

**DESENVOLVIMENTO DE DIABETES TIPO II APARTIR DO USO
PROLONGADO DE GLICOCORTICOIDES NO TRATAMENTO DA COVID-19**

**DEVELOPMENT OF TYPE II DIABETES FROM THE PROLONGED USE OF
GLUCOCORTICOIDS IN THE TREATMENT OF O SARS-CoV-2**

Hellen Soares Cabral de Lira

Discente do 9º período do Curso de Farmácia na
Faculdade Presidente Antônio Carlos – Brasil.
E-mail: hellensoarescabral@gmail.com

Maline Aparecida Mendes Barreiros Tomich

Discente do 8º período do Curso de Farmácia da Faculdade
Presidente Antônio Carlos, graduada em Nutrição pela
Universidade UNI-BH e Especialista em Nutrição
Humana e Saúde pela UFLA - Brasil.
Email: malinenutricionista@gmail.com

Karine Rodrigues da Silva Neumann

Docente e coordenadora do curso de Nutrição na Faculdade
Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni. Brasil.
E-mail: krsnut@yahoo.com.br

Rinara Lopes Negreiros Kokudai

Graduada em Letras pela PUC-Minas e Mestra em
Ciências da Educação pela Universidade de Matanzas- Cuba.
E-mail: rinaralopes@gmail.com

Recebido: 10/12/2022 Aceito: 02/01/2023

Resumo

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa, quanto aos fins será descritiva e quanto aos meios será bibliográfica. Esta sistematização tem como objetivo relacionar o desenvolvimento do Diabetes Tipo II a partir do uso prolongado de glicocorticoides no tratamento da Covid 19. Os corticosteroides são uma classe de hormônios esteroides produzidos no córtex da suprarrenal e estão relacionados com diversas funções orgânicas, como a resposta ao stress, resposta imunológica, regulação do processo inflamatório, metabolismo dos carboidratos, catabolismo das proteínas, regulação hidroeletrolítica entre outros. Estes hormônios podem ser sintetizados em laboratórios dando origem a uma classe de medicamentos muito utilizados

atualmente em certos tipos de doenças, especialmente no tratamento da SARS-CoV-2. Apesar da sua importância, o acompanhamento com esse tipo de medicamento pelo médico com parcimônia é necessário, pois podem causar vários efeitos colaterais que comprometem a qualidade de vida do paciente. Com seu uso na clínica médica, a dexametasona evidenciou diminuição no número de mortes por Covid –19. Contudo, seu uso a longo prazo pode levar a um quadro de hiperglicemia principalmente naqueles pacientes que já possuem diabetes ou que tem predisposição a tal patologia. Uma vez que a elevação da glicemia tem sido associada à piores desenlaces da doença pelo Sars-cov – 2, se faz necessário um controle glicêmico eficiente e uma cuidadosa indicação do uso de glicocorticóides

Palavras-chave: Covid 19; glicocorticóides; cortisol; resistência insulínica; diabetes.

Abstract

The present study is a qualitative research, as for the purposes it will be descriptive and as for the means it will be bibliographic. This systematization aims to relate the development of Type II Diabetes from the prolonged use of glucocorticoids in the treatment of Covid 19. Corticosteroids are a class of steroid hormones produced in the adrenal cortex and are related to various organic functions, such as the response to stress, immune response, regulation of the inflammatory process, carbohydrate metabolism, protein catabolism, hydroelectrolytic regulation, among others. These hormones can be synthesized in laboratories, giving rise to a class of drugs currently used in certain types of diseases, especially in the treatment of SARS-CoV-2. Despite its importance, follow-up with this type of medication by the doctor with parsimony is necessary, as they can cause several side effects that compromise the patient's quality of life. With its use in the medical clinic, dexamethasone showed a decrease in the number of deaths from Covid-19. However, its long-term use can lead to hyperglycemia, especially in patients who already have diabetes or who are predisposed to this pathology. Since the elevation of glycemia has been associated with worse outcomes of the disease by Sars-cov-2, an efficient glycaemic control and a careful indication of the use of glucocorticoids are necessary.

Keywords: Covid-19; glucocorticoids; cortisol; insulinresistance; diabetes.

1. Introdução

Os coronavírus humanos infectam humanos há décadas, particularmente a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS). No entanto, a partir de dezembro de 2019, um novo tipo de coronavírus, SARS-CoV-2, começou a se espalhar pelo mundo, causando o COVID-19. (Drummond, 2021)

A infecção por esse vírus pode ativar respostas imunes inatas e adaptativas. No entanto, respostas inflamatórias inatas descontroladas e respostas imunes adaptativas prejudicadas podem levar a danos nos tecidos, tanto específicos do local quanto sistêmicos. As concentrações séricas de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-6 (interleucina 6) e IL-1b, bem como IL-2, IL-8, IL-17, G-CSF, são significativamente elevadas em muitos pacientes com infecção grave por COVID-19, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1a (também conhecido como CCL3) e TNF. A ativação combinada dessas múltiplas citocinas tem sido descrita como a "tempestade perfeita" do processo inflamatório. (Hirano; Murakami, 2020)

A hiperglicemia crônica é uma característica do diabetes e, juntamente com outras alterações metabólicas nessa condição, contribuem para alterações imunológicas e um ambiente inflamatório favorecendo a ocorrência de infecções graves e de difícil tratamento. (PINTO; DIAS; NEUMANN, 2018)

