso irá depender da sua etiologia. Antes de ser iniciado o tratamento farmacológico, várias observações devem ser analisadas para avaliar o risco/benefício na utilização desses medicamentos, por isso é de fundamental importância a intervenção de um profissional farmacêutico. Faz-se necessário o uso correto dos GC para evitar os efeitos adversos para que o paciente não desenvolva a Síndrome de Cushing.

Palavras-Chave: Glândulas Adrenais; Glicocorticoides; Cortisol; Síndrome de Cushing.

ABSTRACT

Glucocorticoids are steroid hormones produced in the fasciculated zone of the, adrenal cortex and are widely used in medical practice for their anti-inflammatory and immunosuppressive effects. It is, synthesized from the precursor, the cholesterol converted to prednenolone through the enzyme cholesterol desmolase. It has an effect on the metabolism of carbohydrates and proteins. The purpose of the present study was to discuss Cushing's syndrome and its clinical manifestations, which was possible through a bibliographic review. When excess in the organism, being endogenous or exogenous causes the individual as a side effect Cushing Syndrome characterized by the following clinical manifestations: violaceous streaks, full moon face, buffalo hump, weight gain with accumulation of fat in the abdomen, weakness muscular, osteoporosis, psychiatric alterations, among others. For the recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis some therapies are used, this will depend on its etiology. Before starting pharmacological treatment, several observations should be, analyzed to evaluate the risk / benefit in the use of these drugs, so it is of fundamental importance the intervention of a pharmacist. Correct use of GCs is necessary to avoid adverse effects so that the patient does not develop Cushing's Syndrome.

Keywords: Adrenal Glands; Glucocorticoids; Hydrocortisone; Cushing Syndrome.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Região do córtex suprarrenal.....	16
Figura 2 - Estrutura molecular do cortisol.....	20
Figura 3 - Estrutura do cortisol, cortisona e os glicocorticoides sintéticos mais prescritos prática clínica.....	21
Figura 4 - Mecanismo de ação do glicocorticoide.....	23
Figura 5 – Manifestações clinicas da Síndrome de Cushing	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Hormônios da Glândula Adrenal.....	17
Tabela 2 - Características farmacocinéticas e farmacológicas dos diversos GC.....	19
Tabela 3 - Ações dos glicocorticoides.....	24
Tabela 4- Retirada do GC.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AA	Ácido Araquidônico
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
CRH	Corticotropina
GC	Glicocorticoides
HHA	Hipotálamo Hipófise Adrenal
IL	Interleucinas
LT	Leucotrienos
PGs	Prostaglandinas
SC	Síndrome de Cushing
TXA2	Tromboxanos

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	14
2.1 OBJETIVO GERAL	14
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
3 METODOLOGIA	15
4 REVISÃO DE LITERATURA	16
4.1 FISILOGIAS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS	16
4.2 FORMAÇÃO DE GLICOCORTICOIDES NO ORGANISMO	18
4.3 FARMACOCINÉTICA DOS GLICOCORTICOIDES.....	18
4.4 ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS GLICOCORTICOIDES.....	20
4.5 MECANISMO DE AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES	21
4.6 SÍNDROME DE CUSHING.....	25
4.6.1 Manifestações clínicas	25
4.6.2 Diagnóstico	27
4.6.3 Tratamento	27
4.7 ATENÇÃO FARMACÊUTICA AOS PACIENTES QUE USAM GC.....	29
CONSIDERAÇÕES FINAIS	30
REFERÊNCIAS	30

INTRODUÇÃO

Os corticoides foram introduzidos na prática médica em meados dos anos 50, para o tratamento da artrite reumatoide. Se espalhando em diversas especialidades médicas como: a dermatologia, endocrinologia, oncologia e a oftalmologia. (FINAMOR; FINAMOR JÚNIOR; MUCCIOLI, 2002).

São hormônios esteroidais produzidos pelas glândulas adrenais, exercendo efeito em quase todo o organismo, sendo divididos em duas classes: os glicocorticoides (GC) e mineralocorticoides. (ANTONOW; MONTEIRO; ARAUJO, 2007). São sintetizados no córtex adrenal, com função de reduzir a resposta inflamatória com a influência do ACTH (hormônio Adrenocorticotrófico). (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005).

Os GC foram introduzidos na prática médica por simular ação endógena do cortisol, hormônio produzido na zona fasciculada, o qual participa em várias funções fisiológicas como o estresse. (FINAMOR; FINAMOR JÚNIOR; MUCCIOLI, 2002).

As modificações na estrutura dos GC ocasionaram o surgimento de compostos sintéticos com maior atividade, em razão de uma maior afinidade com os receptores específicos e alteração da depuração plasmática demorada, elevando sua exposição tecidual. (FRAGA, 2013).

Os GC são substâncias anti-inflamatórias muito eficientes, em consequência disso, são muito utilizados na prática médica. São usados no tratamento de doenças inflamatórias, imunológicas e até em alguns tipos de câncer. (TORRES; INSUELA; CARVALHO, 2012). Apesar de possuir grande eficiência, os GC apresentam um perfil muito extenso de efeitos colaterais, alguns graves e outros esteticamente indesejáveis como: osteoporose, estrias violáceas e face de lua cheia. (PAULI et al., 2006). Em doses elevadas ou terapia por tempo prolongado pode oferecer riscos ao paciente, podendo desencadear a Síndrome de Cushing (SC) como efeito colateral. (CASTRO, 2005).

A SC é identificada como sendo uma alteração da produção endógena de cortisol ou causada pelo uso excessivo exógeno de GC levando o paciente a desenvolver algumas manifestações. (MAGALHÃES; SILVA, 2012).

