



## **ENDOCRINOLOGIA E SUAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS, SÍNDROME DE CUSHING IATROGÊNICA REVISÃO DE LITERATURA**

*Vinícius Leon Lyra de Menezes, Kevillyn Maria Nava Flores, Marcos Levis, Emanuela Rosa de Oliveira, Lilian Fonseca Clementele, Ana Clara Ermita Soley, Aline Rodrigues, Carlos Roberto Sales, Rafael Tavares Novaes, Stéfany Marcelli Coradi de Oliveira, Priscilla Mayara Alves Fernandes, Pedro Keemper Rocha Alpino, Luana Fornetti Castilho Cazani*

### **REVISÃO DE LITERATURA**

#### **RESUMO**

Os corticoides exógenos, também conhecidos como GC, foram inseridos na prática médica por imitarem a ação natural do cortisol, principal corticoide do corpo. Embora sejam amplamente utilizados devido aos seus benefícios, não exigem receita médica para a compra e podem ser usados por longos períodos sem consciência dos potenciais riscos à saúde pelos pacientes. O uso indiscriminado de corticoides exógenos pode resultar em uma variedade extensa de efeitos colaterais, que vão desde problemas estéticos até complicações graves. Uma condição preocupante provocada pelo uso excessivo ou prolongado de corticoides é a Síndrome de Cushing Iatrogênica (SCI), sendo a ingestão de prednisona a causa mais comum, comumente utilizada no tratamento de doenças não relacionadas às glândulas endócrinas. Os corticoides atuam inibindo a liberação de ACTH pela hipófise e hipotálamo, resultando na supressão da função adrenal por meio de feedback negativo. Além disso, eles impactam significativamente no metabolismo do osso, interferindo na absorção e excreção de cálcio pelo rim, afetando também o funcionamento de outros sistemas do corpo, como o controle do humor, resposta imune e metabolismo de nutrientes. O diagnóstico da SCI é baseado em achados clínicos e sintomas, sendo raramente confirmado por testes bioquímicos. O tratamento da SCI visa reduzir a exposição aos corticoides e adotar medidas para minimizar seus efeitos adversos. Este estudo tem como objetivo explorar aspectos fisiopatológicos, clínicos e laboratoriais da SCI, assim como discutir estratégias farmacológicas e não farmacológicas para o seu manejo.

**Palavras-chave:** Iatrogênica; glicocorticoides; Clínica, Endocrinologia.

## **ENDOCRINOLOGY AND ITS CLINICAL MANIFESTATIONS, IATROGENIC CUSHING SYNDROME LITERATURE REVIEW**

### **SUMMARY**

Exogenous corticosteroids, also known as GC, were introduced into medical practice because they imitate the natural action of cortisol, the body's main corticosteroid. Although they are widely used due to their benefits, they do not require a prescription to purchase and can be used for long periods without patients being aware of the potential health risks. The indiscriminate use of exogenous corticosteroids can result in a wide variety of side effects, ranging from aesthetic problems to serious complications. A worrying condition caused by excessive or prolonged use of corticosteroids is Iatrogenic Cushing's Syndrome (ICS), with prednisone ingestion being the most common cause, commonly used in the treatment of diseases unrelated to the endocrine glands. Corticosteroids act by inhibiting the release of ACTH by the pituitary and hypothalamus, resulting in the suppression of adrenal function through negative feedback. Furthermore, they significantly impact bone metabolism, interfering with the absorption and excretion of calcium by the kidney, also affecting the functioning of other body systems, such as mood control, immune response and nutrient metabolism. The diagnosis of ICS is based on clinical findings and symptoms, and is rarely confirmed by biochemical tests. ICS treatment aims to reduce exposure to corticosteroids and adopt measures to minimize their adverse effects. This study aims to explore pathophysiological, clinical and laboratory aspects of ICS, as well as discuss pharmacological and non-pharmacological strategies for its management.

**Keywords:** Iatrogenic; glucocorticoids; Clinic, Endocrinology.

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 26 de Janeiro e publicado em 16 de Março de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n3p1456-1474>

**Autor correspondente:** Ana Carolina Campos Moraes Guimarães - [anacmguimaraes@hotmail.com](mailto:anacmguimaraes@hotmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## • Introdução

Os corticoides foram introduzidos na prática médica em meados dos anos 50 para o tratamento da artrite reumatoide, sendo utilizados a seguir em diversas especialidades médicas como a dermatologia, a endocrinologia, a oncologia, a alergia e a oftalmologia.<sup>1</sup> Os hormônios são sintetizados pelas glândulas suprarrenais, elementos essenciais do sistema endócrino que desempenham um papel importante na regulação da homeostase. Eles são responsáveis por regular a resposta adaptativa do corpo ao estresse, além de atuarem no equilíbrio dos níveis de água, potássio e sódio no organismo, bem como no controle da pressão arterial.

