



FACULDADE DE EDUCAÇÃO E MEIO AMBIENTE

JEFFERSON DE OLIVEIRA AYRES

**SÍNDROME DE CUSHING IATROGÊNICA
CAUSADA PELO USO DE GLICOCORTICOIDES
SINTÉTICOS**

JEFFERSON DE OLIVEIRA AYRES

**SÍNDROME DE CUSHING IATROGÊNICA
CAUSADA PELO USO DE GLICOCORTICOIDES
SINTÉTICOS**

Monografia apresentada ao curso de graduação em farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção de grau de Bacharel.

Prof^o. Orientador Esp.: Jonas Canuto da Silva.

JEFFERSON DE OLIVEIRA AYRES

**SÍNDROME DE CUSHING IATROGÊNICA
CAUSADA PELO USO DE GLICOCORTICOIDES
SINTÉTICOS**

Monografia apresentada ao curso de graduação em farmácia, da Faculdade de Educação e Meio Ambiente como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^o. Orientador Esp. Jonas Canuto da Silva
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Esp. Vivianne Guimarães Silva
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Prof^a. Ms. Fábيا Maria Pereira de Sá
FAEMA - Faculdade de Educação e Meio Ambiente

Ariquemes, 12 de abril de 2013

A Deus, e aqueles que direta e indiretamente possibilitou os resultados alcançados neste trabalho.

E em especial, aos queridos e inesquecíveis professores do curso.

Aos colegas de sala, que serão inesquecíveis todos os momentos.

E a minha família que sempre me deu muito apoio.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Esp. Jonas Canuto da Silva, de quem obtive dedicação em todas as etapas deste trabalho.

A minha esposa Carla Fernanda Oliveira Guimarães que me deu muita força e apoio para que eu conseguisse chegar até aqui.

A minha família, pela confiança e motivação e apoio.

Aos amigos e caros colegas, pela força e incentivos.

Aos professores e colegas de Curso, pois juntos trilhamos uma etapa importante de nossas vidas.

A todos que, de algum modo, colaboraram para a realização e finalização deste trabalho.

RESUMO

Os glicocorticoides são hormônios secretados pelo córtex adrenal, com papel importante no organismo, como alteração no metabolismo dos carboidratos e das proteínas, bem como regulação do balanço dos eletrólitos no organismo. O objetivo deste trabalho foi discorrer sobre a Síndrome de Cushing provocada pelo uso de glicocorticoides sintéticos, o que foi possível por meio de revisão de literatura. Quando secretados em doses mais elevadas podem ter efeito anti-inflamatório e imunossupressor e em virtude destes efeitos, são utilizadas comumente. Porém quando o uso passa a ser contínuo ou em doses elevadas, o indivíduo poderá desenvolver como efeito colateral a Síndrome de Cushing, que é caracterizada pelo seguinte quadro: face de lua cheia, giba de búfalo, estrias, ganho de peso, com acúmulo de gordura no abdômen, redução da tolerância a carboidratos, fragilidade vascular, pele fina, fraqueza muscular, hipertensão arterial, osteoporose, maior suscetibilidade a infecções, alterações psiquiátricas, entre outros. Os glicocorticoides, apesar dos diversos efeitos colaterais, são muito utilizados na clínica médica. Assim, é dever do farmacêutico orientar corretamente os pacientes que fazem uso destas drogas para minimizar os efeitos colaterais.

Palavras-chave: Síndrome de Cushing, Glicocorticoide, corticosteróide.

ABSTRACT

Glucocorticoids are hormones secreted by the adrenal cortex, with an important role in the body, such as changes in the metabolism of carbohydrates and proteins, as well as regulating the balance of electrolytes in the body. The aim of this study was to address the Cushing's syndrome caused by the use of synthetic glucocorticoids, which was possible through review of the literature. When secreted in higher doses may have anti-inflammatory and immunosuppressive effects and because these are commonly used. But when the use becomes continuous or at high doses, the individual may develop as a side effect of Cushing's syndrome, which is characterized by the following: full-moon face, buffalo hump, striae, weight gain, with accumulation of fat in the abdomen, decreased carbohydrate tolerance, vascular fragility, thin skin, muscle weakness, hypertension, osteoporosis, increased susceptibility to infections, psychiatric disorders, among others. Glucocorticoids, despite the many side effects, are widely used in clinical medicine. Thus, it is the duty of the pharmacist correctly guide the patients who use these drugs to minimize side effects.