Nesse estudo será apresentada a Síndrome de Cushing provocada pelo excesso de GC, esta patologia é de suma importância, pois provoca várias manifestações clínicas como: face de lua cheia, osteoporose, má distribuição de

gordura com acúmulo no abdômen, giba de búfalo, entre outros. Portanto busca-se através de uma revisão bibliográfica, discorrer os riscos do uso excessivo dos GC.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever sobre as características gerais dos GC exógenos, com base nos seus efeitos adversos decorrentes ao excesso no organismo, podendo levar ao desenvolvimento da Síndrome de Cushing

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Descrever a Farmacologia dos GC;
- ✓ Discorrer as manifestações clínica da Síndrome de Cushing;
- ✓ Orientar ao leitor sobre os riscos causados pelo uso contínuo dos GC.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica, realizado no período de fevereiro a outubro de 2017, por meio de levantamento em livros, monografia, tese, dissertações e artigos científicos, pesquisados nas bases de dados, como: *Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)*, *Scientific Eletronic Library (SCIELO)*, Google acadêmico e Biblioteca “Julio Bordignon” da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA.

Foram utilizados os seguintes descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Glândulas Suprarrenais; Glicocorticoides; Cortisol; Síndrome de Cushing. Os critérios de inclusão foram periódicos publicados entre os anos de 2001-2015, coerentes com os temas pesquisados disponíveis nas plataformas científicas. Os critérios de exclusão foram periódicos sem fundamentação científica, blogs, páginas da internet e periódicos inferiores ao ano de 2001.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 FISIOLÓGICAS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

As glândulas suprarrenais ou adrenais são pequenas glândulas endócrinas achatadas que estão sobrepostas ao polo superior de cada rim. Essa glândula possui duas partes funcionais: a medula, que forma sua porção mais interna e o córtex que forma a parte externa. A medula adrenal possui a função de produzir catecolaminas (adrenalina e noradrenalina). (YOUNG et al., 2007; SILVA, 2015).

O córtex adrenal secreta hormônios chamados de corticosteroides. O córtex adrenal é dividido em três camadas distintas: zona glomerulosa, fasciculada e reticulada, como mostra a Figura 1. (YOUNG et al., 2007; ALHEIRA; BRASIL, 2005).

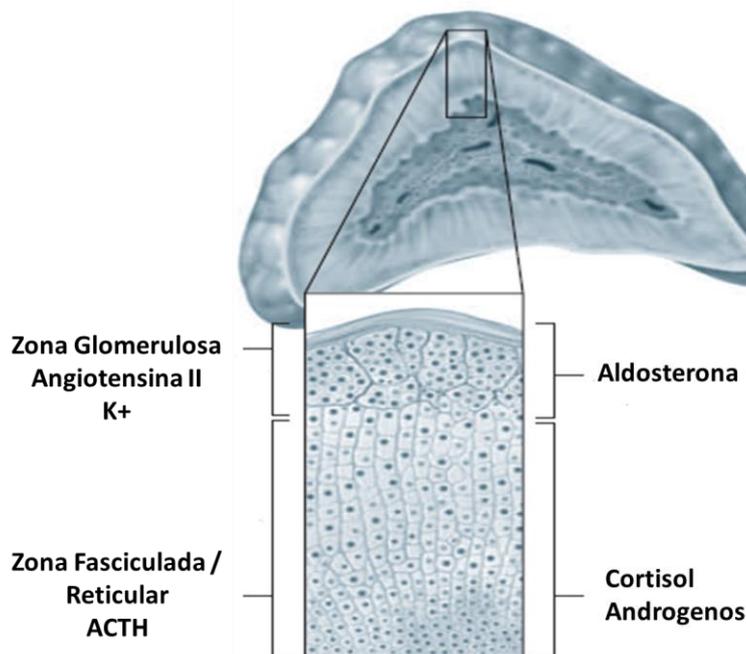


Figura 1- Região do córtex suprarrenal
Fonte: Adaptado de Armstrong; Dluhy (2003)

A zona glomerulosa é a mais externa, sintetiza hormônios mineralocorticoides, estando sob o controle da Angiotensina II e da concentração plasmática de Potássio (K^+) que regulam os níveis de Sódio (Na^+) e K^+ no organismo. Aldosterona é o principal hormônio responsável pela reabsorção eletrolítica nos rins, quando em excesso provoca retenção de eletrólitos e água,

desencadeando o aumento da pressão sanguínea e inchaço. (CARDOSO; PALMA, 2009; COSTANZO, 2014).

A zona fasciculada é encarregada pela produção de cortisol (hidrocortisona) hormônios endógenos que afeta o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios, são hormônios da classe dos GC. (ALVES; ROBAZZI; MENDONÇA, 2008; COSTANZO, 2014).

A zona reticulada é a zona de espessura menor e mais interna do córtex suprarrenal, produz GC em pequenas quantidades e esteroides sexuais (andrógenos e estrógenos). (CARDOSO; PALMA, 2009).

Na Tabela 1, podemos observar os hormônios da Glândula Adrenal e suas funções:

Tabela 1 - Hormônios da Glândula Adrenal

GRUPO DE HORMÔNIOS	HORMÔNIOS	FUNÇÃO
Catecolaminas	Adrenalina	Provoca elevação da pressão arterial, taquicardia e maior excitabilidade do sistema nervoso.
	Noradrenalina	Manter a pressão sanguínea em níveis normais.
Mineralocorticoides	Aldosterona	Responsável pelo aumento da reabsorção dos eletrólitos nos rins.
Glicocorticoides	Cortisol	Exerce efeito metabólico sobre os carboidratos, proteínas e lipídios.
Esteroides sexuais	Andrógenos	Encarregados pelo desenvolvimento e preservação das características sexuais masculinas, além de efeitos metabólicos variados (crescimento e anabolismo proteico).
	Estrógenos	Encarregados de desenvolver e preservar as características sexuais femininas e controlar as funções reprodutivas.

Fonte: Adaptado de Silva (2005).

O ACTH é secretado pela hipófise, estimula o córtex adrenal a produzir GC, que é controlado pelo CRH (Hormônio Liberador de Corticotropina) são hormônios liberado pelo hipotálamo, ao receber estímulos internos ou externos. Sem o ACTH o funcionamento normal das zonas reticular e fasciculada fica comprometida. (GUYTON; HALL, 2006).

O hipotálamo sintetiza o CRH, que estimula a Hipófise adrenal a sintetizar o ACTH, estimulando as glândulas adrenais a sintetizar GC diariamente em ritmo circadiano. (FRAGA, 2013).

