

EFEITOS HIPERGLICEMIANTES E DIABETOGENICOS DE CORTICOIDES ENDÓGENOS OU EXÓGENOS

Pedro Henrique Borges Sousa¹; Lucas Felix Marinho Neves²; Marina Amorim
Albuquerque³; Ezymar Gomes Cayana⁴.

*¹Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, e-mail:
henrique9pedro8bs@gmail.com; ²Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, e-mail:
lucas_marinho12@hotmail.com; ³Estudante de Medicina na Universidade Federal de Campina Grande, e-mail:
marina.aalbuquerque2@gmail.com; ⁴Prof. Dr. Do Curso de Medicina na Universidade Federal de Campina
grande, e-mail: egcayana.ufcg@gmail.com.*

Resumo

Este trabalho avaliou os efeitos hiperglicemiantes causados pelo aumento de corticoides, que pode ser resultante do uso de medicamentos ou de disfunções fisiológicas. Trata-se de uma revisão bibliográfica de artigos disponíveis na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scielo e Pubmed. No BVS e no Scielo, com o uso dos descritores “corticoides diabetes”, foram encontrados 187 e 70 resultados respectivamente, sendo todos a partir do ano de 2014, em português, inglês e espanhol, dos quais foram selecionados 6 e 1 artigos. No Pubmed, a partir dos descritores “diabetes hyperglycemia steroids”, foram obtidos 63 artigos disponíveis integralmente e gratuitamente e publicados nos últimos 5 anos, dos quais foram selecionados 3. Os dois estudos transversais, a análise de dados, os quatro estudos de coorte, o estudo cruzado e a metanálise analisados demonstraram que o tratamento prolongado e em altas doses de medicamentos corticoides induz a hiperglicemia anormal em pacientes diabéticos, necessitando de doses cada vez mais altas de insulina de correção. Os estudos também mostraram que esse efeito dos hormônios é ainda mais perigoso em pacientes com alergias, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica e inflamações do trato intestinal, os quais estão mais susceptíveis ao desenvolvimento de diabetes tipo 2 por esgotamento das células beta pancreáticas. Diante do exposto, fica evidente a importância de uma maior cautela na utilização de tais hormônios, tendo em vista que seu uso indiscriminado é prejudicial não só para o agravamento de diagnósticos, mas também para o aparecimento de novas enfermidades.

Palavras-chave:

Diabetes, corticoides, hiperglicemia.

Introdução

Glicocorticoides são hormônios produzidos pelo corpo (cortisol) e presentes em drogas que são indicadas por seus efeitos anti-inflamatórios. Essa mesma substância possui seus efeitos negativos quando em excesso, em especial na glicose sanguínea, o que pode ocorrer com o uso exógeno de corticoides ou na produção demasiada desse hormônio pelo corpo. No que se refere ao uso terapêutico, os corticoides têm sido empregados no tratamento de alergias (até em casos mais brandos), rinite, doenças autoimunes, após o transplante de órgãos, entre outros casos, isto porque reduz a inflamação e a resposta imune do corpo (que ocorre de forma exagerada ou inadequada nas doenças mencionadas). Quanto à produção demasiada desse hormônio no corpo, os glicocorticoides podem estar elevados no corpo humano de forma patológica, ocasionando a síndrome de cushing (que ocorre, por exemplo, na hiperplasia das adrenais ou com o aumento da liberação de ACTH pela hipófise anterior). Nesses dois casos de hipercortisolismo, a interferência na glicemia é uma questão séria para a condição do paciente.