As suprarrenais são constituídas por dois compartimentos diferentes: o córtex e a medula. O córtex sintetiza os hormônios esteroides, representados pelos glicocorticoides (GC), mineralocorticoides e androgênios (cortisol, aldosterona e deidroepiandrosterona [DHEA]), em resposta à estimulação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) ou da angiotensina II. A medula sintetiza as catecolaminas (epinefrina e norepinefrina) em resposta à estimulação simpática (simpaticoadrenal) direta.<sup>2,3</sup>

Os glicocorticoides exógenos foram incorporados na medicina por imitar o efeito natural do cortisol. Alterações na composição dos glicocorticoides resultaram na criação de compostos sintéticos mais potentes devido a uma maior afinidade com os receptores específicos e ao aumento da eliminação do sangue, ampliando sua distribuição nos tecidos.<sup>4</sup>

Devido à sua eficiência em diversos contextos, os GC se tornaram substâncias muito utilizadas, sendo atualmente prescritos no tratamento de doenças inflamatórias, imunológicas e em alguns tipos de câncer.<sup>5</sup> Somado aos seus benefícios, os GC exógenos têm seu uso e venda permitidos sem a necessidade de retenção de receita médica. No entanto, várias morbidades que respondem aos GC fazem com que os pacientes os utilizem por longos períodos, sem terem a menor noção dos riscos para a saúde.<sup>6</sup>

Mesmo com grandes benefícios, o uso indiscriminado de GC pode acarretar uma ampla gama de efeitos adversos, alguns com impacto estético

desfavorável e outros mais sérios. Em doses altas e, sobretudo, em tratamentos de longa duração, esses medicamentos podem causar uma variedade de sintomas que vão desde a síndrome de Cushing - com aumento de peso central, acúmulo de gordura no rosto, pescoço e região supraclavicular, atrofia e fraqueza muscular, estrias violáceas no abdômen e costas, fragilidade capilar, entre outros - até a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.<sup>7</sup>

Existem dois tipos de síndrome de Cushing: endógena, caracterizada pela produção excessiva de cortisol no organismo, que por sua vez pode ser ACTH dependente ou independente, e exógena, causada pela ingestão excessiva de GC – também conhecida como Cushing iatrogênico.<sup>8</sup>

A Doença de Cushing (DC) é o nome dado ao hipercortisolismo endógeno causado pela elevada secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por lesão hipofisária.<sup>9</sup> O tumor produtor de ACTH presente na DC não se sensibiliza aos feedbacks que ocorreriam no funcionamento normal, o que torna o sistema não mais autorregulável, em consequência disso, os níveis de glicocorticoides ficam aumentados, gerando o hipercortisolismo.<sup>1,11</sup>

Síndrome de Cushing Iatrogênica (SCI) ocorre por uma desordem provocada pelo uso excessivo ou prolongado de corticosteroides. A causa mais comum da SCI é a ingestão de prednisona, geralmente para o tratamento de uma doença não endócrina. No entanto, a síndrome também pode ser causada por outros glicocorticóides orais, injetáveis, tópicos e inalados e por acetato de megestrol ou medroxiprogesterona em altas doses, progestágenos com alguma atividade glicocorticóide intrínseca. Essa síndrome também pode ser causada pelo uso de cremes contendo glicocorticoides ou preparações à base de ervas. Os GC exógenos inibem a secreção de CRH e ACTH, causando atrofia adrenocortical bilateral.<sup>12</sup> Devido ao mecanismo de feedback negativo no eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal, as concentrações plasmáticas de ACTH, cortisol sérico e salivar e excreção urinária de cortisol (a menos que o cortisol seja o esteroide administrado) são todas baixas.<sup>13</sup>

O diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing (SC) tem-se constituído em importante desafio à prática endocrinológica, mesmo empregando-se os mais avançados métodos laboratoriais e/ou de imagem. Tratando-se de entidade rara (2-5 novos casos por milhão de habitantes/ano), seu diagnóstico diferencial envolve situações clínicas comuns como obesidade, diabetes melito, hipertensão arterial, hirsutismo, irregularidade menstrual. Além disso, o uso de GC, incluindo preparações tópicas, colírios e gotas nasais é frequentemente omitido pelos pacientes.<sup>14</sup>

A hipótese clínica de síndrome de Cushing provocada por medicamentos obriga a eliminar a possibilidade de excesso de cortisol proveniente de fontes externas. Embora o diagnóstico dessa condição seja baseado em sintomas clínicos, é essencial realizar exames laboratoriais para reduzir os possíveis impactos da doença. Entre as complicações que podem ser identificadas nos exames estão osteoporose, fraqueza muscular, ganho de peso, aumento da glicose no sangue, menstruação irregular e risco de coágulos nos vasos sanguíneos.