4.2 FORMAÇÃO DE GLICOCORTICOIDES NO ORGANISMO

Os GC são sintetizados a partir do seu precursor, o colesterol convertido em pregnenolona. Sua conversão ocorre através da enzima colesterol desmolase, sendo regulada pelo ACTH. Maior parte do colesterol utilizado na síntese de esteróides é fornecida pelas lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no plasma circulante. É por mecanismo de *feedback* que o organismo regula o carregamento de colesterol para o interior das células do córtex adrenal. (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012; PAULI et al., 2006).

Ao penetrar na célula o colesterol é transportado até as mitocôndrias, onde são catalisados pela enzima colesterol desmolase dando origem a pregnenolona, esta conversão pode ser aumentada pelo ACTH que estimula a secreção de Cortisol e pela Angiotensina II por estimular a secreção de Aldosterona. (GUYTON; HALL, 2006).

4.3 FARMACOCINÉTICA DOS GLICOCORTICOIDES

Os GC exógenos possuem potência superior aos endógenos, por possuir efeitos mais prolongados e potentes, por isso são muitos utilizados na prática médica. A diferença entre os tipos de GC se dão pelas suas características farmacocinéticas. (ROSA; ANTONINI, 2007).

Os GC podem ser administrados por várias vias, como por via intravenosa e intramuscular. Podem ser administrados topicamente por injeção intra-articular, na

forma aerossol, pelo trato respiratório, como colírio, gotas nasal ou aplicada topicamente na forma de cremes ou pomadas. (RANG et al., 2007).

Maior parte circulante dos GC endógenos é transportada pelo plasma, ligados à globulina de ligação de corticosteroides (CBG) e à Albumina. A CBG é responsável pela hidrocortisona ligada, mas não se liga a muitos GC exógenos. A Albumina tem menor afinidade pela hidrocortisona, mas liga-se tanto aos esteroides exógenos quanto endógenos. Os esteróides ligados à CBG e à Albumina são biologicamente inativos. (FREITAS; SOUZA, 2007).

Os GC são classificados conforme sua: meia vida, potência, dose e duração de ação, caracterizada como: ação curta, intermediária e longa conforme demonstrada na Tabela 2. (PIMENTA; ANTI, 200_).

Tabela 2 - Características farmacocinéticas e farmacológicas dos diversos GC.

Droga	Potência (und)	Dose (mg)	Retenção de Na	Meia vida plasmática (min)	Meia vida biológica (horas)	Duração de ação
Hidrocortisona (cortisol)	1	20	1	90	8-12	Curta
Cortisona	0,8	25	0,8	30	8-12	Curta
Prednisona	4	5	0,2	60	12-36	Intermediária
Prednisolona	5	4	0,2	200	12-36	Intermediária
Metilprednisolona	5	4	0	180	12-36	Intermediária
Triancinolona	5	4	0	300	24-72	Longa
Dexametasona	2	0,75	0	300	24-72	Longa
Betametasona	2	0,5	0	300	24-72	Longa

Fonte: Adaptado de Pimenta; Anti (200_).

4.4 ESTRUTURAS QUÍMICAS DOS GLICOCORTICOIDES

A estrutura molecular dos GC é o ciclopentanoperidrofenantreno, derivado estrutural do colesterol, contendo três anéis hexano e um anel pentano como demonstrada na Figura 2. (PEREIRA et al., 2007).

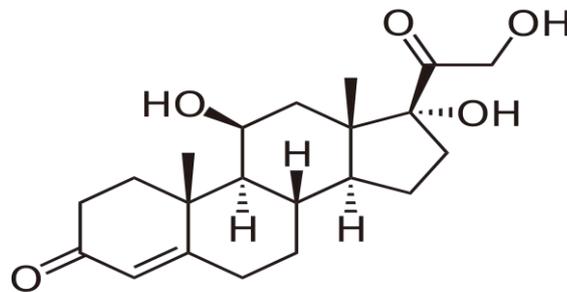
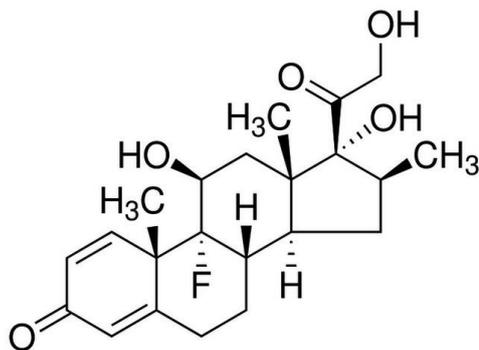


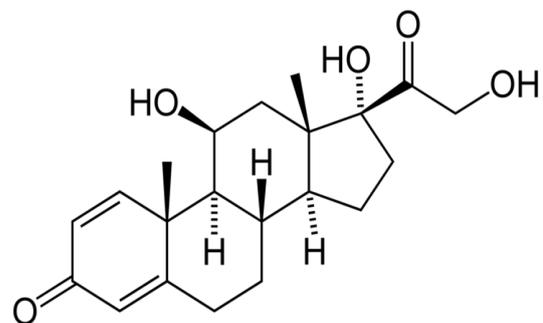
Figura 2 - Estrutura molecular do cortisol.

Fonte: Pereira et al. (2007)

Mediante as modificações estruturais, se tem o aumento da duração e a potência dos efeitos dos GC, como pode ser observado na Figura 3. (LONGUI, 2007).