Analisando o tratamento da infecção por COVID-19, os médicos prescrevem medicamentos como prednisolona e dexametasona no momento da consulta, porque os corticosteroides são medicamentos eficazes contra a infecção pelo novo coronavírus. No entanto, o uso prolongado da droga pode alavancar um desequilíbrio na produção natural de cortisol do corpo, que também pode ter muitos efeitos colaterais graves, como desencadear diabetes tipo 2. (RANG et al, 2012)

Corticoides são hormônios secretados pelas glândulas adrenais que têm efeitos em todo o corpo e se dividem em duas categorias: glicocorticoides (GCs) e mineralocorticoides. Eles são sintetizados no córtex adrenal para reduzir as respostas inflamatórias sob a influência da corticotropina. (Pinto; Dias; Neumann, 2018)

O uso a longo prazo de glicocorticoides (GC) aumenta o cortisol endógeno, levando a diversas disfunções fisiológicas. Devido à sua fácil disponibilidade, há problemas na instrução do uso, bem como a forma de utilização. (SAIGI, PEREZ, 2010)

O presente estudo trata-se de uma pesquisa de natureza qualitativa, quanto aos fins será descritiva e quanto aos meios será bibliográfica. Por meio de levantamento de livros da biblioteca da Faculdade Presidente Antônio Carlos de Teófilo Otoni e artigos científicos após o ano de 2012 realizou-se uma busca

criterosa nas bases de dados virtuais SCIELO (ScientificElectronic Library Online), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), MEDLINE e PubMed. A escolha destas bibliotecas virtuais deve-se ao fato de abrangerem uma coleção variada de periódicos científicos com confiabilidade acadêmica. Foram utilizados como descritores (palavras-chave): diabetes, Covid 19, cortisol, glicocorticoides, resistência insulínica. Foram excluídos da análise estudos que se desviaram dos temas propostos.

Para selecionar o material pertinente, foi feita leitura exploratória dos resumos dos trabalhos encontrados, e posteriormente uma leitura aprofundada e analítica dos trabalhos mais relevantes.

1.1 Objetivo Geral

O objetivo do presente estudo é relacionar o desenvolvimento do Diabetes Tipo II a partir do uso prolongado de glicocorticoides no tratamento da Covid 19.

2. Revisão da Literatura

2.1 Covid-19

O mundo vive a pandemia do novo coronavírus desde de março de 2020. Em janeiro de 2020, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a infecção pelo novo coronavírus como emergência global e a seguir nomeou a doença de COVID-19. O Grupo de Estudos de Coronavírus do Comitê Internacional de Taxonomia de Vírus propôs que o vírus fosse designado de SARS-Cov-2.1 (BRASIL, 2021).

Após a análise filogenética e o sequenciamento genômico do vírus definiu-se que o mesmo se trata de um betacoronavírus, do mesmo subgênero da SARS, que causou epidemia na China em 2003 e do subgênero MERS (síndrome respiratória do Oriente médio) que causou o mesmo quadro no Oriente Médio em 2012. Sua identidade genética é de 96% de compatibilidade com beta CoV/bat/Yunnan, vírus isolado de morcegos. A estrutura do gene do receptor de ligação do vírus às células é muito análoga ao coronavírus da SARS e para entrar na célula o vírus usa

o mesmo receptor enzima 2 de conversão a angiotensina (ACE2) (FERREIRA; ANDRICOPULO, 2020).

As manifestações clínicas da COVID-19 são análogas ao de outras viroses das vias respiratórias, dentre elas os sintomas incluem, febre, tosse geralmente seca, fadiga e, em casos mais graves (5%), dispneia, sangramento pulmonar, linfopenia grave e insuficiência renal. Em 80% dos casos, os sintomas são leves. A história clínica dos casos sintomáticos deve ser confirmada com a análise do vírus por reação em cadeia da polimerase (PCR) de swab nasal (ISER et al., 2020).

O SARS-CoV-2 (O coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), considerado o sétimo coronavírus humano, foi identificado durante o surto de pneumonia em janeiro de 2020, por Wuhan, na província de Hubei na China. Desde então, o vírus se alastrou globalmente, infectando 4.806.299 pessoas e causando 318.599 mortes em 20 de fevereiro de 2020. SARS-CoV-2 e SARS-CoV e coronavírus da síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) ocasionam pneumonia grave com taxas de mortalidade de 2,9%, 9,6% e ~36%, respectivamente. Os outros quatro coronavírus humanos, OC43, NL63, HKU1 e 229E, normalmente acarretam doença autolimitada com sintomas leves (RANG et al., 2012).

A análise genômica e a comparação com genomas de coronavírus manifestos mostram que esse vírus tem características singulares que o distinguem de outros coronavírus: afinidade ideal para o receptor da enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e clivagem polibásica local determina picos S2 para infectividade e intervalo de hospedeiros (RANG et al., 2012; ISER et al., 2020).

O SARS-CoV-2 e o SARS de morcego são extremamente parecidos podendo ser o morcego o hospedeiro do reservatório RaGT13 é 96% idêntico ao SARS-CoV-2, porém a diferença no domínio de ligação ao receptor spike (RBD) poderia elucidar as diferenças na afinidade de ACE2 entre SARSCoV-2 e coronavírus do tipo SARS (COLPANI et al., 2020).

A proteína spike (S) sugere que se originou de um processo evolutivo. As estimativas do ancestral comum mais recente do SARS-CoV-2 ocorreram entre o final de novembro de 2019 e o início de dezembro de 2019, o que é consistente com o primeiro caso relatado. Pacientes infectados com SARS-CoV-2 podem

apresentar sintomas que variam de leves a graves, e a maioria da população é portadora assintomática. Os sintomas mais comuns relatados incluíram febre (83%), tosse (82%) e falta de ar (31%) (ANDRADE et al., 2020).

