



Diabetes mellitus induzido pelo uso de glicocorticoide

Diabetes mellitus induced by glucocorticoid use

Diabetes mellitus inducida por el uso de glucocorticoides

Ana Meirellen Souza França¹, Bruna de Macedo Brighth Mançur¹, Evile Brito de Carvalho¹, Malu Landi Matos¹, Matheus Santos Marques².

RESUMO

Objetivo: Analisar o diabetes mellitus induzido por corticoides. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, por meio de buscas nas bases de dados científicas PubMed, BVS e LILACS, onde foram selecionados 9 artigos no PubMed, 6 artigos na BVS, 1 artigo na LILACS, totalizando 16 artigos. **Resultados:** O diabetes mellitus é uma doença crônica caracterizada como um grupo heterogêneo de alterações a nível metabólico, que são resultados de quadros sustentados de hiperglicemia, ocasionada, sobretudo, por déficits na ação da insulina, na secreção deste hormônio ou, em algumas situações, de ambos os defeitos. Com isso, o diabetes e a hipertensão foram as toxicidades cardiometabólicas com maior frequência a partir de padrões de exposição aos variados glicocorticoides, de acordo com a doença de subjacente, ao passo que os corticosteroides inalatórios e os β -agonistas inalatórios dispensados foram associados a um risco aumentado de diabetes tipo 1 após ajuste para outros medicamentos antiastmáticos, asma, sexo e década de nascimento. **Considerações finais:** Portanto, o uso de corticoides em um amplo espectro de doenças, a depender da dose, do tempo de exposição e gravidade da doença de base, podem induzir o surgimento de diabetes mellitus.

Palavras-chave: Corticosteroides, Diabetes mellitus, Hiperglicemia.

ABSTRACT

Objective: To analyze corticosteroid-induced diabetes mellitus. **Methods:** This is an integrative review, through searches in the scientific databases PubMed, BVS and LILACS, where 9 articles were selected in PubMed, 6 articles in VHL, 1 article in LILACS, totaling 16 articles. **Results:** Diabetes mellitus is a chronic disease characterized as a heterogeneous group of changes at the metabolic level, which are the result of sustained hyperglycemia, caused mainly by deficits in insulin action, in the secretion of this hormone or, in some situations, of both defects. Thus, diabetes and hypertension were the most frequent cardiometabolic toxicities based on exposure patterns to the various glucocorticoids, according to the underlying disease, whereas inhaled corticosteroids and dispensed inhaled β -agonists were associated with a higher increased risk of type 1 diabetes after adjusting for other anti-asthmatic medications, asthma, gender, and decade of birth. **Final considerations:** Therefore, the use of corticosteroids in a wide spectrum of diseases, depending on the dose, exposure time and severity of the underlying disease, can induce the onset of diabetes mellitus.

Keywords: Corticosteroids, Diabetes mellitus, Hyperglycemia

RESUMEN

Objetivo: Analizar la diabetes mellitus inducida por corticoides. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, a través de búsquedas en las bases de datos científicas PubMed, BVS y LILACS, donde fueron seleccionados 9 artículos en PubMed, 6 artículos en BVS, 1 artículo en LILACS, totalizando 16 artículos. **Resultados:** La diabetes mellitus es una enfermedad crónica caracterizada por un conjunto heterogéneo de

¹ Faculdades Santo Agostinho (FASA), Vitória da Conquista - BA.

² Universidade Federal da Bahia, Salvador - BA.

cambios a nivel metabólico, que son el resultado de una hiperglicemia sostenida, causada principalmente por déficits en la acción de la insulina, en la secreción de esta hormona o, en algunas situaciones, de ambas. defectos Por lo tanto, la diabetes y la hipertensión fueron las toxicidades cardiometabólicas más frecuentes según los patrones de exposición a los diversos glucocorticoides, según la enfermedad subyacente, mientras que los corticosteroides inhalados y los agonistas β inhalados dispensados se asociaron con un mayor riesgo de diabetes tipo 1 después de ajustar por otros medicamentos antiasmáticos, asma, género y década de nacimiento. **Consideraciones finales:** Por tanto, el uso de corticoides en un amplio espectro de enfermedades, dependiendo de la dosis, tiempo de exposición y gravedad de la enfermedad de base, puede inducir la aparición de diabetes mellitus

Palabras clave: Alimentos Funcionales, Dieta, Enfermedad Crónica.

INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma doença crônica descrita e caracterizada como um grupo heterogêneo e diversificado de alterações a nível metabólico, que são resultados de quadros sustentados de hiperglicemia, ocasionada, sobretudo, por déficits na ação da insulina, na secreção deste hormônio ou, em algumas situações, de ambos os defeitos (MALTA DC, et al., 2019).

No Brasil, especificamente, no ano de 2017, o número de pessoas com diabetes correspondeu a 12.5 milhões de pessoas, e a previsão é que, em decorrência da elevada e crescente proporção de pessoas com DM em faixas etárias cada vez mais jovens, no ano de 2045, haja 20.3 milhões de indivíduos com diabetes mellitus, o que configura, dessa forma, o País como o quinto território mundial com o maior número de casos de DM (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, 2017).

O princípio fisiopatológico definidor desta condição crônica é o surgimento de hiperglicemia (SCHMIDT AM, 2018). Com isso, as formas mais frequentes de apresentação do diabetes mellitus são o diabetes tipo 1, em que há deficiência absoluta de insulina por conta do processo lesivo e destrutivo das células beta do pâncreas, mediado por reações autoimunes; e o diabetes tipo 2, onde quadros predisponentes de resistência à insulina, de etiologia complexa e multifatorial, como o surgimento de obesidade visceral e hábitos dietéticos inadequados e de inatividade física, podem levar à hiperglicemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019).

Contudo, é necessário evidenciar a presença de causas secundárias para o estabelecimento de quadros de hiperglicemia como, por exemplo, a utilização de medicamentos glicocorticoides (MOURI M; BADIREDDY M, 2022). Esses corticosteroides sintéticos, segundo Roberts A, et al. (2018), possuem a capacidade de imitar o efeito de esteroides endógenos, que são hormônios que atravessam a membrana celular para formação de um complexo com receptor de glicocorticoide e desencadear a ativação de proteínas anti-inflamatórias e repressão de proteínas pró-inflamatórias, na qual, justifica a ampla utilização desses medicamentos, na prática clínica, em inúmeras patologias, sobretudo doenças autoimunes.

Por conta de seus múltiplos mecanismos de ação em diferentes áreas do corpo humano, torna-se estritamente recomendado, e de fundamental importância, descrever acerca do surgimento de diabetes mellitus induzido pelo uso de glicocorticoides.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, de nível exploratório e assume a forma qualitativa de pesquisa, sobre o diabetes mellitus ocasionada pelo uso de glicocorticoides. A coleta de dados se deu por meio de buscas nas bases de dados científicas PubMed, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde). Em consonância, foram utilizados os seguintes descritores e operadores booleanos: Diabetes Mellitus AND Corticosteroides/ Adrenal Cortex Hormones.