Betametasona



Prednisona

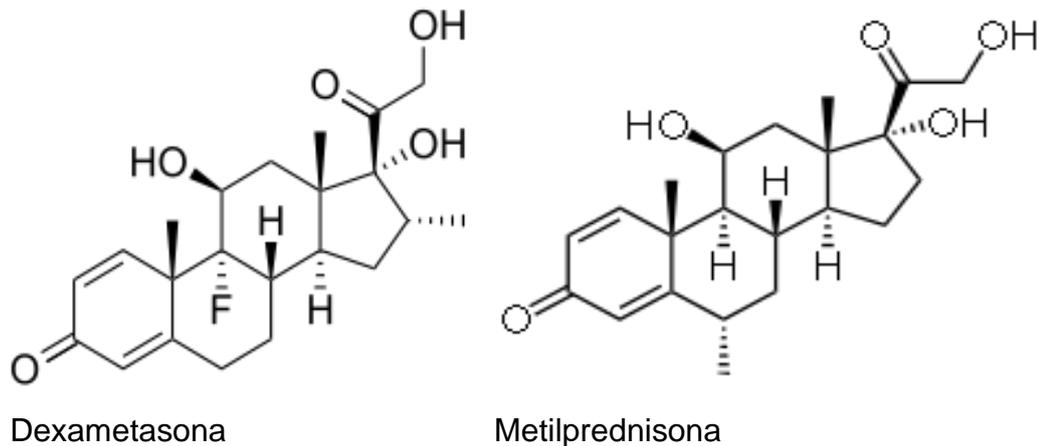


Figura 3 - Estrutura do cortisol, cortisona e os glicocorticoides sintéticos mais prescritos na prática clínica.

Fonte: Rang et al. (2007)

A inclusão de uma ligação dupla no anel do GC promoverá um aumento da atividade no metabolismo dos carboidratos, com a diminuição da retenção dos eletrólitos. O acréscimo de um flúor ao C-09 eleva a atividade biológica dos GC. O oxigênio na posição C11 é responsável pela ação anti-inflamatório dos GC. A metilação ou hidroxilação da posição C16 elimina a retenção de eletrólitos (ARMSTRONG; DLUHY, 2003).

Um dos GC mais utilizado é a prednisona, com uma 11-cetona no local da 11-beta-hidroxi. É inativa e precisa ser transformada em prednisolona, esse processo de ativação ocorre no fígado. Um acréscimo de um grupo 6-alfa-metil na estrutura da prednisolona dá origem a metilprednisona que tem potência cinco vezes maior que o cortisol. (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

Ao acrescentar o grupo 16-alfa-metil na molécula delta-1-fludrocortisona dá origem a dexametasona, que possui potência GC trinta vezes maior que o cortisol, mas sua atividade mineralocorticoide é muito baixa. Com semelhança a betametasona difere no radical 16-beta-metil ao invés de ser alfa-metil. (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

4.5 MECANISMO DE AÇÃO DOS GLICOCORTICOIDES

O GC atravessa a membrana citoplasmática por difusão facilitada, se junta aos receptores específicos, formando o complexo receptor-glicocorticoides (RG)

tornando-se capaz de migrar-se no núcleo celular e interagir com o DNA da célula, com isso, ocorre à síntese de proteínas anti-inflamatórias como a lipocortina-1, ocorrem também sínteses de outras proteínas que agem no metabolismo sistêmico, processo chamado de transativação. (CABRAL, 2010). Dentre essas proteínas destaca-se a Anexina A1 (AnxA1), induzida por GC que medeia várias funções anti-inflamatórias. (SILVA, 2012).

Os GC impedem a síntese de metabólitos do ácido araquidônico (AA) ao inibir a ação da fosfolipase A₂. Os metabólitos do AA, como prostaglandinas (PGs), tromboxanos (TXA₂) e leucotrienos (LT), medeiam muitas das etapas iniciais da inflamação, incluindo agregação plaquetária, permeabilidade vascular e vasoconstrição. Através de bloqueio da produção desses metabólitos, os GC exercem uma resposta inflamatória. (CABRAL, 2010).

Com esse processo a enzima fosfolipase A₂ é inibida de se ligar aos fosfolipídios de membrana, numa reação fisiológica à ligação da fosfolipase A₂, com os fosfolipídios de membrana ocorreria uma formação de AA, podendo seguir por duas vias, via das ciclooxigenase que produz PGs sendo o principal fator para desencadear um processo inflamatório, ou então os AA segue a via das lipooxigenases relacionados ao processo alérgicos. (ERRANTE et al., 2014).

Os GC são ésteres lipofílicos que difundem para o citoplasma celular e, após ligação com os RG, transportando as proteínas de choque térmico (resposta ao estresse), possibilitando a dimerização dos receptores GC e sua transferência para o núcleo da célula, onde se juntam aos elementos responsivos presentes na região reguladora dos gene-alvo dos GC. Desta forma, os GC realizam suas ações de transativação ou transrepressão, que modulam a expressão dos genes-alvo ilustrada na Figura 4. (LONGUI, 2007).

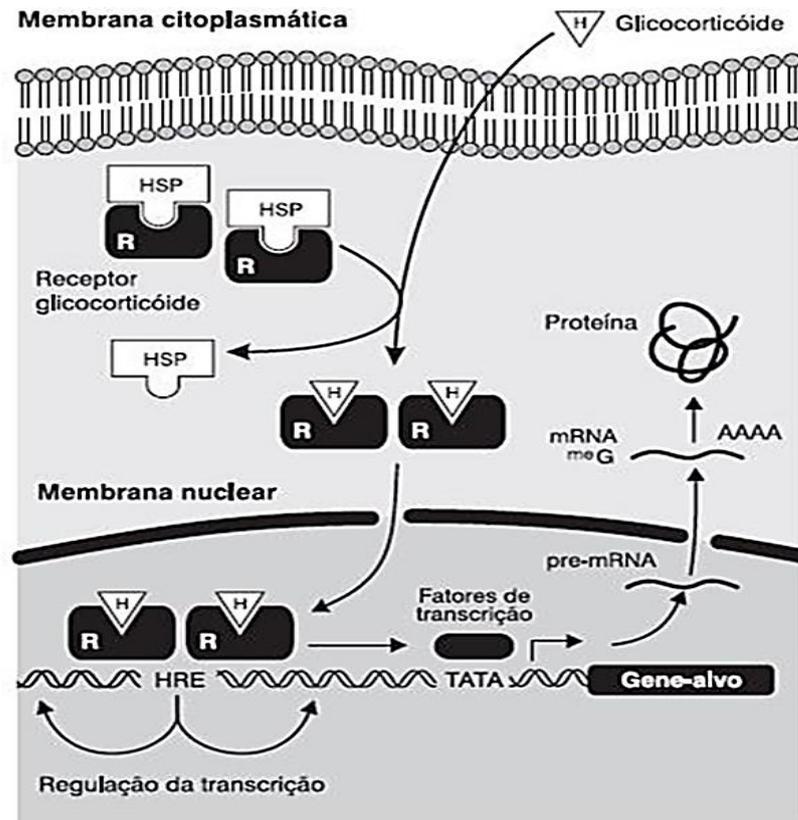


Figura 4 - Mecanismo de ação do glicocorticoide
Fonte: Longui (2007)