Keywords: Cushing's syndrome, glucocorticoid corticosteroid

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - mecanismo de ação dos glicocorticoides	16
Figura 2 - Estrutura química básica do glicocorticoide	18
Figura 3 - Diferentes modificações estruturais dos glicocorticoides sintéticos	18
Figura 4 - foto ilustrativa de um indivíduo com Síndrome de Cushing.....	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - características de meia vida dos glicocorticoides	17
Tabela 2 - Efeitos adversos mais comuns associados à corticoterapia.....	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
LDL	Lipoproteínas de Baixa Densidade
GH	Hormônio do crescimento
ADH	Hormônio antidiurético

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS	12
2.1 OBJETIVO GERAL	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
3 METODOLOGIA	13
4 REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1 GLICOCORTICOIDES	14
4.1.2 Síntese de glicocorticoide pelo organismo	15
4.1.3 Mecanismo de ação dos glicocorticoides	15
4.1.4 Classificação dos Glicocorticoides em Relação ao Tempo de Ação.....	17
4.1.5 Relação entre estrutura e atividade	18
4.2 SÍNDROME DE CUSHING IATROGÊNICA	19
4.2.1 Manifestações Clínicas	20
4.2.2 Tratamento da Síndrome de Cushing	23
CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
REFERÊNCIAS	26

INTRODUÇÃO

De maneira geral os corticosteroides são bastante utilizados na clínica médica, principalmente, os glicocorticoides. Isto corre, em virtude de seu amplo espectro de atividade e também por serem os antiinflamatórios mais potentes, podendo ser usados por praticamente todas as especialidades médicas. Por outro lado, o amplo espectro de atividade, o tornam capazes de provocar vários efeitos colaterais, entre eles a Síndrome de Cushing. (DAMIANI; SETIAN, 1984)

Em 1946, os glicocorticoides foram sintetizados pela primeira vez e, em 1948, Philip Hench utilizou os glicocorticoides na clínica médica para tratamento de artrite reumatoide. Logo a seguir, os efeitos colaterais desfavoráveis foram descobertos e foram adicionados limites no uso destas drogas na tentativa de minimizar os seus efeitos colaterais. (LONGUI, 2007)

Os corticosteroides são subdivididos em três famílias: os glicocorticoides, os mineralocorticoides e os andrógenos adrenais. (FAICAL; UEHARA, 1998). Os glicocorticoides potencializam a lise das proteínas transformando-as em glicose. No fígado esse processo é chamado de gliconeogênese, que resulta em aumento da glicemia e também pode ocorrer entrada de gordura na circulação sanguínea, desta forma os tecidos irão se beneficiar destes substratos para produção de energia. (DAMIANI; SETIAN, 1984)

Porém, numa dose elevada ou prolongada de glicocorticoides sintéticos, o indivíduo poderá desenvolver como efeito colateral a Síndrome de Cushing que é caracterizada pelo seguinte quadro: face de lua cheia, giba de búfalo, estrias, ganho de peso com acúmulo de gordura no abdômen, redução da tolerância a carboidratos, fragilidade vascular, pele fina, fraqueza muscular, hipertensão arterial, osteoporose, maior suscetibilidade a infecções, alterações psiquiátricas entre outros. (FAICAL; UEHARA, 1998)

Em 1921 a Síndrome de Cushing foi descrita por Harvey Cushing e pode ser classificada como endógena e iatrogênica (exógena), nesta revisão abordou-se a Síndrome de Cushing iatrogênica. (SILVA et al., 2007).

Esclarecendo a Síndrome de Cushing para que os novos farmacêuticos possam orientar a população que fazem uso de glicocorticoides sintéticos, desta forma podendo minimizar os casos de Síndrome de Cushing iatrogênica.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Discorrer sobre as características gerais dos glicocorticoides naturais e sintéticos, com ênfase nos efeitos colaterais, em especial a Síndrome de Cushing iatrogênica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever os efeitos colaterais do uso prolongado de glicocorticoides sintéticos;
- Descrever a forma correta e /ou padronizada da retirada da corticoterapia;
- Relatar as manifestações clínicas da Síndrome de Cushing iatrogênica.

3 METODOLOGIA

Este estudo caracteriza-se como revisão de literatura. Realizou-se a coleta de dados através de palavras-chave, conforme descritores Desc-Bireme, a saber: Síndrome de Cushing, glicocorticoide, corticosteroide, esteroides, mineralocorticoide, corticóide em bases de dados como *Scientific Eletronic Library Online* (Scielo), Google acadêmico, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Revistas Online e outras bases online disponíveis gratuitamente na internet. Bem como o acervo bibliográfico da Biblioteca “Julio Bordignon” da Faculdade de Educação e Meio Ambiente – FAEMA do Município de Ariquemes, Estado de Rondônia.

O material selecionado foi constituído por 35 referências, sendo 20 citações indiretas, destas três são de livros e o restante foi utilizado para maior compreensão do tema. Para a seleção do material realizou-se uma leitura seletiva e interpretativa, onde foram criadas seções para a organização das ideias e conteúdo.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 GLICOCORTICOIDES

As glândulas suprarrenais são divididas em duas partes: medula adrenal e córtex adrenal, elas funcionam de maneira independente secretando hormônios distintos e se localizam nos pólos superiores dos rins. As glândulas suprarrenais também podem ser chamadas de glândulas adrenais. Nesta revisão abordaram-se os hormônios secretados pelo córtex adrenal, que são os glicocorticoides e mineralocorticoides embora também sejam secretados alguns hormônios sexuais (andrógenos). (FARIA; LONGUI, 2006)

Os mineralocorticoides regulam o balanço dos eletrólitos no organismo, sendo a aldosterona o principal hormônio responsável pela reabsorção dos eletrólitos nos rins. A aldosterona é um mineralocorticoide, o excesso deste hormônio poderá provocar retenção de eletrólitos e água, como consequência ocorrerá o aumento da pressão sanguínea e inchaço. (FERNANDES-ROSA; ANTONINI, 2007).