Sabe-se que os glicocorticoides têm um efeito negativo ao diminuir a absorção de glicose por tecidos como o muscular e o adiposo e causar a resistência à insulina, o que pode resultar em uma hiperglicemia e até no desenvolvimento de um diabetes tipo II secundário a drogas devido à fadiga das células beta pancreáticas (há indícios que os glicocorticoides prejudicam a proliferação e funcionamento dessas células). Tendo isso em vista, já há uma preocupação em aplicar medicamentos antidiabéticos e até insulina em pacientes que fazem o uso prolongado do hormônio em hospitais. Para os pacientes diabéticos, o tratamento com corticoides torna-se ainda mais complicado, uma vez que há um prejuízo no controle da glicemia, mesmo com o aumento da insulina nutricional (insulina aplicada de acordo com a dieta para evitar hiperglicemia pós-prandial) e até a basal (caso o efeito do corticoide seja de maior duração). Outro grupo que merece atenção especial no tratamento com corticoides por causa dos efeitos hiperglicemiantes e diabetogênicos é o das gestantes (grupo de risco quanto ao controle da glicemia), que podem desenvolver o diabetes gestacional com o agravante do hormônio.

Diante disso, outra problemática a ser considerada com os efeitos diabetogênicos dos corticoides está na automedicação. Nesse caso, alguns indivíduos fazem o uso de medicamentos contendo essa substância de forma exagerada e sem controle, o que é comum nos pacientes com crises alérgicas e rinite, que, frequentemente, precisam dos corticoides para aliviar os sintomas da condição. Esse grupo de pacientes possui um risco maior de sofrer com hiperglicemias e até desenvolver diabetes tipo II, afinal, estão sob os efeitos desses medicamentos constantemente e sem a supervisão médica.

O objetivo dessa revisão literária é avaliar os efeitos hiperglicemiantes com o aumento de corticoides, o qual pode ser ocasionado pelo uso excessivo de medicamentos ou por disfunção fisiológica.

Metodologia

Trata-se de uma revisão da literatura de artigos disponíveis na Biblioteca Virtual da Saúde (BVS), Scielo e Pubmed. No BVS e no Scielo. Para as bibliotecas BVS e Scielo, foram usadas os descritores “corticoides diabetes” com os filtros de: disponível; nos idiomas de português, inglês e espanhol e sendo artigos a partir do ano de 2014. A partir disso, obteve-se 187 artigos na plataforma BVS e 70 na plataforma da Scielo, destes, selecionamos 6 do BVS depois da leitura de seus resumos por estarem de acordo com a temática que se desejava trabalhar e não estarem repetidos em outras plataformas e selecionamos um deles na Scielo por abordar de forma precisa a temática da revisão. Na plataforma do Pubmed, foram usados os descritores “diabetes corticoides hiperglicemia”, utilizando os filtros de artigos dos últimos 5 anos e que estavam disponíveis inteiramente e gratuitamente; com isso, foram obtidos 63 resultados, dos quais foram selecionados 3 depois da leitura de seus resumos, que estavam dentro do eixo temático e não haviam sido selecionados em outras plataformas.

Resultados e Discussão

Os efeitos colaterais do uso de glicocorticoides no tratamento de inflamações e doenças autoimunes são bem conhecidos, porém, ainda muito negligenciados. No que se refere ao aumento da glicemia durante a aplicação terapêutica, pode haver uma hiperglicemia anormal em pacientes diabéticos ou um efeito diabetogênico em pacientes sem história da patologia (o que pode culminar em um diabetes tipo II devido ao esgotamento das células beta pancreáticas). Nesse contexto, deve-se levar em consideração o tempo de aplicação dos corticoides e seu tipo (de ação prolongada ou

intermediária), a quantidade e o histórico do paciente (se há histórico de diabetes na família, se o paciente apresenta uma glicemia adequada e o seu estilo de vida).

Segundo os trabalhos abordados por uma metanálise, o risco relativo de hiperglicemia induzida depois do tratamento com corticoides é de 1,5 em pacientes sem diabetes, enquanto que em indivíduos diabéticos, esse valor vai para 2,10. Pela análise dos estudos em questão, a medida para o controle da glicemia desses pacientes é dependente do tipo de corticoide, o tempo de uso, a quantidade e a glicemia do paciente. Nos casos de glicocorticoides de ação intermediária, usados em um só turno, recomenda-se o uso de insulina de ação intermediária no pré-prandial. Caso esse corticoide seja usado mais de uma vez no dia, pode-se dividir a insulina em dois turnos (já que seus efeitos são de poucas horas). Nos casos de uso de glicocorticoides de ação prolongada, pode-se usar uma insulina com efeito de 24 horas. Entretanto, se a glicemia do paciente chegar a um nível mais grave, deve-se usar a insulina regular (de ação rápida e controlada).