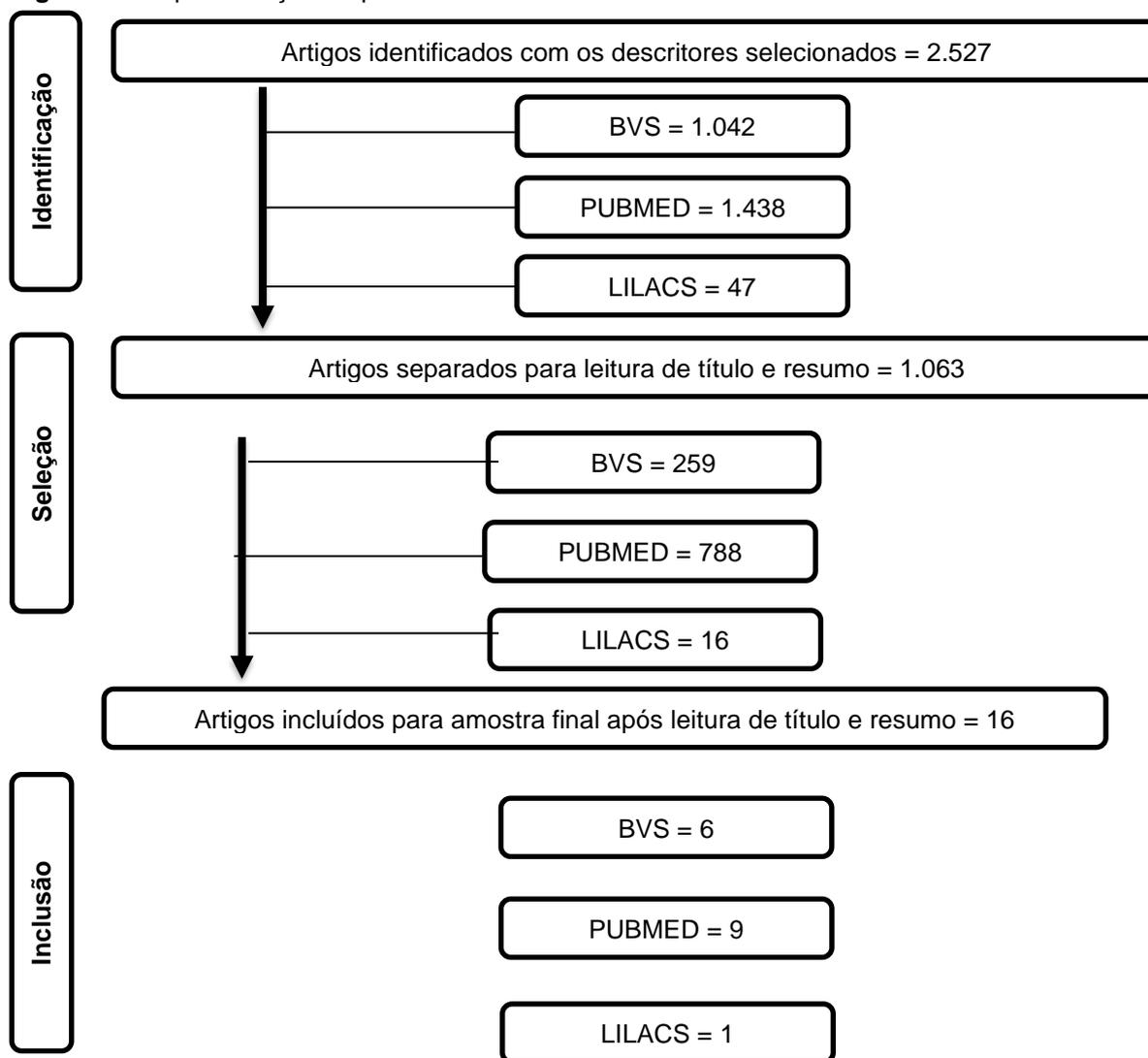
Foram incluídos artigos originais, disponíveis em formato eletrônico, na íntegra, gratuitos, redigidos em português, inglês ou espanhol, entre os anos de 2014 a 2022 e que foram compatíveis o objetivo de pesquisa,

isso é, analisar o diabetes mellitus ocasionada pelo uso de glicocorticoides. De forma concomitante, foram excluídos os artigos de opinião, relatos de caso, cartas ao editor, e os estudos não compatíveis com o objetivo de pesquisa.

RESULTADOS

Com a pesquisa nas bases de dados, foram encontrados 2.527 artigos, destes 1.063 artigos foram selecionados para leitura e conforme o objetivo do presente trabalho 17 artigos foram incluídos na pesquisa: 6 da Biblioteca Virtual em Saúde, 10 artigos do PubMed, 1 artigos da LILACS como representado na **figura 1**.

Figura 1 – Representação esquemática de síntese e análise de resultados.



Fonte: França MAS, et al., 2023.

O **Quadro 1** resume os artigos selecionados, a partir do autor, ano de publicação, objetivo e principais resultados encontrados.

Quadro 1 – Características dos estudos selecionados, quanto aos autores, ano de publicação, objetivos, abordagem e principais resultados.