O cortisol ou hidrocortisona é o principal hormônio endógeno que afeta o metabolismo dos carboidratos e das proteínas, este hormônio é da classe dos glicocorticoides. Os glicocorticoides, em geral, possuem atividades anti-inflamatória e imunossupressora, e, é em função destas ações, que são mais comumente utilizados em terapêutica. Contudo, seu uso é muitas vezes limitado por numerosos efeitos colaterais que possam provocar sendo a Síndrome de Cushing o efeito colateral mais importante. (RANG, 2003).

Em 1949, os corticoides foram introduzidos na prática médica por Philip Hench para o tratamento da artrite reumatoide, sendo uns dos grandes marcos da medicina. Suas indicações, desde então, espalham-se pelas diversas especialidades médicas. (FAICAL; UEHARA, 1998).

Os glicocorticoides possuem várias ações de importância para o corpo humano, como por exemplo, em uma situação de estresse, irão contribuir na mobilização de substratos energéticos, para que os tecidos lesionados, possam se recompor e promover a homeostase. É importante ressaltar que ainda os glicocorticoides possuem um papel importante no balanço eletrolítico e na regulação

do metabolismo. Situações em que a produção de glicocorticoides está alterada levam a patologias, como a doença de Addison, que ocorre quando há diminuição da concentração de glicocorticoides, ou ainda a Síndrome de Cushing quando sua concentração está aumentada, sendo a Síndrome de Cushing o alvo desta revisão. (PAULI et al., 2006).

4.1.2 Síntese de glicocorticoide pelo organismo

A principal substância utilizada pelo organismo para realizar a síntese de glicocorticoide é o colesterol, que é convertido em pregnenolona através da enzima colesterol desmolase. O hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) regula este processo. (BERNE; LEVY, 1998 *apud* BARBOSA, 2004).

Cerca de 80% do colesterol utilizado na síntese de esteróides é fornecido a partir de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no plasma circulante. E através de um mecanismo de *feedback* que o organismo regula o transporte de colesterol para o interior das células adrenais.

Uma vez que o colesterol penetra na célula, este é transportado até as mitocôndrias, onde então é catalisado pela enzima colesterol desmolase dando origem ao pregnenolona. Esta conversão do colesterol para pregnenolona pode ser aumentada pela angiotensina II (estimula secreção aldosterona) e pelo ACTH (estimula secreção cortisol). Quase todos os estágios da síntese dos esteróides ocorrem no retículo endoplasmático e nas mitocôndrias. (GUYTON, 2006).

4.1.3 Mecanismo de ação dos glicocorticoides

É por difusão passiva que os glicocorticoides atravessam a membrana citoplasmática, quando se ligam ao receptor intracelular ocorrerá uma mudança conformacional formando complexo glicocorticoide-receptor tornando-se capaz de penetrar no núcleo celular e de se ligar ao DNA Com isto ocorrerá à síntese de proteínas anti-inflamatórias como a lipocortina-1 e IκB e também ocorrerá a síntese

de outras proteínas que atuam no metabolismo sistêmico. Este processo é chamado de transativação. A proteína lipocortina-1 inibe a fosfolipase A2. (CABRAL, 2000?). Os glicocorticoides inibem a cascata de reação que leva à produção de certas prostaglandinas e leucotrienos, este processo ocorre através da diminuição de oferta do ácido araquidônico. (RANG, 2003).

Isto ocorre devido à capacidade que os glicocorticoides possuem de inibir a enzima fosfolipase A₂, como mencionado acima. Por este processo então a enzima fosfolipase A₂ é inibida de se ligar aos fosfolípidios de membrana, numa reação fisiológica à ligação da fosfolipase A₂ com os fosfolípidios de membrana ocorreria uma formação de ácido araquidônico. O mesmo pode seguir por duas vias, a via das cicloxigenases que produz as prostaglandinas sendo este o principal fator para desencadear um processo inflamatório, ou então o ácido araquidônico pode seguir a via das lipooxigenases que estão relacionados aos processos alérgicos (ver figura 1). (OLIVEIRA, 2009).