Pacientes com pneumonia, as radiografias de tórax geralmente mostram múltiplas manchas e opacidades em vidro fosco (MELO, 2021). Sintomas gastrointestinais como vômitos, diarreia e dor abdominal ocorrem em 2% a 10% dos pacientes com COVID-19 e 10% dos pacientes apresentam diarreia e náusea primeiro, desenvolvimento de febre e sintomas respiratórios (ANDRADE et al., 2020; MELO, 2021).

Pacientes com COVID-19 geralmente têm contagens de linfócitos e eosinófilos mais baixas, hemoglobina mediana mais baixa e mais glóbulos brancos, contagens de neutrófilos e níveis séricos de PCR, LDH, AST e ALT (DRUMOND, 2021). Além disso, os níveis séricos de PCR basais foram relatados como um preditor independente do desenvolvimento de infecção grave por COVID-19 (FERREIRA, 2020).

Embora o principal alvo da infecção por coronavírus sejam os pulmões, a distribuição generalizada de receptores ACE2 nos órgãos pode levar a danos cardiovasculares, gastrointestinais, renais, hepáticos, do sistema nervoso central além do sistema ocular deve ser monitorado de perto (DRUMMOND, 2021).

O sistema cardiovascular é frequentemente afetado, e as complicações incluem lesão miocárdica, miocardite, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, arritmias, e eventos tromboembólicos venosos, e o monitoramento com troponina cardíaca de alta sensibilidade pode ser benéfico (MELO, 2021).

Pacientes com insuficiência respiratória aguda podem agravar ligeiramente e morrer de falência múltipla de órgãos levada pela chamada “tempestade de citocinas” (COLPANI et al., 2020). De fato, um perfil de citocinas idêntico à síndrome da linfocitose hemofagocítica foi descrita em casos graves de COVID-19 e é caracterizada por aumento da interleucina (IL)-2, IL-7, granulócitosfator estimulador de colônias, proteína 10 induzível por interferon- γ , proteína 1 quimioatrativa de monócitos, proteína 1-a inflamatória de macrófagos e necrose tumoral fator- α (ISER et al., 2020).

Níveis elevados de ferritina e IL-6 são preditores de fatalidade, e a morte é provavelmente devido a hiper inflamação induzida pelo vírus (FERREIRA, 2021). Baseado nessa evidência, o tocilizumabe (bloqueio do receptor de IL-6) é administrado a pacientes com pneumonia por COVID-19 e IL-6 sérica elevada para diminuir a inflamação pulmonar. Elevação nos coeficientes de dímero D tem sido relacionada a gravidade do COVID-19, ou seja, os pacientes tem níveis significativamente mais altos de D-dímero do que aqueles sem (diferença média ponderada 2,97 mg/L; IC de 95%: 2,47–3,46 mg/L). Esses níveis podem refletir o risco de coagulopatia disseminada em pacientes com COVID-19 grave, que pode exigir terapia anticoagulante (MELO, 2021).

Tal como acontece com outros vírus respiratórios, a transmissão do coronavírus ocorre com alta eficácia e infectividade principalmente pela via respiratória. A transmissão por gotículas é a principal rota reconhecida, embora os aerossóis possam representar outra rota importante (FERREIRA, 2021).

O RNA SARS-CoV-2 também foi detectado em superfícies inanimadas, como maçanetas de portas e na superfície de telefones celulares em locais residenciais de pacientes com COVID-19 confirmado. Assim, os indivíduos que entraram em contato com superfícies infectadas podem ser infectados se eles tocarem seus olhos, boca ou nariz (LIMA et al., 2020).

A transmissão vertical do SARS-CoV-2 é debatida; uma série de nove mulheres grávidas com COVID-19 confirmado não mostrou transmissão de mãe para filho. Além disso o SARS-CoV-2 não foi detectado no leite materno, indicando que o vírus não pode ser transmitido com a amamentação (SOUZA, 2020).

Finalmente, os olhos podem ser uma via de transmissão de SARS-CoV-2. O RNA do SARS-CoV-2 foi detectado no olho swabs de um paciente com COVID-19 confirmado 3 dias após o início dos sintomas e aos 27 dias quando um swab nasofaríngeo foi negativo por PCR. Interessantemente o vírus de um swab ocular foi propagado em várias células E6, sugerindo que as secreções oculares podem ser infecciosas (SOUZA, 2020). Embora não existam dados conclusivos, óculos de proteção devem ser usados ao examinar pacientes com suspeita ou confirmação de COVID-19. (ISER et al, 2020)

Segundo Melo (2021), a determinação do período de incubação do SARS-CoV-2 infecções é crucial para determinar a duração da quarentena, para avaliar a eficácia da triagem de entrada e rastreamento de contatos.

Souza (2020) estima que o mediano período de incubação é de 5,1 dias (IC 95%, 4,5-5,8 dias), e que 97,5% dos indivíduos infectados desenvolveriam sintomas dentro de 11,5 dias (IC, 8,2–15,6 dias) após a infecção.

Portanto, o período de 14 dias de monitoramento ativo recomendado pelos chefes de saúde é justificado pela evidência. Um monitoramento mais longo pode ser necessário em casos particulares (FERREIRA, 2021; LIMA et al., 2020).