Os GC agem com receptores intracelulares; os complexos RG formando pares de dímeros, interagindo com o DNA. Com isso, modifica a transcrição gênica, diminuindo a produção de algumas proteínas, como a lipocortina-1 sendo importante como anti-inflamatório e na retroalimentação, pois inibe a fosfolipase A₂ responsável por degradar os fosfolípidios da membrana celular com formação de AA. (CABRAL, 2010).

Os GC endógenos e exógenos exercem efeitos de retroalimentação negativa (*feedback*) na secreção de CRF e ACTH. A administração de GC exógenos diminui a secreção de CRF e ACTH, inibindo a secreção de GC endógenos e, potencialmente, levando à atrofia reversível da função do córtex adrenal, podendo levar alguns meses para resposta da função normal após a interrupção do tratamento. (RANG et al., 2007).

Na Tabela 3 observam-se algumas ações dos GC que são importantes na mediação da resposta do organismo ao estresse. O estresse incentiva o eixo HHA, a uma elevação proporcional na síntese dos hormônios ACTH, cortisol e CRH. (FERREIRA et al., 2007)

Tabela 3 – Ações dos glicocorticoides.

Ações dos glicocorticoides
<p>Ações metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Carboidratos: redução da captação e utilização de glicose, e aumento da gliconeogênese, isto causa tendência à hiperglicemia; • Proteínas: aumento do catabolismo e redução do anabolismo; • Lipídeos: efeito permissivo sobre os hormônios lipolíticos e redistribuição da gordura, como se observa na Síndrome de Cushing.
<p>Ações reguladoras</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipotálamo e adenohipófise: efeito de <i>feedback</i> negativo, resultando em liberação reduzida de GC endógeno; • Sistema cardiovascular: redução da vasodilatação, redução da exsudação de líquidos; • Músculo esquelético: redução da atividade osteoblástica e aumento da atividade osteoclástica.
<p>Inflamação e imunidade</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inflamação aguda: redução do recrutamento e da atividade dos leucócitos; • Inflamação crônica: redução da atividade das células mononucleares, redução da angiogênese, fibrose diminuída; • Tecidos Linfóides: redução da expansão clonal das células T e B e redução da ação das células T secretoras de citocinas.
<p>Efeitos gerais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Redução da atividade da resposta imunológica inata e adquirida, mas também ocorre redução da cicatrização e diminuição dos sinais protetores da reposta inflamatória.

Fonte: Adaptado de Marshall, Bangert; Lapsley (2013)

Vários fatores podem provocar alterações no eixo Hipotálamo Hipófise Adrenais (HHA) entre eles, podemos destacar: dose total, horário de administração, tempo de ação, frequência e tempo de tratamento com os GC. (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008).

As possíveis causas do surgimento da SC podem ser através da terapia prolongada ou em decorrência de exposição de altas doses de GC, caracterizado

por um conjunto de sinais e sintomas decorrente de elevados níveis de GC circulante no organismo. (DANTAS et al., 2008).

4.6 SÍNDROME DE CUSHING

A síndrome de Cushing (SC) poder ocorrer pela administração prolongada e/ou a elevados níveis de GC no organismo, sendo a causa mais comum decorrente da administração exógena. (PEIXOTO et al., 2010).

A SC é uma desordem endócrina provocada por níveis séricos aumentados de GC endógeno ou exógeno, tem como características, fragilidade muscular, ganho de peso, obesidade central, gibosidade, pele fina, má cicatrização estrias violáceas, osteoporose, alterações psiquiátricas, face de lua cheia entre outros. (CAVALCANTE et al., 2014; ROLLIN; CZEPIELEWSKI, 2003; PAUI et al., 2006; CABRAL, 2010).

4.6.1 Manifestações clínicas

Os GC possuem diversos efeitos, pois influenciam no metabolismo geral do organismo. Estimulam a produção de glicose pelo fígado a partir dos aminoácidos e glicerol, bem como o armazenamento de glicose na forma de glicogênio hepático. Os GC diminuem a utilização da glicose, aumentando a degradação das proteínas e a síntese de glutamina e ativam a lipólise, fornecendo, assim, aminoácidos e glicerol para a gliconeogênese. (LAURENCE et al., 2012).

Na redistribuição da gordura corporal por hipercortisolismo, na SC observa-se um aumento do tecido adiposo na face (face de lua cheia) na região dorsal do pescoço (giba de búfalo) e na área supra claviclar, juntamente com perda de gordura nos membros. Efeito incide na facilitação permissiva do efeito lipolítico de outros agentes, como o hormônio do crescimento (somatotrelina) e os agonista dos receptores Beta-adrenérgicos, ocorrendo aumento dos ácidos graxos. (LAURENCE et al., 2012).

Os GC exercem um balanço negativo na produção de Ca^{2+} por reduzir a sua absorção no trato gastrointestinal e acelerar sua eliminação pelos rins, desencadeando a osteoporose. (SOUZA et al.,2010).

No metabolismo proteico os GC promovem algumas ações, dependendo do nível sérico atingido ou da dose administrada. Em doses farmacológicas são fracamente catabólicos em doses fisiológicas os GC atuam como agentes anabolizantes, incorporando proteína, levando a um intenso desgaste proteico, clinicamente, acarreta, fraqueza muscular intensa com diminuição da massa muscular, pele frágil e desgaste da matriz óssea causado mau desenvolvimento na estatura em crianças em fase de crescimento. (DAMIANI et al., 2001).