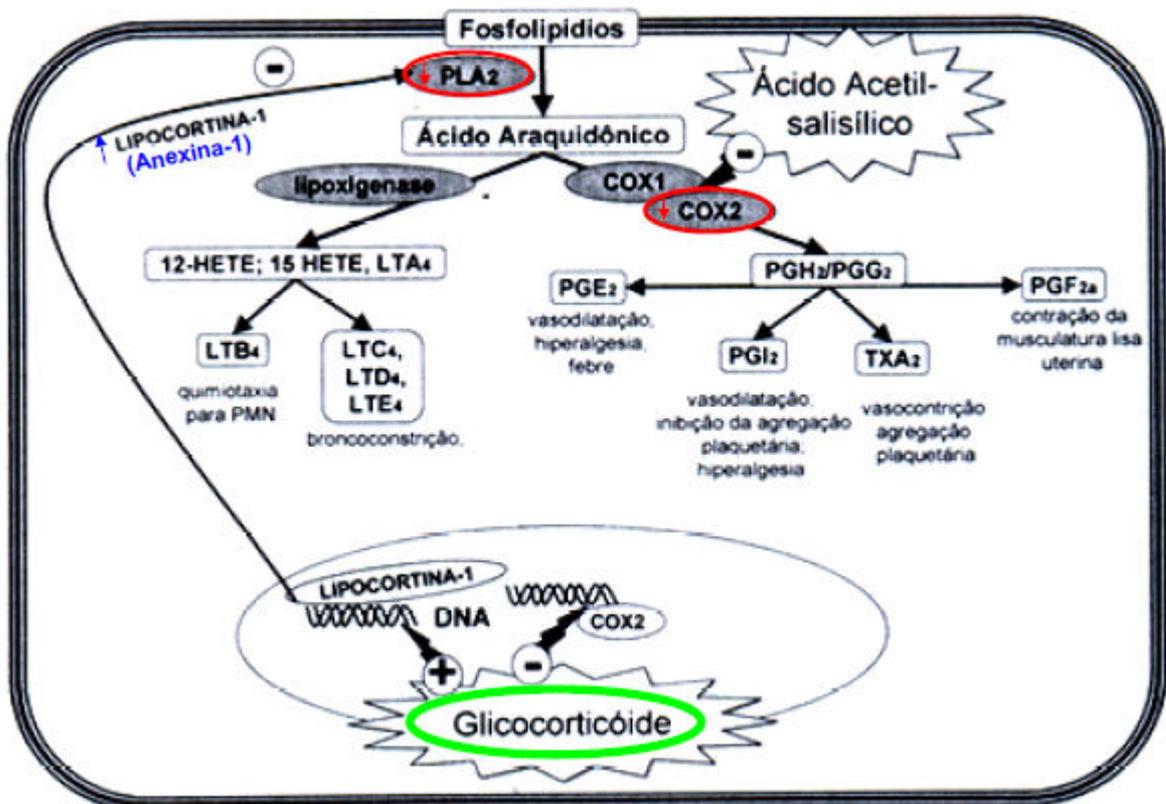


Figura 1 - mecanismo de ação dos glicocorticoides

FONTE: Marostica, [2001?].

4.1.4 Classificação dos Glicocorticoides em Relação ao Tempo de Ação

Sabe-se que os glicocorticoides sintéticos possuem potências superiores aos naturais, sendo a farmacocinética dos corticóides muito importante na prática clínica. Uma vez que quase todos têm eficácia e segurança semelhantes, quando comparados em termos de equipotencial, a distinção significativa entres os tipos de glicocorticoides são as suas características farmacocinéticas, destas, duas são fundamentais: Absorção e vida média. (FERNANDES-ROSA; ANTONINI, 2007).

Os glicocorticoides sintéticos possuem efeito mais prolongado e potência mais elevada em relação aos naturais, pois o organismo tem mais dificuldade de metabolizar e elimina-los. Os glicocorticoides podem ser classificados de acordo com sua meia-vida, sua potência e sua duração de ação. A sua duração de ação é caracterizada como curta, intermediária e longa ação, conforme é demonstrado na tabela 1.

Glicocorticoides de ação curta: temos a cortisona e a hidrocortisona, pois suprimem o ACTH por oito a 12 horas. Glicocorticoides de ação intermediária: temos a prednisona, a prednisolona, a metilprednisolona e a triamcinolona, estas suprimem o ACTH por 12 a 36 horas. Glicocorticoides de ação longa: temos a dexametasona e a betametasona, pois promovem supressão do ACTH por 36 a 72 horas. A potência dos glicocorticoides é avaliada pela sua afinidade aos receptores citoplasmáticos e pela duração de sua ação. (GIORGI; CHAHADE, 2008).

Tabela 1 - características de meia vida dos glicocorticoides

Fármacos	Potências anti-inflamatórias	Doses equivalentes (mg)	Retenção relativa de sódio	Meia-vida Plasmática (minutos)	Meia-vida Biológica (horas)
Hidrocortisona	1	20	1	90	8 a 12
Cortisona	0,8	25	0,8	30	8 a 12
Prednisona	4	5	0,2	60	12 a 36
Prednisolona	5	4	0	180	12 a 36
Metilprednisolona	5	4	0	180	12 a 36
Triamcinolona	5	4	0	300	12 a 36
Betametasona	25	0,5	0	100 a 300	34 a 72
Dexametasona	25	0,75	0	100 a 300	34 a 72

Fonte: Campagnolo, (2008).