Autor/ano	Objetivo	Abordagem	Principais resultados
BRUNO FJ e FILÁRTIGA EO, 2018.	Determinar a incidência de hiperglicemia em pacientes tratados com corticoides.	Estudo observacional prospectivo	Observaram que 35% dos pacientes apresentavam hiperglicemia. Vinte e seis por cento tinham níveis de HbA 1C \geq 6,5%. Apenas 14% eram diabéticos conhecidos. As patologias que mais necessitaram de corticosteroides foram as autoimunes, dentre as quais se destacam o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a artrite reumatoide. A prednisona foi o glicocorticoide mais utilizado. Nenhum paciente apresentou descompensação aguda como cetoacidose ou estado hiperosmolar.
CARDOZA-JIMÉNEZ K, et al., 2021.	Determinar se a variação diária da glicose é influenciada pelo uso de corticosteroides em pacientes tratados para COVID-19 em Lima-Peru.	Estudo de coorte prospectivo	Constataram que aqueles em uso de corticosteroides aumentaram a glicose média diária, bem como a primeira e a última medição de glicose. Um aumento nos níveis de glicose também foi observado naqueles com diabetes. Em contrapartida, observamos que houve diminuição na última glicemia do dia nos pacientes obesos
TUOHY J, et al., 2021.	Descrever o controle glicêmico materno e neonatal após a administração antenatal de corticosteroides em mulheres com diabetes durante a gravidez.	Estudo de coorte retrospectivo	Demonstraram que pós um curso inicial de corticosteroides, 92% e 52% das mulheres apresentaram concentrações de glicose no sangue > 7 e > 10 mmol/L, respectivamente. A concentração mediana de pico de glicose no sangue de aproximadamente 10 mmol/L ocorreu 9 horas após a administração de corticosteroides e a hiperglicemia durou aproximadamente 72 horas. Trinta por cento das mulheres deram à luz dentro de 72 horas após a última dose de corticosteroides. Bebês de mulheres hiperglicêmicas dentro de 24 horas após o nascimento eram mais propensos a desenvolver hipoglicemia.
METSALA J, et al., 2020.	Examinar se o uso de drogas antiasmáticas está associado ao risco de diabetes tipo 1 na infância.	Estudo de coorte	Observaram que os corticosteroides inalatórios (CI) e os β - agonistas inalatórios dispensados foram associados a um risco aumentado de diabetes tipo 1 após ajuste para outros medicamentos antiasmáticos, asma, sexo e década de nascimento. Esses achados sugerem que crianças em uso de corticosteroides inalatórios ou β - agonistas inalatórios podem ter risco aumentado de diabetes tipo 1.
PRICE DB, et al., 2019.	Avaliar se a terapia com corticoide inalatório para pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) está associada a um aumento do aparecimento ou progressão acelerada do diabetes mellitus tipo 2 ou a um aparecimento da osteoporose.	Estudo de coorte	Denotaram que para pacientes prescritos com CI, em comparação com LABA, o risco de aparecimento de diabetes aumentou significativamente, sem aumento geral no risco de progressão do diabetes ou aparecimento de osteoporose. No entanto, os riscos de início de diabetes, progressão de diabetes e início de osteoporose foram todos significativamente aumentados, com relações dose -resposta evidentes para todos os três resultados, em exposições médias de CI de 500 μ g/dia ou mais.