Nesse estudo será apresentada a SCI, agravo de suma importância entre as doenças endócrinas e certamente uma das mais desafiadoras para os médicos devido às dificuldades inerentes ao seu manejo. Quando há atraso no diagnóstico e tratamento, a morbimortalidade relacionada a essa doença aumenta. Com base nisso, pretende-se realizar uma pesquisa bibliográfica para abordar a frequência, estatísticas, contextos mais comuns, formas de prevenção ou diminuição dos riscos, usos e possíveis problemas advindos do uso prolongado de corticosteroides, assim como os aspectos clínicos e informações demográficas de indivíduos com SCI e, por último, as melhores práticas terapêuticas a serem adotadas.<sup>17,18</sup>

#### • **Metodologia**

O presente trabalho trata-se de uma revisão integrativa da literatura, que teve como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre o tema de maneira sistemática, ordenada e abrangente.

O estudo tem caráter essencialmente qualitativo, com ênfase na observação e pesquisa documental, ao mesmo tempo em que privilegia a comparação e análise crítica de todo o material levantado.

O levantamento bibliográfico foi realizado no período de fevereiro de 2019 a junho de 2021 por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library (SciELO), PubMed, UpToDate® e publicações disponíveis na Biblioteca “Professor Gaio”, do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN). Foram utilizados os seguintes descritores: Cushing Syndrome/chemically induced (PubMed e UpToDate®) e Síndrome de Cushingiatrogênico (SciELO). Os critérios de inclusão foram artigos publicados entre os anos de 2011-2020 em periódicos disponíveis nas plataformas científicas e que apresentavam título e resumo coerentes com o tema pesquisado, nos idiomas português e inglês, em seres humanos. Os critérios de exclusão foram manuscritos publicados anteriormente ao ano de 2011 ou que não apresentavam título e resumo compatíveis com os objetivos do trabalho, em idiomas diferentes do inglês e português, ou que foram realizados em animais. Foram selecionados 32 manuscritos de um total de 129 filtrados nas plataformas utilizadas.

- **Resultado e Discussão**
- **Fisiopatologia**

Com o uso dos GC sintéticos exógenos de maneira empírica e inapropriada por longos períodos e altas doses (doses diárias excedendo 7,5 mg de prednisona, 30 mg de hidrocortisona ou 0,75 mg de dexametasona) sem que a eficácia clínica ou o mecanismo de ação sejam rigorosamente estabelecidos, o cortisol em excesso no organismo causa a interrupção do eixo hipotálamo- hipófise-adrenal.<sup>6,22</sup> Os glicocorticoides agem sobre o hipotálamo e hipófise anterior inibindo a liberação de ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) levando a uma inibição da função adrenal, em um processo conhecido como *feedback* ou retroalimentação negativa.<sup>19,20</sup>

Além disso, o cortisol altera de forma importante o metabolismo ósseo e altas concentrações circulantes estão associadas à osteoporose. O cortisol aumenta a reabsorção óssea por meio da redução da expressão da família de fatores de transcrição NF-κB que estimula a formação de osteoclastos e reabsorção pelos mesmos, e também através da elevação do RNA da

colagenase (enzima que contribui para destruição da matriz orgânico do osso).<sup>31</sup> Este hormônio também impede a mineralização óssea, reduzindo a produção de colágeno e a transformação de células precursoras em osteoblastos plenamente desenvolvidos, aumentando também a taxa de morte celular programada de osteoblastos e osteócitos. O cortisol também prejudica a absorção de cálcio no sistema digestivo, pois se opõe à ação da 1,25-(OH)-vitamina D, além de inibir a produção desse hormônio.<sup>31</sup> O colágeno suprimido acarreta o afinamento da pele e das paredes dos capilares, o que leva à fragilidade capilar e hemorragia intracutânea, justificando o aparecimento de estrias cutâneas arroxeadas na pele.<sup>31</sup>

Os glicocorticoides em excesso no organismo também causam problemas no funcionamento dos demais sistemas do organismo, interferindo no controle do humor, na resposta imunológica e no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.<sup>21</sup> Quanto às proteínas, o cortisol tem o efeito de facilitar a utilização de proteínas musculares para a produção de glicose, acelerando a quebra de proteínas e inibindo a formação de novas proteínas. Quando agindo de maneira excessivamente catabólica e antianabólica de forma prolongada, os depósitos de proteínas no corpo podem ser esgotados. Isso é responsável pela diminuição da massa muscular nos membros e pela fraqueza consequente observada em pacientes com essa síndrome.<sup>31</sup>

Em relação aos lipídios, os GC estão associados à obesidade centrípeta, que é um achado muito característico. Demonstrou-se que o cortisol eleva o apetite e, como consequência, aumenta as calorias consumidas por meio da indução da síntese de neuropeptídeo Y (NPY) e receptores de NPY no hipotálamo, além da supressão de liberação do CRH.<sup>31</sup> Também aumenta a diferenciação de pré-adipócitos a adipócitos e estimula a lipogênese ao elevar a atividade da lipase lipoproteica do adipócito e da glicose-6-fosfato desidrogenase, com intensidades variadas em diferentes regiões do corpo.<sup>31</sup> O excesso do cortisol circulante resulta em obesidade com distribuição específica de gordura em abdome, em tronco e em face, e poupa as extremidades.