4.1.5 Relação entre estrutura e atividade

Todos os hormônios esteróides têm um anel ciclopentanoperidrofenantreno como seu núcleo químico. Este anel de quatro membros e seu sistema convencional de numeração é ilustrado na figura 2. (LINDINO, 2010).

As subseqüentes modificações estruturais dos esteróides sintéticos (Figura 3) aumentam a duração e a potência dos efeitos dos glicocorticoides, bem como propiciaram diferentes afinidades e tempo de ligação ao receptor glicocorticoide veja a figura 3 para melhor entendimento. (LONGUI, 2007).

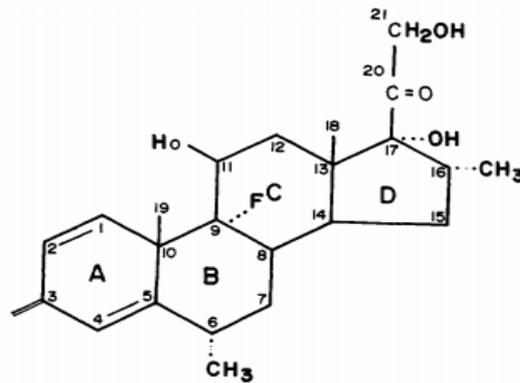


Figura 2 - Estrutura química básica do glicocorticoide

FONTE: Damiani e setian,1984.

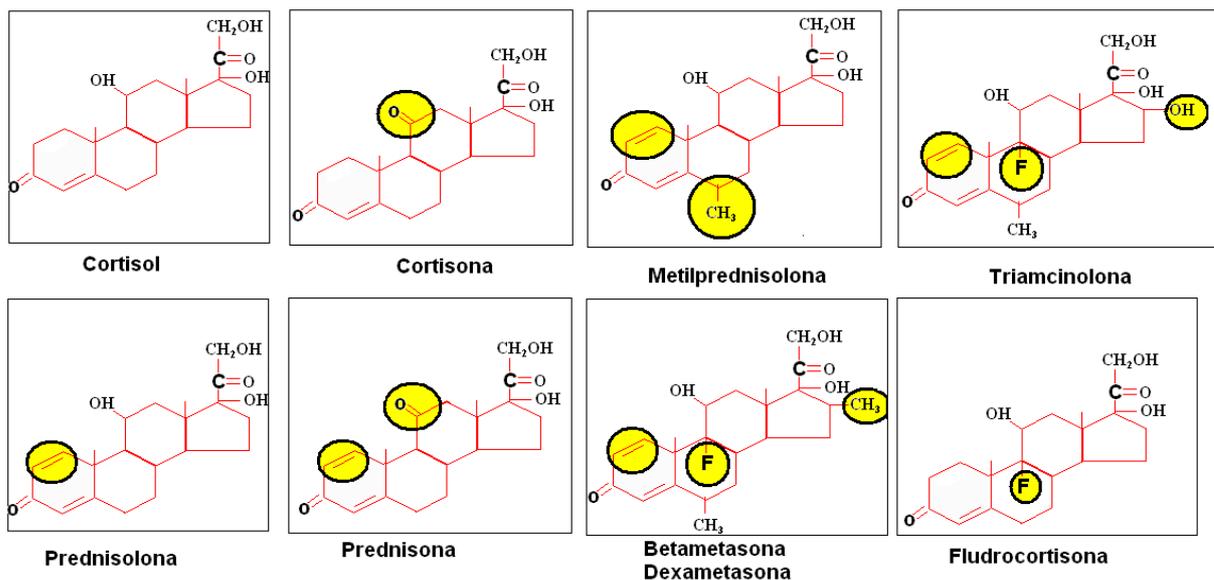


Figura 3 - Diferentes modificações estruturais dos glicocorticoides sintéticos

FONTE: Marostica, [2001?].

A inclusão de uma dupla ligação no anel do glicocorticoide promoverá um aumento de sua atividade sobre o metabolismo dos carboidratos com diminuição do poder de retenção dos eletrólitos, já a inclusão de flúor na posição 9 do anel B aumentará a atividade biológica dos glicocorticoides. A presença do oxigênio na posição 11 é responsável pela ação antiinflamatória dos glicocorticoides. A metilação ou hidroxilação da posição 16 elimina a retenção de eletrólitos. (DAMIANI; SETIAN, 1984).