Autor/ano	Objetivo	Abordagem	Principais resultados
YEH J-H, et al., 2015.	Determinar o risco de diabetes mellitus em pacientes com miastenia gravis em uma grande coorte representando 99% da população de Taiwan.	Estudo de coorte retrospectivo	Demonstraram que a coorte miastenia gravis (MG) teve um risco 1,26 vezes maior de desenvolver diabetes em comparação com a coorte de comparação. Pacientes com MG sem uso de corticosteroides não tiveram risco aumentado de desenvolver diabetes e pacientes com MG com uso de corticosteroides tiveram risco 1,46 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus.
SHAHARIR SS, et al., 2015.	Investigar a prevalência e os fatores associados ao diabetes mellitus induzido por esteroides.	Estudo transversal	Observaram que, em um total de 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), treze deles (13%) desenvolveram diabetes induzida por corticostereoides, com o início mediano do diagnóstico desde o início do tratamento com glicocorticoides sendo de 8 anos.
HORTON DB, et al., 2021.	Quantificar as taxas de início recente de diabetes mellitus, hipertensão e tromboembolismo venoso associadas a diferentes padrões de exposição oral a glicocorticoides em uma ampla população pediátrica.	Estudo de coorte retrospectivo	Demonstraram que o diabetes e a hipertensão foram as toxicidades cardiometabólicas maior frequência a partir de padrões de exposição aos glicocorticoides variáveis de acordo com a doença de subjacente.
MATSUMOTO N, et al., 2016.	Esclarecer a prevalência e os fatores de risco de diabetes mellitus em pacientes com hepatite autoimune.	Estudo retrospectivo	Analisaram que Vinte e nove (24,5%) pacientes apresentavam DM e 21 (72,4%) receberam corticoides. A taxa de incidência cumulativa anual de diabetes recém-diagnosticado foi de 1,2%. A análise multivariada mostrou que DM ocorreu em pacientes mais velhos com maiores níveis séricos de imunoglobulina G.
MIYAWAKI Y, et al., 2018.	Explorar o inibidor de DPP-4, linagliptina, por sua eficácia e segurança na prevenção do desenvolvimento de diabetes mellitus induzido por glicocorticoides.	Estudo piloto	Evidenciaram que quatro dos cinco pacientes desenvolveram diabetes melito induzido por glicocorticóide dentro de 1 semana de tratamento com glicocorticóide. Durante 12 semanas, dois dos quatro pacientes com diabetes melito induzido por glicocorticóides necessitaram de medicamentos administrados por via oral, mas nenhum paciente necessitou de insulina. Os níveis de glicose no sangue antes do café da manhã e almoço tendem a diminuir com o tempo; os níveis médios de glicose antes do café da manhã foram de 93 e 79,5 mg/dL em 1 e 3 semanas, respectivamente.
TANABE K, et al., 2021.	Medir as mudanças nos níveis de glicose após injeção única de dexametasona com bloqueio do nervo usando um sistema de monitoramento contínuo de glicose em pacientes não diabéticos e investigar os fatores de risco para hiperglicemia.	Estudo de coorte	Salientaram que nível de glicose antes do procedimento foi associado com o nível de glicose no sangue previsto no primeiro dia. Os níveis previstos de glicose no sangue retornaram ao nível normal após o segundo dia.

Autor/ano	Objetivo	Abordagem	Principais resultados
STALLBERG B, et al., 2020.	Avaliar o risco de diabetes mellitus tipo 2 associado a corticosteroides inalatórios em pacientes suecos com DPOC.	Estudo observacional	Observaram que a taxa de incidência anual por 100.000 pessoas-ano variou de 850 a 1919. O uso de corticoide inalatório especialmente em altas doses em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) foi relacionado a um risco aumentado de DM2.
BLOECHLIGE R M, et al., 2018.	Examinar o risco de eventos adversos relacionados aos corticosteroides de baixa dosagem em uma grande população de pacientes do Reino Unido.	Estudo de coorte	Relataram que houve menores riscos elevados de úlcera péptica, distúrbios afetivos e catarata em doses mais altas, e riscos marginalmente aumentados de herpes zoster, eventos cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, e condições ósseas, em comparação com o não uso de prednisolona.
MCDONNEL M, et al., 2020.	Caracterizar a hiperglicemia induzida por glicocorticoides e identificar os principais preditores de risco.	Estudo observacional prospectivo	Demonstraram que 60% (56/94) da coorte registraram um episódio de hiperglicemia, incluindo 57% (50/88) daqueles sem história de DM, dos quais 19% (17/88) e 5% (4/88).
ABBAS N, et al., 2019.	Determinar a incidência de diabetes esteroide em internações médicas agudas e se corresponde à gravidade da doença e não à dose de glicocorticoide administrada.	Estudo retrospectivo	Evidenciaram que os pacientes que desenvolveram diabetes por glicocorticoides após hospitalização aguda tiveram maior gravidade da doença do que aqueles que mantiveram a normoglicemia, enquanto a dose de esteroides equivalente a 35 mg de prednisolona diariamente não foi diferente.
DUBE S, et al., 2015.	Determinar se o excesso de glicocorticoides aumenta a produção de cortisol no fígado via enzima 11 β -HSD-1 em humanos.	Estudo clínico randomizado	Relataram que as concentrações plasmáticas de cortisol foram maiores durante todo o período do estudo no grupo hidrocortisona. As taxas de aparecimento de cortisol C13 e produção hepática de cortisol C13 foram maiores no grupo hidrocortisona versus placebo, indicando aumento da atividade hepática de 11 β -HSD-1. O cortisol plasmático mais alto e o cortisol intra-hepático presumivelmente mais alto foram associados à supressão prejudicada da produção endógena de glicose no grupo hidrocortisona versus placebo.