Quanto aos carboidratos, o excesso de cortisol pode levar a um metabolismo anormal ou até mesmo diabetes, opondo-se às ações da

insulina. Isso ocorre ao inibir a absorção de glicose nos músculos e nos tecidos adiposos, e revertendo a supressão, pela insulina, da produção de glicose no fígado.<sup>31</sup>

Os inúmeros efeitos dos glicocorticoides nas respostas inflamatórias e imunológicas acontecem porque o cortisol inibe a reação local imediata a uma lesão e a resposta inflamatória crônica à lesão e suprime extensamente as respostas do sistema imune a substâncias estranhas, levando ao adocimento e desenvolvimento de certos agravos mais facilmente. Dessa maneira, concentrações elevadas de cortisol associadas à excessiva exposição tecidual podem causar, cronicamente, inúmeras anormalidades clínicas que constituem a SCI.

- **Manifestações Clínicas**

O quadro clínico dependerá da potência do corticoide utilizado, da via de administração, tanto oral quanto parenteral, e de sua duração. As dosagens devem ser individualizadas com base na farmacocinética das diferentes preparações, na condição subjacente a ser tratada, nas potenciais interações medicamentosas com agentes não esteroides administrados concomitantemente e na resposta do paciente ao tratamento.

Os sintomas podem ser diversas: gordura acumulada em áreas específicas, perda de massa muscular, marcas na pele na região do abdômen e costas, problemas menstruais, mudanças no sistema cardiovascular e metabolismo, transtornos psicológicos, doenças de pele, problemas no sistema digestivo, enfraquecimento do sistema imunológico e enfraquecimento dos ossos.<sup>23</sup>

O hipercortisolismo se manifesta de forma diferente em homens e mulheres. Assim, os homens apresentam diminuição da libido e disfunção erétil, enquanto as mulheres apresentam períodos menstruais irregulares.<sup>24</sup> Hirsutismo e alopecia ocorrem em certa porcentagem de mulheres devido ao aumento concomitante dos andrógenos circulantes, secretados diretamente pelas glândulas suprarrenais, ou como consequência da síndrome dos ovários policísticos. A infertilidade é comum em homens e mulheres.<sup>23,24</sup>



Efeitos catabólicos refletindo hipercortisolismo sustentado como hematomas, miopatia, atrofia cutânea e estrias cutâneas são sinais com maior especificidade que orientam a suspeitadiagnóstica de síndrome de Cushing. A história de ganho de peso recente, alterações na tolerância a carboidratos e/ou hipertensão resistente ao tratamento em jovens também devem levantar suspeita sobre a possibilidade de diagnóstico dessa doença.<sup>25</sup>

O achado mais marcante entre as complicações foi a alta presença de obesidade. Isso coincide com a literatura onde a obesidade central é a manifestação mais comum e muitas vezes é o sinal inicial nos pacientes.<sup>26,27</sup> Além disso, é comum encontrar face de "lua cheia", acúmulo de gordura na região cervicodorsal e supraclavicular. Esse fenômeno se deve ao fato de os glicocorticóides facilitarem e produzirem efeitos lipolíticos, com aumento dos ácidos graxos que circulam livremente no plasma. Atualmente, sabe-se que os corticosteroides promovem diretamente o crescimento de adipócitos na região do tronco.<sup>23,25</sup> Na pele, a atrofia cutânea é comum devido à perda de gordura subcutânea e adelgaçamento do estrato córneo. Distúrbios de cicatrização e fragilidade capilar levando a equimoses comumente ocorrem com trauma mínimo. Porém, o sinal mais característico é o aparecimento de estrias purpúricas.<sup>28</sup> Além das manifestações já citadas, a ocorrência de celulite se deve à diminuição do estado imunológico, atrofia dérmica e predisposição à superinfecção.<sup>26</sup>

A hiperglicemia induzida por corticosteroides é um problema pouco reconhecido na prática médica cotidiana, pois além de subdiagnosticada é subestimada. A hiperglicemia secundária pode causar internações hospitalares prolongadas, readmissões, predisposição a infecções, hiperglicemia assintomática levando a condições graves, como estado hiperosmolar não cetótico ou cetoacidose diabética.<sup>28,29</sup>

A osteoporose é uma doença de alta prevalência no mundo e uma das causas mais importantes de sua forma secundária é o uso de glicocorticoides, uma vez que aproximadamente 0,5% da população mundial é usuária crônica desses medicamentos.<sup>23</sup> A osteoporose induzida por glicocorticóides ocorre em duas fases: uma fase rápida e inicial na qual a

densidade mineral óssea é reduzida, possivelmente como resultado da reabsorção óssea, e uma fase mais lenta e progressiva na qual a densidade mineral óssea diminui devido à formação óssea alterada. O impacto clínico desta doença se deve à alta prevalência de fraturas osteoporóticas com piora na qualidade de vida.<sup>27,29</sup>