Alguns efeitos comportamentais e psiquiátricos devem ser observados na utilização de GC. Ocorrem em pessoas predispostas podendo observar as seguintes alterações como: euforia, mudança de humor, depressão, percepção sensorial e padrões de sono. (DAMIANI et al., 2001).

Na Figura 5 ilustra algumas manifestações clínicas de um paciente com SC.

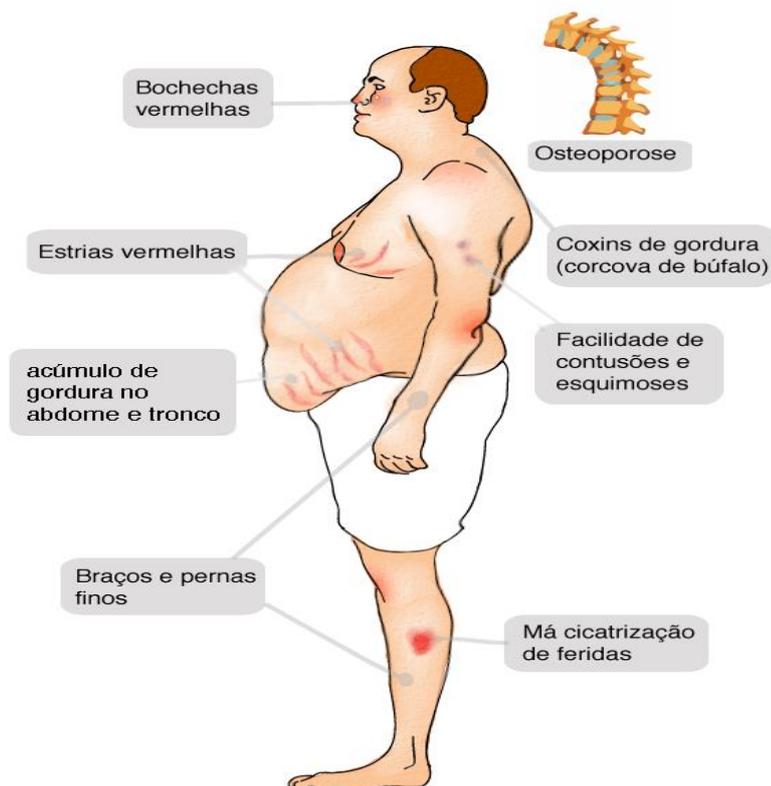


Figura 5 – Manifestações clínicas da SC

Fonte: Adaptado de Young (2014)

Para evitar a ocorrência dessas reações indesejáveis, é importante usar GC somente quando são estritamente indicadas e nas doses mais baixas possíveis durante o menor tempo possível, e para evitar complicações adicionais em pacientes, é necessário ter em mente os vários efeitos adversos. (ESTRELLA; KASAY; QUIROZ, 2002).

4.6.2 Diagnóstico

O diagnóstico da SC vem sendo um grande desafio para a medicina, pois o diagnóstico envolve sintomas comuns entre outras doenças como: hiperglicemia, osteoporose entre outros. Em primeiro momento após a suspeita clínica, deve-se estabelecer o diagnóstico da SC, ou seja, dos níveis de hipercortisolismo. Com este objetivo, os testes preconizados baseiam-se no conhecimento da produção normal do cortisol. (ROLLIN; CZEPIELEWSKI, 2003).

Nesta condição, tem sido utilizado o teste de supressão com 1mg de dexametasona e a medida do cortisol livre urinário em 24 horas. Posteriormente, para a confirmação da SC, pode ser realizado o teste com baixas doses de dexametasona (2mg ao dia por dois dias). Recentemente, a análise do ritmo circadiano da produção do cortisol, através de sua medida sérica à meia noite, tem-se constituído em uma ferramenta importante no diagnóstico da SC. (MACHADO, 2006).

4.6.3 Tratamento

Utiliza-se uma maneira para o tratamento com GC exógeno é a terapia em dias pré-estabelecidos, que consiste em diminuir gradualmente a dose administrada de GC, sendo a finalidade de esta terapia diminuir os efeitos colaterais causadas pelo excesso de GC. A substituição dessa terapia deve acontecer gradativamente, reduzindo sucessivamente a dose. (PEREIRA et al., 2007).

Observa-se na Tabela 4 a retirada de um paciente que faz uso com prednisona. (BAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005).

Tabela 4 - Retirada do GC

DOSE	RITMO DE RETIRADA
> 20mg ao dia	$\frac{1}{4}$ da dose a cada 4 dias
Entre 10 e 20mg ao dia	2,5mg por semana
< 10mg ao dia	2,5mg a cada 2 semanas

Fonte: Antonow; Monteiro; Araujo (2007)

A forma de retirada gradual de GC visa à recuperação do eixo HHA, em casos de tratamento crônicos em doses farmacológicas, levando a um tempo maior de recuperação. (DAMIANI et al., 2001). Alguns meses depois de interromper a terapêutica com GC, as manifestações clínicas dos pacientes com SC geralmente desaparecem. (MAGALHÃES; SILVA, 2012).

Para a retirada de GC é importante que o eixo HHA esteja suprimido, sendo que uma terapia de GC em até sete dias admite uma retirada abrupta, pois o eixo HHA tem condições fisiológicas de recuperação. Quando ao uso por mais sete dias indica-se a retirada lenta, pois o eixo HHA possa estar suprimido. (CAVALCANTE et al., 2014).

A retirada repentina dos GC após a terapia crônica pode causar insuficiência adrenal aguda, devido à supressão da capacidade do paciente para sintetizar corticosteroides, situação que pode ser fatal porque provoca desequilíbrio autonômico. (ESTRELLA; KASAY; QUIROZ, 2002).

A administração de dose única pela manhã é determinada com o objetivo de reduzir os efeitos adversos associados à supressão do eixo HHA. Também é indicado que sejam utilizados os GC de meia-vida, intermediária ou curta, assim como a utilização da via oral. (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008).

Terapia medicamentosa com cetaconazol usados em doses mais elevadas age inibindo a síntese de cortisol, que reduz o hipercortisolismo podendo ser útil no tratamento. (BARONE; WARSZAWSKI; CALDAS, 2007).