Conforme a gravidade dos sintomas do paciente e os recursos médicos disponíveis em uma região, diferentes locais de tratamento podem ser selecionados para observar e isolar pacientes. Um dos tratamentos utilizados em pacientes é a terapia com glicocorticóides (DONATI et al, 2021).

A classe glicocorticoide tem isso utilizada por sua ação anti-inflamatória, por esse motivo é indicada em casos de asma, DPOC, artrite, doenças autoimunes e também entra em cena contra a Covid-19. A infecção pelo coronavírus desencadeia, em alguns pacientes, uma tremenda inflamação, a chamada tempestade inflamatória. Muitos remédios foram testados para combatê-la, mas a maioria falhou, mas um alívio surgiu com os resultados de um estudo internacional, o Recovery, que demonstrou que o uso de um tipo de glicocorticoide (a Dexametasona) foi positivo em pacientes internados com quadros graves de Covid-19 (ANDRADE et al. 2020).

Agora, outros tipos de glicocorticoide, como a prednisolona, também já estão sendo utilizados com sucesso. As pesquisas com os glicocorticoides vêm demonstrando que eles reduzem o número de óbito em pacientes muito graves, diminuem o tempo no respirador, encurtam a internação em UTI e no hospital (COLPANI et al., 2020).

2.2 Glicocorticoides

O glicocorticoide é um dos fármacos mais utilizados no mundo, pois são extremamente eficientes no tratamento de doenças inflamatórias e imunológicas,

incluindo asma, dermatites, artrite reumatoide e alguns casos de câncer (DE BOSSCHER, K; HAEGEMAN, G; ELEWAUT. D, 2010). No ano de 1930, Edward Kendall e Tadeu Reichstein isolaram e sintetizaram os glicocorticoides pela primeira vez, e alguns anos depois, os mesmos estudiosos já haviam isolado mais de 28 esteroides adrenais, incluindo cortisol, cortisona, dentre outros. E em seguida no ano de 1949, foi descrito por Philip Hench que a cortisona era potente na clínica médica de pacientes que apresentavam artrite reumatoide (CÂMARA, et al 2021).

Porém, o uso oral excessivo dos glicocorticoides mostrou-se limitado, uma vez que este tratamento induz diversos efeitos colaterais sistêmicos severos associados às ações catabólicas dos glicocorticoides em tecidos mesenquimais, incluindo atrofia da pele, fraqueza muscular, osteoporose e Diabetes Melitus Tipo II (ANDRADE et al, 2020).

2.2.1 Mecanismos de ação

Os glicocorticoides (GC) exercem uma função importante em vários órgãos e sistemas, eles são produzidos e secretados pelo córtex adrenal, fazendo parte da regulação fisiológica e da adaptação às situações de estresse, auxiliando também na modulação da amplitude das respostas defensivas. A sua concentração circulante é regulada através do ajuste do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA), influenciado por fatores como o ritmo circadiano, o estresse e o feedback negativo; sendo que o feedback negativo é exercido pelo próprio hormônio GC, agindo sobre os receptores GC (GR), presentes no hipotálamo e na hipófise¹ (DONATI, 2021).

Segundo Torres et al. (2012), os efeitos moleculares dos glicocorticoides ocorrem quando a molécula de GC, por um processo de difusão passiva, entra na célula e liga-se a um receptor citoplasmático próprio (GR) que a leva até o núcleo, fazendo a alteração direta da transcrição de 10 a 100 genes. Em quase todas as células do organismo é possível encontrar as GR. Existe um processo conhecido como trans repressão, que ocorre no interior do núcleo, onde a transcrição dos genes vinculados a inflamação e a imunidade é alterada, ocorrendo a inibição do fator nuclear NF-κB e do AP1, que são fatores essenciais na resposta inflamatória.

Como resultado, há uma redução das moléculas pró-inflamatórias (interleucinas, fatores de adesão, fatores de crescimento, proteases, etc.); inibição da COX2; aumento das anexinas1 e 2, com consequente inibição da fosfolipase A2 seguida redução da síntese de prostaglandinas e leucotrienos a partir do ácido araquidônico (WHALEN, 2016).

Outra ação dos glicocorticoides é a transativação que ocorre quando o complexo glicocorticoide-receptor se liga a regiões promotoras de certos genes, induzindo a síntese de proteínas anti-inflamatórias como a lipocortina-1 e I κ B, além de proteínas com atuação sistêmica como as proteínas que provocam gliconeogênese. Foi constatado através de estudos que a maior parte dos efeitos adversos desta classe de medicamentos é devido aos mecanismos de transativação (RANG et al., 2012).

2.2.2 Farmacocinética e Farmacodinâmica

Segundo Colpani (2021) as conexões entre o sistema neuroendócrino e o sistema imune proveem um sistema regulador estreitamente afinado, que é de grande importância para a saúde do indivíduo. Quando há oscilações em qualquer nível do eixo HPA ou na ação dos GC acontece um desequilíbrio desse sistema e aumento da suscetibilidade a infecções e doenças inflamatórias ou autoimunes².

Um mecanismo importante pelo qual a ativação do eixo de HPA regula essas respostas imunes e a gravidade de expressão da doença resultante é pelos efeitos dos GC no nível molecular através do GR1 (VITÓRIA et al., 2021).

Ação tecidual final dos glicocorticoides é mediado por GR (NR3C1). Este é um membro da superfamília dos receptores dos hormônios esteroides e tireóideos. O GR é um fator essencialmente de transcrição, dependente de ligação, bem como os receptores da progesterona, androgênio e mineralocorticoides, o GR (PEREIRA et al., 2018).