E, por fim, relatos mencionam que manifestações psiquiátricas como depressão e ansiedade estão presentes em 85% dos pacientes com Síndrome de Cushing.<sup>30</sup>

- **Diagnóstico e Avaliação Laboratorial**

O diagnóstico da síndrome de Cushing iatrogênica (SCI) é sugerido por alguns achados, entre sinais e sintomas, porém nenhum deles é patognomônico e muitos são inespecíficos (por exemplo, obesidade centrípeta, hipertensão, irregularidade menstrual, intolerância à glicose, estrias violáceas e osteoporose), além do relato de uso crônico, prescrito ou não de corticoides sintéticos. Mesmo assim, o diagnóstico em sua grande maioria é apenas clínico e não é necessária a confirmação por testes bioquímicos.<sup>14,23</sup>

Apesar do diagnóstico da síndrome de Cushing exógena ser clínico, a avaliação laboratorial tem como objetivo minimizar os riscos que a doença pode trazer. Dentre as consequências geradas, laboratorialmente podem ser avaliados osteoporose, fraqueza muscular, obesidade, hiperglicemia, irregularidade menstrual e tromboembolismo venoso.<sup>1,2</sup> No manejo da osteoporose, preconiza-se a medida da densidade mineral óssea (BMD) (absorciometria de raio-x de dupla energia [DXA]) do quadril e da coluna em adultos  $\geq 40$  anos de idade tomando qualquer dose de glicocorticoide com duração prevista de  $\geq 3$  meses. Para adultos  $< 40$  anos, normalmente a DMO é aferida se eles estiverem tomando altas doses (prednisona  $\geq 20$  mg por dia ou seu equivalente por mais de um mês) ou se anteciparmos uma terapia de longa duração (por exemplo, como para algumas doenças inflamatórias). Para pacientes que não têm osteoporose na DMO basal ou história de fratura, a dosagem de 25-hidroxivitamina D sérica está indicada.<sup>34,35</sup>

Em relação à fraqueza muscular, deve-se solicitar a dosagem de potássio sérico. A hipocalemia devido à redução da conversão renal de cortisol em cortisona pela 11-beta hidroxisteroide desidrogenase tipo II, permitindo que o cortisol exerça efeitos mineralocorticóides, pode acentuar a fraqueza em pacientes com hipercortisolismo grave. Não há teste diagnóstico definitivo para miopatia glicocorticoide. As enzimas musculares são normais; eletromiografia (EMG) geralmente é normal, mas pode mostrar potenciais de unidade motora de baixa amplitude e a biópsia muscular revela atrofia inespecífica das fibras do tipo IIb, sem sinais de necrose ou inflamação.<sup>36</sup>

Quanto à obesidade, pacientes com síndrome de Cushing têm concentrações séricas de leptina mais altas do que indivíduos obesos com índice de massa corporal (IMC) semelhante. A secreção de leptina não responde às mudanças nas concentrações plasmáticas de ACTH ou cortisol sérico, mas parece variar de acordo com as mudanças na massa gorda e resistência periférica à insulina (e, portanto, concentrações séricas de insulina), como acontece em outros indivíduos obesos. Além disso, a causa da gordura abdominal pode ser causada pela regulação negativa induzida pelo cortisol da proteína quinase ativada por monofosfato de adenosina (AMPK), que regula o metabolismo de lipídios e carboidratos.<sup>37,38</sup> A fim de avaliar a hiperglicemia, solicita-se glicemia em jejum. Os corticoides sistêmicos levam a um aumento na glicose no sangue, geralmente de forma leve e dependente da dose, além de provocarem um aumento maior nos níveis de glicose após as refeições em pacientes sem histórico de diabetes. A resistência à insulina periférica causada pela obesidade e a estimulação da gliconeogênese pelo cortisol são os principais responsáveis pela intolerância à glicose, no entanto, a supressão direta da liberação de insulina também pode ter um papel nesse processo.<sup>39</sup>

A irregularidade menstrual se correlacionou com o aumento do cortisol sérico e diminuição das concentrações séricas de estradiol. A atenuação da secreção pulsátil de LH, indicando deficiência de gonadotrofina na maioria das mulheres com SC, deve-se principalmente a alterações nos níveis de cortisol sérico. Em outras palavras, como os níveis do hormônio luteinizante e do hormônio estimulador do folículo (FSH) são baixos, as irregularidades

menstruais parecem ser devidas à supressão da secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pela hipercortisolemia.<sup>40</sup>

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) é possivelmente devido a aumentos induzidos por glicocorticóides nas concentrações plasmáticas de fatores de coagulação, especialmente fator VIII e complexo de fator de von Willebrand, e diminuições na atividade fibrinolítica. Concentrações séricas elevadas de homocisteína, que parecem estar associadas a um risco aumentado de doença cardiovascular e trombose venosa, foram relatadas em pacientes com síndrome de Cushing.<sup>41</sup>