A prednisona é o glicocorticoide mais utilizado na prática clínica, contudo ela é uma prednisolona com um radical cetona no local beta-hidroxi. Esta molécula é inativa, no fígado ela é ativa e passa a se chamar prednisolona. Outras alterações na molécula da prednisolona dão origem a outros glicocorticoides. Por exemplo, ao acrescentar o grupo 6-alfa-metil na molécula da prednisolona vai originar o composto metil-prednisolona que é cinco vezes mais potente que o cortisol. (ver tabela 1 e figura 2), (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

Ainda segundo Romanholi e Salgado (2007), ao adicionar um átomo de flúor na posição 9-alfa do cortisol produzirá a fludrocortisona, que tem uma atividade glicocorticoide cerca de 12 vezes maior que o cortisol e uma atividade mineralocorticóide 125 vezes maior que o cortisol. Se acrescentar ao grupo 16-alfa-metil na molécula delta-1-fludrocortisona produzirá a dexametasona, que possui potência glicocorticoide cerca de 30 vezes maior que o cortisol, no entanto sua atividade mineralocorticóide é muito pouca. Já a betametasona é semelhante à dexametasona com distinção apenas no radical 16-beta-metil no invés de ser alfa-metil, este glicocorticoide e normalmente utilizada sob a forma de aerossol é possui atividade semelhante à dexametasona. A triamcinolona é muito semelhante à dexametasona, sendo a sua única distinção o grupo 16-alfa-hidroxi ao invés do metil e é geralmente utilizada em tratamentos tópicos. (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).

4.2 SÍNDROME DE CUSHING IATROGÊNICA

Em 1921 Harvey Cushing descreveu esta síndrome, cujas exposições prolongadas e excessivas de glicocorticoides livres ocasionavam uma série de sinais

e sintomas, que então foi denominada de Síndrome de Cushing. Os quadros clínicos ocorrem pelo uso prolongado de glicocorticoides ou seus derivados, conhecidos também como antiinflamatórios esteróides. Estas substâncias são indicadas para tratamentos de várias doenças como mencionado anteriormente, e o seu uso exagerado ou prolongado poderá provocar a Síndrome de Cushing como o seu principal efeito colateral, esta pode ser classificada como: endógena ou exógena (iatrogênica). (SILVA et al., 2007).

Conforme a dosagem e o período de tempo de uso dos glicocorticoides sintéticos, os efeitos colaterais irão surgir gradativamente sem que o paciente note ou relacione ao uso da medicação utilizada, os principais casos em que esta situação é evidente são com o uso de glicocorticoides sistêmicos, para tratamento de doenças autoimunes. (ANTONINI, 2007).

4.2.1 Manifestações Clínicas

As principais manifestações clínicas da Síndrome de Cushing são:

Hipoglicemia: ocorre devido à capacidade dos glicocorticoides de estimular a gliconeogênese, e a capacidade de antagonismo da ação da insulina, ou seja, inibir a captação de glicose pelos músculos através do bloqueio da insulina. (DAMIANI; SETIAN, 1984).

Retardo no crescimento em crianças: Que ocorre em crianças que fazem uso de glicocorticoides por longo tempo. Os glicocorticoides diminuem a absorção de cálcio no intestino. Além disso, os glicocorticoides diminuem a secreção de GH (hormônio do crescimento). (ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2007).

Alcalose metabólica hipocalêmica (concentração sérica de potássio abaixo do normal): os glicocorticoides estimulam a reabsorção de sódio e a excreção de potássio pelos rins, também podem inibir a secreção de hormônio antidiurético (ADH), mas não se sabe se diretamente ou por algum mecanismo indireto. (ANTONOW; MONTEIRO; ARAÚJO, 2007).

Hipertensão arterial: acomete cerca de 15 a 20% em indivíduos em uso crônico de glicocorticoides e os mecanismos básicos para que isso ocorra são a retenção salina e o aumento da reatividade vascular que incluem alterações na

permeabilidade e tônus vascular, os quais, em conjunto, estão envolvidos no aparecimento de hipertensão arterial e quadros de vasculite (inflamação do vaso). (FARIA; LONGUI, 2006).

Sistema reprodutor – aqui os efeitos inibitórios são observados em doses prolongadas de glicocorticoides em altas doses. (FAICAL; UEHARA, 1998).

Obesidade e síndrome metabólica – pacientes que fazem usos de glicocorticoides por tempo prolongado tem aumento no apetite e lipogênese (síntese de ácidos graxos e triglicérides, que serão armazenados subsequentemente no fígado e no tecido adiposo) predominantemente visceral são achados comuns em pacientes usando glicocorticoides, em parte relacionados à resistência insulínica. (RANG, 2007).

4.2.1.1 Manifestações clínicas gerais

Os principais casos clínicos da Síndrome de Cushing é o aumento do peso, com elevação de gordura depositada no tronco e pescoço, na região acima da clavícula e a parte anterior ao pescoço aparece um importante acúmulo de gordura denominado de “giba de búfalo”. Ainda a gordura é redistribuída para a região malar no rosto, tornando a face arredondada em formato de “lua-cheia”. Ocorre ainda fraqueza muscular com diminuição da musculatura principalmente nos braços e pernas. (FAICAL; UEHARA, 1998).