Os GC circulam no plasma associados com globulinas transportadoras de GC ou com a albumina. Os GC entram na célula por difusão passiva e, menos importante, por transporte ativo da célula³ (DONATI, 2021).

O cortisol e uma variedade de agonistas sintéticos do GC, além de regular as funções imunes, metabólicas ósseas e cardiovasculares, podem controlar o metabolismo dos carboidratos, proteínas e lipídios⁴ (VITÓRIA et al., 2021).

A célula exposta a um GC, tem como resultado diversos fatores moduladores, tais como a concentração do hormônio livre, a potência relativa do hormônio e a habilidade da célula em receber e traduzir o sinal hormonal. Sendo que seus principais moduladores são os próprios GC, que promovem uma redução na concentração de GR, conhecida como processo de downregulation homólogo; onde a sensibilidade diminui, oferecendo proteção parcial aos efeitos excessivos dos GC (COLPANI, 2021).

2.2.3 Efeitos no metabolismo

Por aumentar a gliconeogênese hepática, os glicocorticoides intervêm no metabolismo dos carboidratos, e são antagonistas periféricos da insulina, e por reduzir a captação de glicose no músculo e tecido gorduroso, pode induzir à hiperglicemia, causando diabetes, que normalmente é moderado, estável, sem cetose e também relacionado com a quantidade e com o tempo de administração dos glicocorticoides. Sendo comum o desaparecimento da diabetes pôr remoção do corticoide (WHALEN, 2016).

Deve ser dado uma atenção ao seu efeito no Na, K e metabolismo da água, pois reabsorção de Na⁺ e a excreção de K⁺ são elevadas pelo uso desses medicamentos e em altas doses pode ocorrer alcalose metabólica hipocalêmica. A interferência no metabolismo da água ocorre pelo aumento do “clearance” de água livre provocado por um efeito direto no túbulo renal e uma maior taxa de filtração glomerular. Além disso, podem inibir a secreção do ADH (hormônio antidiurético), contudo, ainda é desconhecido qual mecanismo (WHALEN, 2016; PEREIRA et al., 2018).

O cálcio também sofre implicação com o uso dos glicocorticoides, tendo sua absorção intestinal diminuída, e aumenta a excreção fecal pelo efeito antivitamina D a nível intestinal. O aumento da filtração glomerular juntamente com a diminuição

da reabsorção tubular faz com que o rim aumente o “clearance” urinário de cálcio (MOLINA, 2021).

2.2.4 Efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores

A potencialização anti-inflamatória dos glicocorticoides ocorre principalmente devido a ação estabilizadora na membrana do lisossomo; a inibição da formação de cininas; a inibição da proliferação de fibroblastos e a redução da síntese de colágeno. (TORRES et al., 2012)

A inalação é usada para tratar a asma. Os glicocorticoides tópicos têm alta eficácia anti-inflamatória mesmo em doses mínimas. Utilizado por inalação, no caso do tratamento da asma. Os glicocorticoides tópicos apresentam uma alta eficácia anti-inflamatória mesmo em doses mínimas. (TORRES et al. 2012)

Mesmo apesar dos bons resultados alcançados na terapia com glicocorticoide inalatório em pacientes asmáticos, seu uso é preocupante devido aos efeitos adversos associados à deposição desses esteroides inalatórios na orofaringe (GOLPANI, 2021).

Para reduzir os efeitos negativos, foi desenvolvido um pró-fármaco glicocorticóide inalado, chamado ciclesonida, que é gerido na forma inativa e é convertido em forma ativa apenas nas vias aéreas (MISTICETOS, 2016).

A ciclesonida é convertida em seu metabólito ativo desisobutiril-ciclesonida por esterases no pulmão. Esse fármaco apresenta características farmacocinéticas, incluindo pequena taxa de deposição na orofaringe, rápida metabolização e alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas, que o tornam menos propenso a causar efeitos adversos locais e sistêmicos (GOLPANI, 2021).

Dentre os glicocorticoides, os mais utilizados são a hidrocortisona, prednisolona, metilprednisolona e dexametasona. Todos são metabolizados no fígado e seus metabólitos são excretados pelo rim, além de oferecerem boa biodisponibilidade. Entretanto, apresentam diferenças na eficácia anti-inflamatória e no tempo de meia-vida (T1/2). Geralmente, em tratamentos crônicos o critério avaliado é a T1/2, pois os corticoides de longa duração exibem maior risco de

acarretarem implicações e, por isso aplica-se preferencialmente glicocorticoides com T1/2 de vida curta (GOLPANI, 2021; MOLINA, 2021).

O principal critério a seu considerado nos tratamentos agudos, é a potência anti-inflamatória, dando precedência aos glicocorticoides que proporcionam resultados terapêuticos com doses mínimas, como é o caso da dexametasona e betametasona (HIRANO; MURAKAMI, 2020).

Além de se utilizar glicocorticoides com maior potência anti-inflamatória, outras táticas têm sido agregadas, a exemplo do incremento de moduladores do GR não-esteroidais (LIMA et al., 2020).

Apesar destes moduladores não possuírem estrutura química esteroideal, eles são eficientes em se ligar e ativar o GR. Após essa ligação eles apresentam eficácia de trans repressão gênica similar ao dos glicocorticoides esteroidais clássicos, porém levam mínima trans ativação gênica, diminuindo assim efeitos adversos, uma vez que a trans ativação parece estar ligada aos efeitos colaterais dos glicocorticoides (SOUZA, 2020).