Fonte: França MAS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

Os glicocorticoides são medicamentos que conseguem interferir no metabolismo da glicose e sensibilidade à insulina (CAMPOS HS, 2018), por conta de seus efeitos sobre músculos, fígado, adipócitos, pâncreas e outros elementos do organismo, uma vez que inibe o transporte de glicose estimulada por insulina, através do recrutamento prejudicado de transportador da glicose sensível à insulina (GLUT4) para a superfície celular (SALVIANO CMT, et al., 2020).

Nessa perspectiva, Dubes S, et al. (2015) realizaram um estudo clínico randomizado na Unidade de Pesquisa Clínica da Mayo Clinic, com trinta indivíduos saudáveis não diabéticos, com intervenção randomizada onde 15 pacientes fizeram uso de hidrocortisona e outros quinze indivíduos de placebo, em doses de 50 mg duas vezes ao dia por 1 semana, para determinar se o excesso de glicocorticoides aumenta a produção de cortisol no fígado via enzima 11 β -HSD-1, uma vez que é uma via enzimática responsável pelo desenvolvimento de obesidade, resistência à insulina e por conseguinte hiperglicemia induzida por esteroides.

Com isso, os pesquisadores observaram que a administração de 50 mg, duas vezes ao dia de hidrocortisona oral, por 7 dias, aumentou a conversão hepática de cortisona em cortisol através da via enzimática hepática 11 β -HSD-1. Dessa forma, também constataram que o excesso de corticosteroides resultante, ocasiona o aumento da atividade intra-hepática desta enzima, com consequente mecanismo de indução ou exacerbação da resistência hepática à insulina e aumento da produção endógena de glicose no estado de jejum (DUBES S, et al., 2015).

De forma concomitante, Bruno FJ e Filártiga EO (2018), demonstraram em seu estudo observacional e prospectivo, acerca da incidência de hiperglicemia em pacientes tratados com corticoides, com uma amostra total de 104 pacientes diabéticos e não diabéticos, com idade entre 18 a 91 anos de idade, que 35% dos indivíduos apresentaram quadros de hiperglicemia induzida por corticosteroides, e 26% tinham níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) \geq 6,5%. Além disso, nenhum paciente apresentou descompensação aguda como cetoacidose ou coma hiperosmolar.

Contudo, os autores apresentaram como limitação importante para a análise da incidência de hiperglicemia derivada do uso de corticoide, a exclusão na amostra final dos pacientes que faziam uso de corticosteroides inalatórios tópicos e intra-articulares, uma vez que não foram considerados um subconjunto clínico heterogêneo. A notoriedade deste grupo populacional para o fornecimento de informações valiosas se dá por conta da sua constituição como grupo de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus induzidos por glicocorticoides (BRUNO FJ e FILÁRTIGA EO, 2018).

A partir disso, é notório ressaltar o estudo de Price DB, et al. (2019), que identificaram uma amostra de 28.060 pacientes, no *Clinical Practice Research Datalink*, e 9.862 pacientes no *Optium Patient Care Research Database*, com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) antes do início de tratamento manutenção para DPOC de 1990 a agosto de 2015, para avaliar se a terapia com corticoide inalatório para pacientes com DPOC está associada a um aumento do aparecimento ou progressão acelerada do diabetes mellitus tipo 2 ou a um aparecimento da osteoporose. Segundo os autores, o risco de aparecimento de diabetes mellitus apresentou uma dose-resposta para exposição diária média a corticoides inalatórios com risco significativamente aumentado em casos de exposições médias diárias de \geq 500 μ g/dia (PRICE DB, et al., 2019).