Surgem ainda hematomas e estrias de cor avermelhada e violeta, algumas vezes com vários centímetros de largura, o que ocorre devido à fragilidade da pele e espessura. Outros sintomas gerais são fraqueza, cansaço fácil, nervosismo e insônia. (VILAR, Lucio et al, 2007).

Em mulheres são comuns alterações menstruais e aparecimento de pêlos na face (hirsutismo), no tórax, abdômen, perna e braços, devido ao aparecimento de pelos, também poderá ocorrer o surgimento de acne na face e tronco, até mesmo mudança na voz, queda de cabelo e diminuição dos seios. Outros sintomas muito comuns são hipertensão arterial e diabetes, podem apresentar sintomas associados ao aumento da glicose e da pressão arterial como visão borrada, dor de cabeça, aumento do volume urinário, sede exagerada, aumento do apetite surgimento de

osteoporose, provocando dores na coluna e às vezes, fraturas nos braços, pernas e coluna veja a figura 4 e tabela 2. (ROMANHOLI; SALGADO, 2007).



Figura 4 - foto ilustrativa de um indivíduo com Síndrome de Cushing.

FONTE: Marostica, [2001?].

Tabela 2 - Efeitos adversos mais comuns associados à corticoterapia.

Pele e Tecidos Moles	pele fina	Renal	hipocalemia
	púrpura		hipervolemia
	aparência "cushingóide"	Reprodução	infertilidade
	alopecia		distúrbios menstruais
	acne		retardo intra-uterino
	hirsutismo	Ossos	osteoporose
	estrias		necrose avascular
Olhos	hipertricose	Músculo	miopatia
	catarata subcapsular	Neuropsiquiátrico	euforia
	glaucoma		disforia / depressão
Cardiovascular	exoftalmopatia		insônia/acatisia
	hipertensão arterial		psicose
	dislipidemia		psudo-tumor cerebral
	aterosclerose	Endócrino	disglicemias
	arritmias		insuficiência HHA
Gastro-intestinal	gastrite	Infecção	infecções por agente atípicos germes oportunistas
	úlcera péptica		
	pancreatite		
	esteato-hepatite		
	perfuração visceral		

FONTE: Romanholi, 2007

4.2.2 Tratamento da Síndrome de Cushing

Para o tratamento da Síndrome de Cushing iatrogênica deve-se retirar gradativamente os glicocorticoides sintéticos, inicialmente trocando o medicamento por uma forma mais semelhante à natural (prednisona ou hidrocortisona) e em doses semelhantes às aquelas que existem no organismo naturalmente. Após algumas semanas, deve-se diminuir a dosagem do medicamento gradativamente até ser suspenso. Caso o organismo sinta a tentativa de retirada da medicação, a dose deve ser mantida o mais próxima da considerada normal e posteriormente após algum tempo tentada nova retirada. (BARONE; WARSZAWSKI; CALDAS, 2007).

São três as situações clínicas que poderão ocorrer durante a retirada da corticoterapia prolongada: a síndrome de retirada ou depravação dos corticoides; reativação da doença de base e insuficiência adrenal secundária à supressão do

eixo hipotálamo-hipófise-adrenal podendo levar o paciente a óbito. (ALVES; ROBAZZI; MENDONCA, 2008).

Embora ainda não exista consenso sobre o melhor esquema para a retirada da terapia prolongada com corticoides, existe uma concordância quanto ao fato desta retirada ser gradativa. (ANTONOW; MONTEIRO; ARAUJO, 2007).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora se conheça muito sobre os glicocorticoides e seus efeitos colaterais, a corticoterapia continua sendo bastante utilizada, pois no mercado ainda não existem outras drogas com efeitos semelhantes aos glicocorticoides. Por este motivo estas drogas continuam em evidência nas clínicas. Por outro lado, é dever do farmacêutico orientar corretamente os pacientes que fazem uso destas drogas para que os mesmos não saiam prejudicados com os seus efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

ALVES, Crésio; ROBAZZI, Teresa Cristina Vicente; MENDONÇA, Milena. Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 84, n. 3, June 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-7552008000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 03 Jan. 2013.

ANTI, Sônia Maria Alvarenga; GIORGI, Rina Dalva Neubarth; CHAHADE, Wiliam Habib. Einstein, Antiinflamatórios hormonais: Glicocorticoides, n. 6, 2008. Disponível em <http://www.gruponitro.com.br/profi/conhecimentos_arq/artigos/antiinflamatorios/antiinflamatorios%20hormonais%20e%20n%20hormonais.pdf>. Acesso em 06 Jan. 2013.

ANTONINI, Sonir R.. Avanços e desafios na compreensão da etiopatogênese da síndrome de Cushing associada a receptores "ilícitos". **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 9, Dec. 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000900001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 Jan. 2013.

ANTONOW, Danielle R.A.; MONTEIRO, Greice A.; ARAUJO, Maria do Carmo dos Santos. Glicocorticoides: uma meta-análise. **Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 8, n. 1, 2007. Disponível em <<http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2007/meta.pdf>>. Acesso em 03 Jan. 2013.