2.3 Uso prolongado de glicocorticoides e diabetes tipo II

Entre as décadas de 1930 e 1940, o uso de corticosteroides foi amplamente estudada, revelando os efeitos dos corticosteroides adrenais no equilíbrio eletrolítico (mineralocorticoides) e no metabolismo de carboidratos (glicocorticoides). O cortisol foi sintetizado em 1946 e utilizado pela primeira vez por Hench em pacientes com artrite reumatoide em 1948. Os efeitos colaterais adversos não demoraram em serem descobertos. Na década de 1950, mudanças na estrutura do cortisol levaram a novas drogas como a prednisona e a prednisolona (GOLPANI, 2021).

Podendo ser usados como substitutos no quadro de escassez adrenal ou no diagnóstico de condições como a síndrome de Cushing, os glicocorticoides possuem inúmeras indicações terapêuticas, inclusive para tratamento agudo de hipoglicemia ou hipercalcemia. Sua capacidade de induzir a maturação celular (pneumócitos tipo II), diferenciação celular (linhagem da crista neural) e até mesmo a morte celular por apoptose os torna úteis na clínica de tumores, principalmente os

da linhagem hematopoiética, porém, desempenham um papel central no cuidado de doenças envolvendo mecanismos imunológicos e inflamatórios, especialmente drogas que combatem ou pelo menos atenuam os efeitos catastróficos da doença. (WHALEN, 2016)

Nesse contexto, o uso de glicocorticóides, como a dexametasona, como alternativa ao tratamento dessa doença vem sendo discutido entre publicações especializadas que buscam analisar sua eficácia nesses casos (TOMAZINI et al., 2020).

Por outro lado, em pacientes que desenvolvem doenças leves e autolimitadas do trato respiratório, a droga não é benéfica. Pode-se constatar que as doses de dexametasona têm se mostrado eficazes nos casos em que uma pessoa acometida pela Covid-19 necessita de cuidados intensivos e os que apresentam gravidade em quadros respiratórios (REDARETS, 2020).

Também a utilização da dexametasona intravenosa proporcionou efeitos benéficos em pacientes com (SDRA) Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, levando a um aumento estatisticamente significativo em 28 dias sem ventilação mecânica (TOMAZINI et al., 2020).

Os glicocorticoides têm um efeito hiperglicêmico porque têm a ação combinada de reduzir o uso de glicose periférica (por redução da sensibilidade à insulina) e aumentar a produção de glicose por aumentar a glicogenólise e a gliconeogênese.

O uso da dexametasona é arriscado, pois mesmo apresentando benefícios no tratamento de pacientes graves, ele pode ser altamente perigoso devido suas implicações adversas. Chen et al. (2021) elucidam que seu uso pode ativar um nível mais alto as consequências nos sobreviventes da Covid -19, especialmente nas enfermidades como hipertensão, hemorragia intestinal, hiperglicemia e diabetes.

Os elementos epidemiológicos a cerca dos fatores predisponentes ou prevalência de diabetes levada pelo uso prolongado de glicocorticoides, em alguns estudos, estimam que pode ocorrer diabetes em até 54% dos pacientes tratados com anti-inflamatórios esteroidais (ALESSI et al., 2020).

Rayman et. al (2021) sinalizam que ampla quantidade de glicocorticoides pode causar aumento da hiperglicemia nos pacientes diabéticos e que além disso, o uso desses, como por exemplo dexametasona tem efeitos em pacientes não diabéticos. Essa classe medicamentosa tende a ser um fator importante no desenvolvimento do Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico (EHH), e que geralmente está associado a complicações agudas e potencialmente mortais nas pessoas com diabetes hospitalizadas.

Conforme Navarros; Venzo et al., (2021), essas consequências acontecem, pois, os glicocorticoides além de impossibilitar a absorção da glicose pelo músculo, provocam vários efeitos sobre as atividades das células pancreáticas, entre outros fatores, elevando assim a glicemia.

Níveis de glicose descompensados podem levar pacientes diabéticos a quadros ainda mais graves. Chen et al. (2021) indicaram que o diabetes piora o prognóstico de pacientes com Covid-19 e, globalmente, esses pacientes têm mais complicações e menor expectativa de vida do que pacientes não diabéticos.

O próprio vírus Covid-19 pode causar hiperglicemia em indivíduos infectados (CHEN et al. 2021). Quando o SARS-CoV-2 atinge o tecido pancreático, afeta a capacidade da insulina de funcionar adequadamente no corpo, resultando em uma deficiência desse hormônio, o que leva à manutenção insuficiente do metabolismo da glicose (NAVARROS; VENZO et al., 2021).

Pacientes que são obesos, mas não têm diabetes, apresentam níveis mais baixos de glicose no sangue após o uso de dexametasona, um resultado imprevisto nessa população (RAYMAN et al., 2021).

O controle glicêmico parece ser um fator associado à redução da mortalidade por Covid-19, pois a mortalidade por Covid-19 foi mais baixa com base no controle glicêmico em pacientes hospitalizados com Covid-19 em uso de dexametasona.

Em relação à prescrição de dexametasona, Navarros; Venzo et al. (2021) recomendam dosar os pacientes entre 7 e 8 horas, mas alertam que cada caso deve ser analisado individualmente para avaliar a hiperglicemia do paciente e evitar a hipoglicemia noturna da glicemia. Esses autores recomendam níveis pré-prandiais entre 100-140 mg/dl e tipicamente <180 mg/dl para monitoramento da

glicemia em pacientes hospitalizados. Em pacientes diabéticos, o monitoramento deve ser realizado 4 vezes ao dia.