Embora ainda não haja um consenso sobre o melhor esquema de retirada do uso prolongado de GC, existe uma concordância quanto ao processo de retirada gradativamente. (ANTONOW; MONTEIRO; ARAUJO, 2007).

4.7 ATENÇÃO FARMACÊUTICA AOS PACIENTES QUE USAM GC

Antes de ser iniciado o tratamento com os GC, várias observações devem ser analisadas para avaliar o risco/benefício na utilização desses medicamentos. Tendo confirmação do diagnóstico da doença como base, alguns questionamentos podem ser feitos antes do início do tratamento, se a gravidade justifica a utilização dos GC por períodos longos, se é possível analisar a probabilidade de causar hipertensão arterial, Diabetes Mellitus e intolerância glicose, se é possível reconhecer grupo de risco para surgimento de osteoporose e realizar esquemas preventivos, além de averiguar antecedentes de distúrbios de comportamento. (ANTI; GIORGI; CHAHADE, 2008).

O Farmacêutico é indispensável na dispensação de um GC, pois é nesta hora que ele identifica as necessidades de cada paciente, com objetivo de prevenir, identificar e resolver problemas relacionados à Farmacoterapia, com foco principal na prevenção e promoção da saúde. (SILVA; FERNANDES; PARTATA, 2010).

Com isso o papel do Farmacêutico é promover o uso racional dos medicamentos, principalmente em pacientes que faz tratamento contínuo, respeitando as peculiaridades de tratamento de cada paciente. É dever de o Farmacêutico prestar à devida Atenção Farmacêutica, orientando a forma de administração, tempo de uso, benefícios e riscos da automedicação garantindo segurança e eficácia no tratamento. (MELO, 2015).

Quanto à dieta, o Farmacêutico pode contribuir com algumas informações básicas aos pacientes, tais como: diminuir a ingestão de gorduras, calorias e sódio, estimulando-os a consumir alimentos ricos em K⁺, proteínas e Cálcio (Ca²⁺). Deve-se informar também a prática de exercícios físicos de forma contínua em torno por volta de três dias por semana, com essas medidas vai ajudar a reduzir as reações adversas dos GC. (SILVA; FERNANDES; PARTATA, 2010).

O profissional farmacêutico atua de forma mais ativa na atenção ao paciente, tentando garantir mais segurança e eficácia para seu tratamento farmacoterapêutico. (MELO, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após essa revisão bibliográfica, pode-se notar que os GC são amplamente utilizados na prática médica, nos tratamentos de doenças inflamatória e imunológica. Esses fármacos devem ser utilizados de forma cautelosa e bem criteriosa, tendo sempre em mente os risco/benefício que eles podem causar.

Torna-se preocupante, pois muitas vezes os pacientes não são conhecedores das reações adversas que essas drogas podem provocar. Principalmente em ocorrências de uso crônico desse medicamento o cuidado deve ser redobrado, pois a retirada do GC não deve ser feita de forma abrupta, por consequência da diminuição da produção hormonal na glândula adrenal pelo excesso de GC no organismo.

Quando há quantidade excessiva no organismo de GC, observa-se uma deficiência na zona fasciculada do córtex adrenal, é quando os sinais e sintomas da SC se tornam visíveis em alguns pacientes. A SC é caracterizada por manifestações clínicas específicas de outras patologias tornando seu diagnóstico mais complicado. As características mais comuns da SC é face de lua cheia, má redistribuição de gordura com acúmulo no abdômen e tronco (giba de búfalo), com atrofia dos membros, estrias violáceas, osteoporose entre outros.

Após a confirmação da SC pelo excesso de GC, o paciente deve fazer a retirada da medicação gradativamente sem interferir no funcionamento normal do córtex adrenal. Com isso, após alguns meses os sinais e sintomas da SC começam a desaparecer.

Por isso é de fundamental importância à intervenção de um profissional farmacêutico, pois é nesta hora que ele identifica as necessidades de cada paciente, com objetivo de prevenir, identificar e resolver problemas relacionados à Farmacoterapia, com foco principal na prevenção e promoção da saúde.

Com base no avanço da medicina novos estudos estão sendo realizados para o diagnóstico e tratamento da SC, e novos medicamentos poderão ser desenvolvidos pela indústria farmacêutica para melhor tratamento em pacientes que desencadeia a síndrome.

REFERÊNCIAS

- ALHEIRA, F. V.; BRASIL, M. A. O papel dos glicocorticoides na expressão dos sintomas de humor: uma revisão. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, Porto Alegre, v.27, n.2, 2005.
- ALVES, C.; ROBAZZI, T. C. V.; MENDONÇA, M.. Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 3, 2008.
- ANTONOW, D. R.; MONTEIRO, G. A.; ARAUJO, M. C. S. Glicocorticoides: uma meta-análise. **Ciências da Saúde**, Santa Maria, v.8, n.1, 2007.
- ANTI, S. M. A.; GIORGI, R. D. N.; CHAHABE, W. H. Anti-inflamatórios hormonais: glicocorticoides. **Einstein**, v.6, n.1, 2008.
- ARMSTRONG, E. J.; DLUHY, R. G. **Farmacologia do córtex suprarrenal**. Cap. 27, p-458-473, 2003.
- BARONE, B.; WARSZAWSKI, L.; CALDAS, D. Síndrome de Cushing: um eterno desafio diagnóstico. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 68, n. 4, 2007.
- BAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A. M. O. Glicocorticoides: usos clássicos e emprego no tratamento do câncer. **Infarma**, v.17, n.7/9, 2005.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER. B. A.; KNOLLMANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 1209-1235.
- CABRAL, M. A. **Anotações em farmacologia e farmácia clínica**. Nova Friburgo, 2010.
- CARDOSO, R. T.; PALMA, I. M. Cortex Supra-Renal: Anatomia, Embriologia e Fisiologia. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes Mellitus e Metabolismo**, v.4, n.1,2009.

CASTRO, M. Efeitos anti-inflamatórios e antiproliferativos dos glicocorticoides: concordância ou discordância? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.49, n.3, 2005.