_____, GLICOCORTICOIDES: UMA META-ANÁLISE1. **Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 8, n. 1, 2007. Disponível em: <<http://sites.unifra.br/Portals/36/CSAUDE/2007/meta.pdf>>. Acesso em 25 Jan. 2013.

BARBOSA, Daniella; ZÂNGARO, Renato; RIBEIRO, Wellington. Estudo do efeito do laser de baixa potência (HeNe) no processo inflamatório agudo em relação aos níveis plasmáticos de corticosterona, em ratos Wistar. São Paulo, Univap, 2004. Disponível em: <<http://biblioteca.univap.br/dados/000000/000000B6.pdf>>. Acesso em: 04 jan. 2013.

BARONE, Bianca; WARSZAWSKI, Leila; CALDAS, Dayse. Síndrome de Cushing: um eterno desafio diagnóstico. **Instituto Estadual de Endocrinologia e Metabologia Luiz Capriglione (IEDE)**, Rio de Janeiro, v. 68, n. 4, Ago. 2007. Disponível em <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4603>. Acesso em 03 Jan. 2013.

CABRAL, M.A. **Anotações em farmacologia e farmácia clínica**. [S.l.: s.n.]: [2000?]. Disponível em: <http://farmacolog.dominiotemporario.com/doc/cap_3_-_AINES.pdf>. Acesso em: 04 jan. 2013.

CAMPAGNOLO, Andrea Maria et al. Injeção de corticosteróide em patologias vocais inflamatórias crônicas, revisão da literatura. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 74, n. 6, Dec. 2008. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000600017&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 Feb. 2013.

DAMIANI, Durval; SETIAN, Nuvarte. Corticosteróides - conceitos básicos e aplicações clínicas. **Pediatr. (S. Paulo)**, v. 6, n. 3, Jul. 1984. Disponível em: <<http://pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/874.pdf>>. Acesso em 20 Jan. 2013.

FAICAL, S.; UEHARA, M.H. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 44, n. 1, Mar. 1998. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42301998000100014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 Jan. 2013.

FARIA, Cláudia D.C.; LONGUI, Carlos Alberto. Aspectos moleculares da sensibilidade aos glicocorticóides. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 50, n. 6, Dec. 2006. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000600003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 Jan. 2013.

FERNANDES-ROSA, Fábio L.; ANTONINI, Sonir R.R. Resistência aos mineralocorticóides: pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 3, Apr. 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000300004&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 Jan. 2013.

GUYTON, Arthur C. **Fisiologia Médica**. 11. ed. São Paulo: Elsevier Editora LTDA, 2006.

HANG, H. P.. **Farmacologia**. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA, 2004.

_____, **Farmacologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora LTDA, 2007.

LIBERMAN, Bernardo. Papel da terapia medicamentosa na síndrome de Cushing. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 47, n. 4, Aug. 2003. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000400010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 03 Jan. 2013.

LINDINO, Cleber Antonio et al . Estudo de estabilidade do fosfato dissódico de prednisolona em condições de estresse oxidativo e térmico, em formulação oral. **Eclet. Quím.**, São Paulo, v. 35, n. 4, 2010. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-46702010000400001&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 06 Jan. 2013.

LONGUI, Carlos Alberto. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 83, n. 5, Nov. 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000500007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 06 Jan. 2013.

MARÓSTICA, Elisabeth. Farmacologia dos Glicocorticoides. **Universidade Federal Fluminense**. Disponível em: <<http://www.uff.br/farmacobiomed/glicocorticoides.pdf>>. Acesso em: 10 Feb. 2013.

OLIVEIRA, Edilberto Antonio Souza; Fármacos agonistas adrenérgicos: fármacos que atuam sobre o sistema respiratório; [S.l.: s.n.]; 2009. Disponível em: <<http://www.easo.com.br/Downloads/Farmacos%20Agonistas%20Adrenergicos%20e%20Ap%20Respiratorio.pdf>>. Acesso em: 04 jan. 2013.

PAULI, J. Rodrigo et al . Glicocorticoides e síndrome metabólica: aspectos favoráveis do exercício físico nesta patofisiologia. **Rev. Port. Cien. Desp.**, Porto, v. 6, n. 2, maio 2006. Disponível em <http://www.scielo.gpeari.mctes.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1645-05232006000200010&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 04 jan. 2013.

ROMANHOLI, Daniella J.P.C.; SALGADO, Luiz Roberto. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticoides. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 8, Nov. 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000800014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 03 Jan. 2013.

SILVA, Bárbara C. Carvalho et al . Doença de cushing subclínica: relato de três casos e revisão da literatura. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 4, June 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000400018&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 02 Jan. 2013.

VILAR, Lucio et al . Síndrome de cushing endógena: características clínico-laboratoriais em 73 casos. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 51, n. 4, June 2007. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302007000400010&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 17 Abr. 2013.