Quanto ao aumento dos corticoides devido a uma patologia, a exemplo da síndrome de cushing, observando-se que o desenvolvimento de diabetes era bem maior nos pacientes com síndrome de cushing que possuíam um histórico de familiares diabéticos. Nesse estudo transversal retrospectivo, observou-se que 30,8% dos pacientes com a síndrome também possuíam diabetes e 18,5% apresentavam pré-diabetes. Além disso, mais pacientes podem desenvolver diabetes ao longo do tempo e aumentar essa estatística.

No entanto, alguns dos vieses que podem ser identificados nessas pesquisas são a não publicação de pesquisas que digam o oposto e a variação do valor tido como hiperglicêmico.

Um estudo de coorte retrospectivo realizado na Austrália buscou identificar, em pacientes com diabetes e com doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), o risco de complicações causadas pelo uso de corticosteroides. Dos 1077 pacientes, selecionados, observou-se que 724 (67,2%) fizeram uso de corticosteroides, o que foi associado com aumento de 94% do risco de hospitalizações por complicações da diabetes, tais como hiperglicemia e resistência à insulina. No entanto, esse risco só foi observado nos pacientes que utilizaram corticosteroides em doses diárias definidas maiores que 0,83. Apesar de apresentar limitações, como não incluir os pacientes que faziam uso dos agentes anticolinérgicos ipatrópio ou tiotrópio e nem aqueles com COPD pouco severa, pode-se concluir que, quando necessários, os corticosteroides devem ser usados na concentração mínima efetiva, sempre com a monitoração da eficácia

do tratamento e controle do nível de glicose no sangue, principalmente se tratando da população mais velha.

Além disso, outro estudo teve como tema a quantificação do verdadeiro risco do uso de corticosteroides por inalação em casos de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (COPD), se baseou em fazer uma ligação com os dados de pacientes com COPD e diabetes com dados de prescrição, hospitalização e mortalidade através de um número exclusivo do Índice de Saúde Comunitária (ISH). Uma análise dependente de tempo foi utilizada para comparar o tempo de exposição de pacientes que utilizam ou não corticosteroides por inalação para analisar a mudança de status desses pacientes no decorrer da utilização. Como resultado obteve-se 4305 indivíduos que foram elegíveis para a coorte do estudo, nas quais 3243 pessoas foram expostas ao uso dando um total de 17.229 anos de exposição e 1062 não foram expostos dando um total de 4508 anos. Houve 239 novos casos relatados e 265 casos de piora da diabetes existente. Para os resultados secundários, houve 550 internações por pneumonia, 288 hospitalizações por fratura e 505 admissões relacionadas à catarata. Mostrando, assim, a natureza de risco para os dois componentes, como o diagnóstico de novos casos de diabetes foi incomum em uma grande parcela do grupo, enquanto a piora do quadro de diabetes foi considerável em um pequeno grupo de pacientes. Os resultados dessa coorte mostraram que não teve associação entre o aparecimento de novos casos de diabetes assim como a piora de casos pré-existent, embora os corticosteroides sistêmicos tenham um papel bem reconhecido no aumento de casos de diabetes, entretanto observou-se uma relação no aumento de casos de catarata e hospitalizações por pneumonia. Tornando, assim, o estudo inconclusivo acerca do objetivo.