Nos últimos anos, a terapia com insulina tornou-se o principal tratamento para o controle e controle da glicemia em pacientes com hiperglicemia. (TOMAZINI et al., 2020) Diante disso, Navarros; Venzo et al. (2021) enfatizam que pacientes em uso de dexametasona necessitam de maiores doses de insulina para compensar a resistência induzida pela droga.

Shimizu et al. (2021) enfatiza a atenção para a necessidade de realizar esse monitoramento glicêmico de forma segura, sem expor a equipe e o paciente ao risco de contrair a doença. Portanto, a eficácia do monitoramento remoto de glicose no sangue por meio de dispositivos smartphones isCGM está relacionada ao método tradicional de monitoramento dos níveis de glicose no sangue do dedo no ponto de atendimento (POC). A faixa de glicose exibida pelo sensor digital (SGL) foi comparada com a faixa de glicose registrada pelo teste POC, e então a diferença absoluta e a diferença relativa absoluta dos níveis de glicose medidos isCGM e POC foram calculadas através de recursos técnicos do software.

Verificou-se que, embora a precisão do isCGM encontrado em pacientes com Covid-19 seja menor em comparação com outros relatórios e em comparação com o teste POC, é considerado aceitável em um ambiente clínico e possui vários benefícios. Os níveis de glicose no sangue do teste POC fornecem medições discretas, mas ainda podem falhar na identificação de desvios glicêmicos do tratamento com dexametasona (COLPANI, 2021).

O uso de dexametasona era comum na prática, pois foi o único medicamento que demonstrou reduzir a mortalidade em pacientes nesse período. No entanto, seu uso induz hiperglicemia em pacientes diabéticos, que está associada a casos com desfechos ruins da doença, e essa ineficiência do controle glicêmico aumenta a mortalidade por Covid-19, sendo necessário o acompanhamento desses pacientes. Avaliar e monitorar durante o tratamento. (NAVARROS; VENZO et al., 2021)

Com isso, sabemos que o tratamento com corticosteroides piora diretamente a glicemia dos pacientes, mas também pode atuar como um gatilho para o diabetes subjacente. Os esteróides aumentam a queima de gordura. excreção hepática de

glicose e pode aumentar a resistência à insulina. Todos eles afetam a hiperglicemia induzida por corticosteroides, agindo diretamente na cascata do receptor GLUT-4. (TOMASINI et al., 2020)

3. Considerações Finais

A dexametasona tem mostrado benefícios em pacientes com Covid-19 que apresentam um quadro mais grave da doença com redução significativa da mortalidade nestes casos. No entanto, o uso prolongado desse medicamento pode induzir ao diabetes e, em pacientes já diabéticos, levar a um desequilíbrio da doença pois afeta o metabolismo da glicose e está associado a um alto risco de hiperglicemia induzida por esteroides, além de prever o desenvolvimento de diabetes em pacientes com diagnose pré-existente.

O controle glicêmico está associado a melhores resultados e menor mortalidade em pacientes diabéticos com Covid-19. Sugere-se também monitorar e avaliar periodicamente as condições físicas desses pacientes de acordo com as normas de acompanhamento e manejo, levando em consideração as características de cada paciente, principalmente no que diz respeito ao peso, idade e condições nutricionais. Cada protocolo de controle, direcionamento e monitoramento da glicose deve ser baseado em um plano individual que leve em consideração o caso individual.

Referências

ALESSI J, et al. **Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes.** *Diabetology & Metabolic Syndrome* (Online) 2020, v.12, n.1. pp. 1-11. ISSN: 1758-5996. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00583-7> Acesso em 18 de março de 2022.

ANDRADE, K.R.C et al. **Terapia medicamentosa para infecções por coronavírus em humanos: revisão sistemática rápida.** *Ciência & Saúde Coletiva* (Online) 2020, v. 25, n. 9, pp. 3517-3554. ISSN 1678-4561. Disponível em:

<https://doi.org/10.1590/1413-81232020259.14242020>. Acesso em 18 março de 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Diabetes Mellitus. Acesso: 10 mar. 2022

CÂMARA, F.A et al. **Correlação do uso de glicocorticoides com manifestações adversas neuropsíquicas e metabólicas**. Brazilian Journal of Health Review (Online) 2021, v.4, n.1, pp.1811- 1828. ISSN: 2525-8761. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/23631> Acesso em 16 de março de 2022

CHARLES R.C;ROBERT E.S. Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan; 2016.

CHEN, P. Z et al. **Heterogeneity in transmissibility and shedding SARS-CoV-2 via droplets and aerosol**. Epidemiology and Global Health Microbiology and Infectious, v.10, pp. 1-32, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.7554/eLife.65774>

COLPAN let al. **Corticoides para infecção por SARS CoV-2 (Covid-19) Revisão sistemática rápida**. Disponível em: <https://oxfordbrazilebm.com/index.php/2020/05/18/corticoides-para-infeccao-por-sars-cov-2-Covid-19-revisao-sistemica-rapida/>. Acessado em 18 mar.2022.

DE BOSSCHER, K; HAEGEMAN, G; ELEWAUT, D. **Targeting inflammation using selective glucocorticoid receptor modulators**. Current Opinion in Pharmacology, v 10, n 4, pp 497-504, 2010. ISSN 1471-4892. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489210000433> Acesso em 16 de março de 2022.