Por fim, pacientes com concentrações de cortisol sérico acima de 40 mcg/dL (1100 nmol/L), excreção de cortisol urinário maior que 2000 mcg/dia (5500 nmol/L), ou excreção urinária de 17-hidroxicorticosteroide (17-OHCS) maior que 35 mg/g de creatinina (96 micromoles/g de creatinina) são prováveis de ter infecções graves.<sup>42</sup>

- **Manejo**

O tratamento da síndrome de Cushing devido à terapia exógena é interromper o uso de glicocorticóide. A maioria dos pacientes que tomaram glicocorticóide suficiente por um período longo o suficiente para causar a síndrome de Cushing terá um período de insuficiência adrenal hipotálamo-hipofisária quando a droga for descontinuada. Portanto, a retirada gradual é necessária.<sup>17,18</sup>

A terapia com glicocorticóides de curto prazo (até três semanas), mesmo se em uma dosagem alta, pode simplesmente ser interrompida e não precisa ser reduzida gradualmente.<sup>43,45</sup>

O objetivo da redução gradual é usar uma taxa de mudança que evitará tanto a atividade recorrente da doença subjacente quanto os sintomas de deficiência de cortisol devido à supressão persistente do eixo HHA. Geralmente procede-se a um decréscimo relativamente estável de 10 a 20 por cento da dose, acomodando a conveniência e a resposta individual do paciente. A dose é diminuída por: 5 a 10 mg/dia a cada uma a duas semanas a partir de uma dose inicial acima de 40 mg de prednisona ou equivalente por dia; 5 mg/dia a cada uma a duas semanas com doses de prednisona entre 40

e 20 mg/dia; 2,5 mg/dia a cada duas a três semanas com doses de prednisona entre 20 e 10 mg/dia; 1 mg/dia a cada duas a quatro semanas com doses de prednisona entre 10 e 5 mg/dia; 0,5 mg/dia a cada duas a quatro semanas com doses de prednisona de 5 mg/dia para baixo. Isso pode ser alcançado alternando-se as doses diárias, por exemplo, 5 mg no primeiro dia e 4 mg no segundo dia.

Além de minimizar a exposição aos glicocorticoides, certas medidas podem amenizar seus efeitos colaterais indesejáveis como: programas de exercícios para reduzir o risco de miopatia e osteoporose, aporte de cálcio e vitamina D, uso de bisfosfonatos e, em mulheres na pós-menopausa, terapia com estrogênio a fim de minimizar a perda mineral óssea vertebral lombar induzida por glicocorticoides, mas nenhum desses tratamentos parece prevenir fraturas do colo femoral ou rádio distal.<sup>43,44,,45</sup>

Na intenção de reduzir a diminuição da densidade óssea, é essencial seguir determinadas diretrizes gerais em todos os pacientes que utilizam qualquer quantidade de corticosteroides por um período de 3 meses ou mais. A quantidade e o tempo de uso dos corticosteroides devem ser os menores possíveis. É recomendado priorizar a terapia tópica, em vez de corticosteroides administrados por via oral ou parenteral. Além disso, os pacientes devem praticar exercícios com pesos para evitar a perda óssea e a diminuição da massa muscular. Recomenda-se também que o paciente evite o tabagismo e o consumo excessivo de álcool, adotando medidas preventivas contra quedas. E, por fim, orienta-se que todos os pacientes que tomam glicocorticoides mantenham uma ingestãototal de cálcio de 1000 a 1200 mg/dia e ingestão de vitamina D de 600 a 800 unidades internacionais/dia por meio de dieta e/ou suplementos.<sup>43,45</sup>

Para terapia farmacológica em homens a partir de 50 anos de idade com risco moderado a alto de fratura, e mulheres na pós-menopausa, prefere os bifosfonatos como terapia de primeira linha. Utiliza-se alendronato ou risedronato a partir de ensaios clínicos que demonstraram eficácia em homens e mulheres com osteoporose induzida por glicocorticóides.<sup>44,45,46</sup>

Mulheres que estão na fase pré-menopausa e ainda têm chances de engravidar, e que estão fazendo uso de glicocorticoides e apresentam deficiência hormonal, devem considerar a reposição de

estrogênio/progesterona. Por outro lado, aquelas com histórico de fraturas ou perda óssea acelerada e que não necessitam de reposição hormonal devido à função ovariana normal, podem optar pelo uso de bifosfonatos. A alternativa viável para essas mulheres, desde que suas epífises estejam completamente fundidas.<sup>44,46</sup>

#### • **Conclusão**

Existe uma escassez de artigos que falam somente sobre a SCI, apesar de ser o tipo de maior prevalência entre as SC. A maioria das publicações discorrem sobre os outros tipos da Síndrome e, apesar de alguns achados serem compartilhados, indicam a pertinência dessa revisão.

Outro fator é sobre os glicocorticoides terem grande importância no dia a dia do médico em várias doenças, porém são inúmeros os efeitos colaterais durante a utilização e após a sua retirada. Faz-se necessário uma avaliação da dosagem correta, tempo de duração do tratamento e desmame (redução gradual de dose) ao final da terapia. Assim, a orientação adequada ao paciente é de suma importância, com o intuito de amenizar possíveis efeitos adversos sem comprometer o resultado do tratamento para o qual foi instituído.