Outro estudo de coorte retrospectivo, realizado na Dinamarca, comparou o risco de doenças associadas ao tratamento de rinite alérgica com esteroides e com imunoterapia. Ao analisar diagnósticos, medicações e resultados clínicos, foram identificados 47382 pacientes com rinite, dos quais 55,8% eram tratados com esteroides, 37,6% com imunoterapia e 6,7% com ambos. O estudo demonstrou que, quando comparado com a imunoterapia, o tratamento com esteroides aumentava em 50% o risco de diagnóstico de diabetes e em 20% o risco de diagnóstico de osteoporose. Ou seja, dos 1015 casos de diabetes e dos 640 casos de osteoporose relacionados a tratamento com esteroides, 415 casos da primeira e 213 casos da segunda poderiam ter sido prevenidos caso a rinite tivesse sido tratada com imunoterapia. Um potencial viés do estudo é a contaminação dos grupos por outras doenças ou diagnósticos errados. Outro

potencial viés é a diferença de idade entre os tratados com esteroides e com imunoterapia, o que tentou ser minimizado destacando-se subgrupos entre 18-45 anos.

O uso de corticosteroides também pode ser perigoso em mulheres grávidas com alguma doença inflamatória do trato intestinal (IBD), estando associado ao maior risco de diabetes gestacional, a qual pode contribuir para desfechos perinatais adversos, tais como nascimento pré-termo, parto cesariano e até mesmo a admissão do recém-nascido em unidades de terapia intensiva. O estudo comparou dois estudos de coorte canadenses; um no qual as pacientes apresentavam IBD e no outro não. Assim, observou-se que as mulheres com IBD em uso de esteroides eram mais prováveis a desenvolver diabetes gestacional comparadas ao controle, apresentando OR= 4.5 (95% CI 1.2–16.8; $p = 0.03$). Já para as mulheres com IBD sem uso de esteroides comparadas ao controle, o OR= 3.4 (95% CI 0.8–14.3; $p = 0.09$). Para as mulheres em uso de esteroides comparadas às mulheres sem uso de esteroides, ambas com IBD, o OR para o risco de diabetes gestacional foi 2.0 (95% CI 0.01–15.3; $p = \text{NS}$). O grupo de controle é representado por mulheres grávidas saudáveis. O estudo apresentou algumas limitações, como possíveis erros na classificação de IBD's, uma vez que essas informações foram retiradas do banco de dados dos hospitais; e falta de informação precisa sobre a dosagem dos esteroides, a duração da exposição durante a gravidez ou exposição anterior ao medicamento.

Para investigar o potencial de terapias que reduzem a ação de glicocorticoides em pacientes com diabetes tipo 2, foi feito um estudo cruzado randomizado, duplo cego e controlado por placebo com 14 homens, nos quais foram usados o antagonista do receptor de glicocorticoide (RU38486) e o inibidor da síntese de cortisol. O bloqueador de glicocorticoide aumentou a concentração de ACTH no plasma, bem como tornou o aumento das concentrações de insulina e glicose no sangue mais devagar. Esse também tem efeitos no metabolismo dos ácidos graxos, principalmente nos indivíduos com maior gordura hepática. Desse modo, foi demonstrado que o bloqueio da ação do cortisol em função do bloqueados de glicocorticoides em pacientes com diabetes tipo 2 leva à sensibilização de insulina no tecido adiposo e no fígado, com associadas reduções da quantidade de glicose em jejum no plasma e hiperinsulinemia. Não houve efeito diferencial do bloqueador de glicocorticoide no grupo com maior gordura hepática. Sendo assim, a ação reduzida de glicocorticoides aumenta a sensibilidade à insulina dos pacientes com diabetes tipo 2, o que aparenta ser um benefício

para aqueles que necessitam de terapia antidiabética oral.