DONATTI, T.L et al. **Os glicocorticoides e seus efeitos no crescimento e na mineralização óssea**. Jornal de Pediatria (Online) 2011, v. 87, n. 1, pp. 4-12. ISSN 1678-4782. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572011000100002>. Acesso em 16 de março de 2022.

DRUMOND, L.M. **O uso dos corticosteroides e do tocilizumabe no tratamento da Covid-19: revisão da literatura**. Conexão Ciência (Online) 2021-07-08 | Journal article. Disponível em: <https://doi.org/10.24862/cco.v16i1.1304> Acesso em 15. Mar.2022. Acesso em 18 de março de 2022.

FERREIRA, L.L.G; ANDRICOPULO, A. D. **Medicamentos e tratamentos para a Covid-19**. Estudos Avançados (Online) 2020, v. 34, n. 100, pp. 7-27. ISSN 1806-9592. Disponível em <https://doi.org/10.1590/s0103-4014.2020.34100.002>. Acesso em 17 de março de 2022.

FERREIRA, S.R. **Reações adversas a medicamentos em pacientes com COVID-19.** Cadernos de Saúde Pública (Online) 2021, v. 37, n. 11. ISSN 1678-4464. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00228121>. Acesso em 25 de março de 2022.

HIRANO, T; MURAKAMI. M. **COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome.** Immunity (2020). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325025/>. Acesso em 17 de março de 2022.

ISER, B.P.M et al. **Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados.** Epidemiologia e Serviços de Saúde (Online) 2020, v. 29, n. 3. ISSN 2237-9622. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000300018>. Acesso em 17 de março de 2022.

LIMA, N.T. **Pandemia de COVID-19: uma crise sanitária e humanitária.** Cadernos de Saúde Pública (Online) 2020, v. 36, n. 7. ISSN 1678-4464. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00177020>. Acesso em 18 de março de 2022.

MELO, J.R.R et al. **Automedicação e uso indiscriminado de medicamentos durante a pandemia da COVID-19.** Cadernos de Saúde Pública (Online) 2021, v. 37, n. 4. ISSN 1678-4464. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00053221>. Acesso em 25 de março de 2022.

MOLINA, P. Fisiologia Endócrina. McGraw Hill Brasil, 2021.

NAVARROS, N. P; VENZO, M. R. de P. **O controle glicêmico em pacientes diabéticos com Covid-19 em uso de Dexametasona.** Revista Eletrônica Acervo Médico (Online) 2021, v. 3, pp 01 – 06. ISSN 2764-0485. Disponível em: [file:///C:/Users/User/Downloads/9828-Artigo-108160-1-10-20220218%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/9828-Artigo-108160-1-10-20220218%20(3).pdf) Acesso em 25 de março de 2022.

PEREIRA, A.F.A. **Relação entre o hormônio cortisol e a síndrome metabólica.** XVII SEPA - Seminário Estudantil de Produção Acadêmica, UNIFACS, 2018. Disponível em: <http://www.revistas.unifacs.br/index.php/sepa>. Acesso em 10 de abril de 2022.

PINTO, F.R.; DIAS, L.F.R.; NEUMANN, K.R.S. **Uso prolongado de fármacos glicocorticoides e o Desenvolvimento da síndrome de Cushing.** Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro – Unipac (Online). 2018, pp. 248- 263. ISSN 2178-692. Disponível em: https://revistas.unipacto.com.br/storage/publicacoes/2018/o_uso_prolongado_de_farmacos_glicocorticoides_e_o_desenvolvimento_da_s_246.pdf. Acesso em 17 de março de 2022.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia.** 7ª edição. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

RAYMAN, G. **Dexamethasonetherapy in COVID-19 patients: implicationsandguidance for the management ofblood glucose in peoplewithandwithout diabetes.** Jornal Diabetic Medicine (Online) 2020, v.38, n.1, pp. e14378. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.14378>

SAIGÍ, A;PEREZ.A. **Manejo de lahiperglucemiainducida por corticoides.** Revista Clínica Española 2010, pp. 397-403. ISSN 0014-2565. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256510002833>. Acesso em 17 de março de 2022.

SOUZA, D.O. **A pandemia de COVID-19 para além das Ciências da Saúde: reflexões sobre sua determinação social.** Ciência & Saúde Coletiva (Online) 2020, v. 25, n.1, pp. 2469-2477. ISSN 1678-4561. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1413-81232020256.1.11532020>. Acesso em 16 de março de 2022.Acesso em 16 de março de 2022.

TOMAZINI, B. M et al. **Síndrome do desconforto respiratório agudo associada à COVID-19 tratada com Dexametasona:** delineamento e justificativa de um estudo randomizado. Revista Brasileira de Terapia Intensiva (Online) v. 32, n. 3,pp. 354-362, 2020.ISSN 1982-4335. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200063>. Acesso em 16 de março de 2022.

TORRES, C et al. **Hiperglicemia induzida por corticosteróide: uma revisão integrativa.** Visão Acadêmica, v.21 n.1, pp 60-71, 2020. ISSN 1518-8361. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/download/73670/40719>. Acesso em 16 de março de 2022.

VITÓRIA, L.L et al. **Avaliação de fatores imunológicos e Endocrino-metabólicos nos pacientes diabéticos acometidos por Covid-19: uma revisão de literatura.** BrazilianJournalofDevelopment, v.7, n.8, pp. 84760-84770, 2021. ISSN: 2525-876. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/35077>. Acesso em 3 de abril de 2022.

WHALEN, K., et al. Farmacologia Ilustrada-6ª Edição. Artmed Editora, 2016.