CAVALCANTE, H. A.O.; GUILHERME, S. B.; FARIAS, G. M.; SILVA FILHO, S. E. **Prevalência e riscos do uso indiscriminado de corticóides orais sem prescrição médica dispensados em algumas farmácias comerciais do município de três lagoas-MS**. Três Lagoas, 2014.

COSTANZO, L. S. **Fisiologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. p. 471.

DAMIANI, D.; KUPERMAN, H.; DICHTCHEKENIAN, V.; MANNA, T. D.; SETIAN, S. Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo–benefício. **Revista de Pediatria**, São Paulo, v.1, 2001.

DANTAS, T. R.; DANTAS, A. W. C. B.; CAMELO, A. A.; SANTOS JÚNIOR, R.; ACUNA, K. Síndrome de Cushing ACTH-Independente por Adenoma de Supra-Renal. Relato de Caso. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, Acre, v.6, n.5, 2008.

ESTRELLA, A. I.; KASAY, A. B.; QUIROZ, A. C. Terapia con glucocorticoides. **Diagnostico**, v. 41, n.4, 2002.

FRAGA, C. M. M. **Influência da corticoterapia sistêmica no desencadeamento da pitiríase versicolor**. 2013. 93f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória.

FERREIRA, F. O.; ABDALLA, S. C.; VASCONCELLOS, Z. A. A.; VASCONCELLOS, J. J. A.; VIEIRA, V. J.; ELY, Jorge B.; NEVES, Rodrigo E. Uso de corticosteróides em cirurgia. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 36, n. 1, 2007.

FINAMOR, L. P.; FINAMOR JUNIOR, F.; MUCCIOLI, C. Corticoterapia e uveítes. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, São Paulo, v.65, n.4, 2002.

FREITAS, T. H. P.; SOUZA, D. A. F. Corticosteroides sistêmicos na prática dermatológica - Parte I: principais efeitos adversos. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 82, n.1, 2007.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.1152p.

LONGUI, C. A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v.83, n.5, 2007.

MACHADO, M. C. **Estudo da expressão do receptor da vasopressina (AVPR1B), do receptor do hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1) e do receptor dos secretagogos de GH (GHSR-1a) em pacientes portadores de síndrome de Cushing ACTH-dependente: correlação clínico-molecular**. 2006. 158f. Tese (Doutorado em Ciências) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo.

MAGALHÃES, M. S.; SILVA, F. V. Glicocorticoides e o Desenvolvimento da Osteoporose em Pacientes com Síndrome de Cushing: Uma Revisão. **Interfaces Científicas - Saúde e Ambiente Aracaju**, v.1, n. 1, 2012.

MARSHALL, W. J.; BANGERT, S. K.; LAPSLEY, M. **Química Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. 376p.

MELO, D. V. A. **Análise da importância do farmacêutico nas intervenções farmacêuticas**. 2015. 24f. Monografia (Pós Graduação em Farmácia Hospitalar), Centro de Capacitação Educacional. Recife.

PAULI, J.R.; SOUZA, L.; ROGATTO, G.; GOMES, R.; LUCIANO, E. Glicocorticóides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, v. 6, n. 2, 2006.

PIMENTA, M. E. ; ANTI, S. M. A. **Atualização de fármacos utilizados em Reumatologia - Glicocorticóides.** 200__.

PEIXOTO, I.; MAQUINE, G.; FRANCESCONI, V. A.; FRANCESCONI, F. Dermatofitose por *Trichophyton rubrum* como infecção oportunista em pacientes com doença de Cushing. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, n. 6, 2010.

PEREIRA, A. L. C.; BOLZANI, F. C. B.; STEFANI, M.; CHARLÍN, R. Uso sistêmico de corticosteroides: revisão da literatura. **Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana**, v.35, n.1, 2007.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia.** 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.p. 427-435.

ROLLIN, G. A.F.S.; CZEPIELEWSKI, M. A. Síndrome de Cushing: é possível simplificar e padronizar sua abordagem diagnóstica? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.47, n.4,2003.

ROMANHOLI, D. J.P.C.; SALGADO, L. R. Síndrome de Cushing Exógena e Retirada de Glicocorticoides. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v.51, n.8, 2007.

ROSA, F. L. F.; ANTONINI, S. R. R. Resistência aos mineralocorticoides: pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v.51, n.3, 2007.

SANJULIANI, A. F.; TORRES, M. R. S. G.; PAULA L. N.; BASSAN, F. B. Eixo renina-angiotensina-aldosterona: Bases fisiológicas E fisiopatológicas. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ**, Rio de Janeiro, v.10, n. 3, 2011.

SILVA. J. P. V. **Estudo do papel da proteína induzida por glicocorticóide Anexina A1 na resolução da resposta inflamatória aguda.** 2012. 76f. Dissertação (Pós-Graduação em Biologia Celular) - Instituto de Ciências Biológicas Departamento de Morfologia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte.

SILVA, K. M.; FERNANDES, R. M.; PARTATA, A. K. O papel do farmacêutico aos pacientes usuários de glicocorticoides nas estratégias para minimizar as reações adversas. **Revista Científica do ITPAC**, v.3, n.3, 2010.

SILVA, L. S. **Hormônios da glândula adrenal**. Rio Grande do Sul, 2005.

SILVA, R. L. **Neuro Mecanismo Funcional da Vida**. 1. ed. Rio de Janeiro: Clube de Autor Ebook, 2015. 403p.

SOUZA, M. C.; ASSEMAN, F. S.; LIMA, A. T. C.; SOUZA, R. F. Glicocorticoides e osteoporose – artigo de revisão. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**. São Paulo, v.9, n. 1, 2010.

TORRES, R. C.; INSUELA, D. B. R.; CARVALHO, V. F. Mecanismos celulares e moleculares da ação anti-inflamatória dos glicocorticoides. **Revista Corpus et Scientia**, Rio de Janeiro, v.8, n.2, 2012.

YOUNG, Barbara; LOWE, J.S.; STEVENS, A; HEATH, J.W. **Wheater Histologia Funcional**: texto e atlas em cores. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 436p.

YOUNG, William F. **Sistema endócrino**. 2.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014. 264p.