Também foi analisado foi um estudo do tipo transversal que estava relacionado com a prevalência da diabetes tipo II e comprometimento da glicemia de jejum em pacientes que são afetados por artrite reumatoide. Nesse estudo, foram observados 500 pacientes com artrite reumatoide em um período de cinco anos. Essa população compreendeu um grupo misto de diagnósticos, incluindo fibromialgia ou outras formas de dor generalizada, osteoartrite local ou generalizada e outras condições musculoesqueléticas dolorosas não inflamatórias. Tal estudo teve aprovação do comitê de ética local. Alguns dados importantes foram coletados como características demográficas, hábitos de fumo, síndromes metabólicas, obesidades e uso de medicamentos. Como resultado, a maioria dos pacientes com artrite reumatoide (70,2%) apresentou uma doença soropositiva. A presença de manifestações extra-articulares foi observada em 15% dos pacientes e 7% foram submetidos à cirurgia articular relacionada à artrite reumatoide. Não foram observadas diferenças significativas nos hábitos de tabagismo, níveis séricos de colesterol total e triglicerídeos, porcentagem de pacientes obesos e de pacientes afetados por síndromes metabólicas ao comparar com pacientes com artrite reumatoide e controles. Além disso, uma porcentagem significativamente maior de pacientes com artrite reumatoide foi afetada com hiperplasia benigna da próstata (38,4% contra 27%, $P < 0,001$). Nesse estudo transversal, foi observada uma significativa associação entre as anormalidades metabólicas da glicose com as características específicas da RA, como a duração da doença, a exposição ao CCS e o dano radiográfico, e fatores de risco cardiovasculares tradicionais como síndromes metabólicas. Diferentes limitações podem ser reconhecidas como regularmente observadas em estudos transversais. Além disso, deve-se ressaltar que, atendendo ao desenho observacional do estudo e à falta de randomização de tratamento, a possível associação entre tratamentos e resultados diferentes não pode ser determinada de forma única.

Por fim, foi relatada a necessidade do uso de insulina em pacientes hospitalizados não críticos com diabetes e hiperglicemia induzida por esteroides a partir de uma revisão retrospectiva de pacientes não críticos com diabetes que receberam esteroides, hospitalizados de janeiro de 2009 a outubro de 2012. Cinquenta e oito pacientes foram identificados a partir de um total de 247 consultas. Teve a utilização linear multivariada para avaliar os requisitos médios de insulina diária de pacientes normoglicêmicos em comparação com pacientes hiperglicêmicos. Como resultado de 58 pacientes estudados obteve-se 20 que atingiram uma

normalidade na glicemia na admissão e 38 permaneceram hiperglicêmicos. Não tiveram diferenças entre os dois grupos em idade, sexo, peso corporal, função renal, nível de HbA1c, medicamentos de alteração de glicose, tipo de diabetes ou duração da doença. Após o ajuste multivariável, em comparação com pacientes hiperglicêmicos, os pacientes com glicemia normal necessitaram de unidades semelhantes de insulina basal (23.6 [17.9, 31.2] contra 20.1 [16.5, 24.4]; $P = 0.35$); altas unidades de insulina nutricional (45.5 [34.2, 60.4] contra 20.1 [16.4, 24.5]; $P < 0.001$); e baixa unidade de insulina correção (5.8 [4.1, 8.1] contra 13.0 [10.2, 16.5]; $P < 0.001$). Os pacientes que obtiveram uma glicemia normal necessitaram de uma porcentagem significativamente menor de insulina de correção (dose diária total: 7.4% contra 23.4%; $P < 0.001$) e maior porcentagem de insulina nutricional (58.1% contra 36.2%; $P < 0.001$) do que pacientes hiperglicêmicos. Tais dados sugeriram que pacientes com hiperglicemia que recebem esteroides não críticos requerem uma maior porcentagem de terapia com insulina de dose diária como a insulina nutricional para alcançar a glicemia normal. Para esse estudo existiram algumas limitações, como o regime que não deve ser aplicado em pacientes que recebem glicocorticoides de ação prolongada, como a dexametasona, quando as insulinas de ação prolongada, como glargina ou detemir, podem ser mais eficazes.