Nas pesquisas identificou-se que a causa mais comum da SCI é a ingestão de prednisona, normalmente para causa não endócrina, mas que outras formulações e vias de administração também podem estar relacionadas ao agravo.

A partir do estudo, conclui-se que os glicocorticoides em uso exacerbado ou não prescritos, aumentam os riscos de se adquirir fraturas ósseas, perda de massa muscular e fraqueza associada, obesidade em região abdominal, tronco e face, possível desenvolvimento de diabetes mellitus, distúrbios inflamatórios e imunológicos, além de causar alterações frequentes de humor. Todos estes achados, sendo eles isolados ou associados, causam prejuízos à saúde.

É possível reduzir muitos desses impactos adversos através da supervisão atenta do paciente e da adoção de medidas preventivas, como a escolha de medicamentos menos potentes e a administração da menor dose

eficaz necessária para tratar a doença de base. Portanto, é fundamental que os pacientes sejam educados sobre os possíveis efeitos colaterais decorrentes do uso de corticosteroides sistêmicos e recebam orientações sobre estratégias farmacológicas e mudanças no estilo de vida que podem auxiliar na diminuição do risco desses incidentes.

## **REFERÊNCIAS**

- Castro M, Moreira AC. Diagnóstico Laboratorial da Síndrome de Cushing. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. V.46 No.1, 2012.
- Findling, JW, Raff H. Diagnóstico da Doença Endócrina: Diferenciação da Síndrome de Cushing e do Pseudo-Cushing. V.176, No.5, 2017
- Vilar, L. Endocrinologia Clínica Editora: Guanabara Koogan; Edição: 6ª, Nova Edição (2 de setembro de 2016).
- Freire V, Bureau NJ. Injectable Corticosteroids: Take Precautions and Use Caution. Thieme Medical Publishers. V.33, No.5, 2016.
- Farage M, Costa MADL, Matos FGM. Um caso raro de síndrome de Cushing associada a ACTH-ectópico cíclico. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. V.56No.5, 2012
- Romanholl DJPC, Salgado JR. Estados de Cushing. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. V.51, No.8, 2011.
- Ministério da Saúde do Brasil. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção. [acesso em 23 mar 2019]. Disponível em <http://www.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>
- Rollin GAFS, Czepielewski MA. Síndrome de Cushing: É Possível Simplificar e Padronizar Sua Abordagem Diagnóstica? 2013
- Vilar L, Naves LA, Freitas MDA, Moura E, Canadas V, Leal E, Teixeira L, Gusmão A, Santos V, Campos R, Lima M, Paiva R, Albuquerque JL, Egito CS, Botelho CA, Lyra R, Azevedo MF, Casulari LA. Síndrome de Cushing Endógena: Características Clínico Laboratoriais em 73 Casos. V.51, No.4, 2011.
- Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome. StatPearls. Janeiro, 2019.
- Van den Berg G, Frölich M, Veldhuis JD, Roelfsema F. Amplificação combinada dos modos pulsátil e basal de adrenocorticotropina e secreção de cortisol em pacientes com doença de Cushing: evidência de diminuição da responsividade das glândulas adrenais. J Clin Endocrinol Metab 2011; 80: 3750.



- Chabre O. [Síndrome de Cushing: Fisiopatologia, etiologia e princípios da terapia]. *Presse Med* 2014; 43: 376.
- Quddusi S, Browne P, Toivola B, Hirsch IB. Síndrome de Cushing devido à administração sub-reptícia de glicocorticóides. *Arch Intern Med* 2012;.
- Findling JW, Raff H. Diagnóstico e diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 30: 729.
- Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. O diagnóstico da síndrome de Cushing: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012.
- Huizenga NA, Koper JW, de Lange P, Pols HA, Stolk RP, Grobbee DE, de Jong FH, Lamberts SW. Variabilidade interpessoal, mas estabilidade intrapessoal das concentrações basais de cortisol plasmático e sua relação com a sensibilidade de feedback do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal a uma dose baixa de dexametasona em indivíduos idosos. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;.
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Síndrome de Cushing. *Lancet* 2015; 386: 913.
- Sharma ST. Comitê científico adrenal da aace. Uma abordagem individualizada para a avaliação da síndrome de Cushing. *Endocr Pract* 2017; 23: 726.
- Damasceno SAN, Freitas EPP, Silva JM, Maria T, Orsini M, Bastos VHV. Síndrome de Cushing: Revisão Integrativa. *Revista De Saúde*, 10(2), 76-81, 2019.
- Nieman LK. Establishing the cause of Cushing's syndrome Uptodate, 2020. Chao LW et al. *Clínica Médica – Medicina USP/ HC-FMUSP*. Editora Manole.

Volume (5), 2011.

- Kasper L. *Manual de Medicina de Harrison*. McGraw Hill Brasil, 2017.
- Olivier C. *Syndromes de Cushing: physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques* Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy. Elsevier. França. Março, 2014.
- Frías A, Ortiz A, Soto M, Muñoz F, Chacón C. Síndrome de Cushing iatrogênica devido a corticosteróides inalados em um paciente com HIV. *Rev Med Chil*. 2016
- Álvarez-Rodríguez E, Fernández MA, Sastre ZC, Mínguez IG, Cardona CC, Arribas AJ, et al. Recomendações para o manejo do diabetes, suas complicações metabólicas agudase hiperglicemia relacionada aos corticosteróides nos serviços de emergência. *Emergências* 2016





- Alfonso OG, Biagetti B, Chacón AO. Doença de Salvador Rodríguez J. Cushing em 2012. *Endocrinol y Nutr.* 2014
- Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. Um guia prático para o monitoramento e tratamento das complicações da corticoterapia sistêmica. *Allergy, Asthma Clin Immunol.* 2013
- Casado-Verrier B, Sanz-Canalejas L, Gómez-Fernández C, Pagán B, López M, Casado- Jiménez M. Síndrome de Cushing iatrogênica devido a corticosteróides tópicos em dois adultos. *Med Cutan Ibero Lat Am.* 2012
- Dutta D, Shivaprasad K, Ghosh S, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Iatrogenic Cushing's Syndrome After Short-Term Intra-nasal Steroid Use. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012
- Urquiza AG, Arteaga CR. Diabetes and Corticosteroid-Induced Hyperglycemia. *Rev Med La Paz.* 2017
- Raff H, Sharma S, Nieman L. Base Fisiológica para a Etiologia, Diagnóstico e Tratamento de Distúrbios Adrenais: Síndrome de Cushing, Insuficiência Adrenal e Hiperplasia Adrenal Congênita. *Compr Physiol.* 2015
- Editora Sanar [ <https://www.sanarmed.com> ] Caso clínico: Medicina Molecular – Doença de Cushing. [acesso em 03 jun de 2021]. Disponível em <https://www.sanarmed.com/caso-clinico-de-medicina-molecular-doenca-de-cushing>
- Nieman LK, Lacroix A, Martin KA. Establishing the diagnosis of Cushing's syndrome. *UpToDate.* 2020
- Klose M, Lange M, Rasmussen AK, Skakkebaek NE, Hilsted L, Haug E, Andersen M, Feldt-Rasmussen U. Fatores que influenciam o teste de adenocorticotropina: papel dos ensaios contemporâneos de cortisol, composição corporal e agentes anticoncepcionais orais. *J Clin Endocrinol Metab* 2013.
- Adler RA, Rosen CJ. Glicocorticóides e osteoporose. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 641.
- Lukert BP, Raisz LG. Osteoporose induzida por glicocorticóides: patogênese e manejo. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352.
- Pecori Giralardi F, Pivonello R, Ambrogio AG, et al. O teste de estimulação do hormônio liberador de corticotropina com supressão de dexametasona e o teste de desmopressina para distinguir a síndrome de Cushing dos estados de pseudo-Cushing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 251.
- Bodelier AG, Groeneveld W., van der Linden AN, Haak HR. Lipomatose epidural sintomática na síndrome de Cushing ectópica. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 765.



- Kola B, Christ-Crain M, Lolli F, et al. Alterações na proteína quinase ativada por 5<sup>l</sup>- monofosfato de adenosina como mecanismo de obesidade visceral na síndrome de Cushing. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4969.
- Koh JM, Kim JY, Chung YE, et al. Excreção urinária de albumina aumentada na síndrome de Cushing: remissão após correção da hipercortisolemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 349.
- Bertagna C, Orth DN. Achados clínicos e laboratoriais e resultados da terapia em 58 pacientes com tumores adrenocorticais admitidos em um único centro médico (1951 a 1978). *Am J Med* 1981; 71: 855.
- Sjöberg HE, Blombäck M, Granberg PO. Complicações tromboembólicas, tratamento com heparina no aumento dos fatores de coagulação na síndrome de Cushing. *Acta MedScand* 1976; 199: 95.
- Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Os índices cortisolêmicos predizem infecções graves na síndrome de Cushing devido à produção ectópica de adrenocorticotropina. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:42.
- Hill MR, Szeffler SJ, Ball BD, et al. Monitoramento da terapia com glicocorticoides: uma abordagem farmacocinética. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 390.
- MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Redução dos níveis séricos de testosterona durante a terapia crônica com glicocorticoides. *Ann Intern Med* 1986; 104: 648.
- Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Stapleton JP. Terapia de testosterona em homens tratados com glicocorticoides. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1173.
- Crawford BA, Liu PY, Kean MT, et al. Ensaio randomizado controlado por placebo dosefeitos dos andrógenos nos músculos e ossos em homens que requerem tratamento sistêmico de longo prazo com glicocorticóides. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3167.