Conclusão

Diante do exposto, conclui-se que a utilização de glicocorticoides está intimamente relacionada com os níveis de glicose sanguínea, o que pode ter sido comprovado pela leitura dos artigos, os quais correlacionam os níveis da glicemia com a utilização ou não de glicocorticoides e as possíveis complicações que os mesmos podem levar o indivíduo a desenvolver, como o agravamento ou o aparecimento de novos casos de diabetes mellitus tipo II, de tal modo que podem se tornar muito prejudiciais ao metabolismo caso sejam utilizados em demasia. Além disso, em casos de gravidez, a utilização desse tipo de medicamento pode aumentar o risco de diabetes gestacional, bem como contribuir para desfechos perinatais adversos, prejudicando, desse modo, não só a mãe, mas também o feto. Logo, fica evidente a importância de uma maior cautela na utilização de tais hormônios, tendo em vista que seu uso indiscriminado não é só prejudicial para o agravo de diagnósticos, mas também para o aparecimento de novas enfermidades

Referências

- Aasbjerg, K., Torp-Pedersen, C., Vaag, A. and Backer, V. (2018). *Treating allergic rhinitis with depot-steroid injections increase risk of osteoporosis and diabetes.* | *Biblioteca Virtual em Saúde.* [online] Pesquisa.bvsalud.org. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-24090789> [Accessed 6 Mar. 2018].
- Breakey, S., Sharp, S., Adler, A. and Challis, B. (2018). *Glucocorticoid-induced hyperglycaemia in respiratory disease: a systematic review and meta-analysis.*
- Caughey, G., Preiss, A., Vitry, A., Gilbert, A. and Roughead, E. (2018). *Comorbid diabetes and COPD: impact of corticosteroid use on diabetes complications.* | *Biblioteca Virtual em Saúde.* [online] Pesquisa.bvsalud.org. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-23735725> [Accessed 6 Mar. 2018].
- Flynn, R., MacDonald, T., Hapca, A., MacKenzie, I. and Schembri, S. (2018). *Quantifying the real life risk profile of inhaled corticosteroids in COPD by record linkage analysis.* | *Biblioteca Virtual em Saúde.* [online] Pesquisa.bvsalud.org. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-25407604> [Accessed 6 Mar. 2018].
- Giordano C, e. (2018). *Is diabetes in Cushing's syndrome only a consequence of hypercortisolism?* - *PubMed - NCBI.* [online] Ncbi.nlm.nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24255133> [Accessed 6 Mar. 2018].
- Macfarlane, D., Raubenheimer, P., Preston, T., Gray, C., Bastin, M., Marshall, I., Iredale, J., Andrew, R. and Walker, B. (2018). *Effects of acute glucocorticoid blockade on metabolic dysfunction in patients with Type 2 diabetes with and without fatty liver.* | *Biblioteca Virtual em Saúde.* [online] Pesquisa.bvsalud.org. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-25104497> [Accessed 6 Mar. 2018].
- Ruscitti, P., Ursini, F., Cipriani, P., Ciccia, F., Liakouli, V., Carubbi, F., Guggino, G., Berardicurti, O., Grembiale, R., Triolo, G., De Sarro, G. and Giacomelli, R. (2018). *Prevalence of type 2 diabetes and impaired fasting glucose in patients affected by rheumatoid arthritis.*
- Spanakis, E., Shah, N., Malhotra, K., Kemmerer, T., Yeh, H. and Golden, S. (2018). *Insulin Requirements in Non-Critically Ill Hospitalized Patients With Diabetes and Steroid-Induced Hyperglycemia.*

Urquizo Ayala, G. and Arteaga Coariti, R. (2018). *DIABETES E HIPERGLICEMIA INDUCIDA POR CORTICOIDES*. [online] Scielo.org.bo. Available at: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000100011&lang=pt [Accessed 6 Mar. 2018].

Leung, Y., Kaplan, G., Coward, S., Tanyingoh, D., Kaplan, B., Johnston, D., Barkema, H., Ghosh, S., Panaccione, R. and Seow, C. (2018). *Intrapartum corticosteroid use significantly increases the risk of gestational diabetes in women with inflammatory bowel disease. | Biblioteca Virtual em Saúde*. [online] Pesquisa.bvsalud.org. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/brasil/resource/pt/mdl-25576754> [Accessed 11 Mar. 2018].