De maneira equivalente, o risco de progressão do diabetes também mostrou uma evidente relação dose-resposta com exposição diária de glicocorticoides inalatórios para todos os pacientes e subgrupos do sistema *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) GOLD A/B e GOLD C/D, na qual o aumento de risco significativo se deu nos subgrupos GOLD C/D com exposições \geq 500 μ g/dia e para o subgrupo GOLD A/B em exposições \geq 1000 μ g/dia. Dessa maneira, obtiveram uma elevação de 34% na taxa de aparecimento de diabetes em pacientes tratados para doenças respiratórias em uso atual de corticosteroides inalatórios (PRICE DB, et al., 2019). Não obstante, em um trabalho para avaliar o risco de diabetes mellitus tipo 2 associado a corticosteroides inalatórios em pacientes com DPOC, Stallberg B, et al. (2020), incluíram 7.078 pacientes com DPOC e determinaram que para quase todos os grupos, exceto aqueles com administração

de baixa dose de corticoide inalatório com dosagem mista de medicamento, foi observado um aumento significativo do risco de diabetes tipo 2 em comparação com a população de referência.

Ademais, os autores também observaram uma relação dose-dependente, uma vez que o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus foi 32% e 64%, maior entre os pacientes que usavam corticoide inalatório contínuo estável de baixa e alta dose, respectivamente, durante todo o período do estudo, quando comparado com a referência de controle que não fazia uso de glicocorticoides inalatórios (STALLBERG B, et al., 2020).

Em um estudo de coorte com registros de saúde finlandeses, com uma coorte de referência de 80.909 crianças, onde Metsala J, et al. (2020) analisaram a associação do uso de drogas antiasmáticas com o risco de desenvolver diabetes tipo 1 na infância, os autores demonstraram que o risco de diabetes tipo 1 foi maior entre as crianças que usavam corticoides inalatórios em comparação com as que não usavam nenhum medicamento antiasmático no momento da primeira dispensação de corticoide inalatório.

Metsala J, et al. (2021), demonstraram que o número total de crianças em uso de antiasmáticos foi de 30.845, e a média de medicamentos dispensados por criança foi de 5,6, na qual, os mais comumente dispensados foram corticoides inalatórios simples, beta-agonistas inalatórios e beta-agonistas orais, onde, esta última classe se configurou como o grupo de drogas com maior número de usuários (23.992 crianças).

A associação do surgimento de diabetes tipo 1 na infância com uso de drogas antiasmáticas foi sugerida pela atuação dos corticosteroides inalatórios em afetar a homeostase da glicose via resistência à insulina e gliconeogênese e ocasionar efeitos tóxicos nas células das ilhotas e inibição da secreção de insulina (METSALA J, et al., 2020).

De forma semelhante, com análise de grupos pediátricos, Horton DB, et al. (2021), identificaram 198.855 crianças expostas a glicocorticoides, em uma amostra de 932.517 indivíduos elegíveis para o estudo de coorte retrospectivo para quantificar as taxas de início recente de diabetes mellitus, hipertensão e tromboembolismo venoso associadas a diferentes padrões de exposição oral a glicocorticoides em uma ampla população pediátrica, e demonstraram que, em termos absolutos, o diabetes e a hipertensão foram as toxicidades cardiometabólicas de ocorrência mais comum, a partir de padrões de exposição aos glicocorticoides variáveis de acordo com a doença de subjacente.

Em uma outra perspectiva de condições patológicas que fazem uso de corticoides em esquemas prolongados, Yeh JH, et al. (2015), em seu estudo de coorte retrospectivo, a partir de dados do Banco de Dados de Seguro Nacional de Saúde de Taiwan, com uma amostra total de 1.520 pacientes com miastenia gravis, demonstraram que os pacientes com miastenia gravis, em uso de glicocorticoides obtiveram um risco de 1,46 vezes maior de desenvolver diabetes mellitus em relação com a coorte de comparação, ao passo que os pacientes com a mesma enfermidade não apresentaram risco aumentado de desenvolver diabetes.

Do mesmo modo, Shaharir SS, et al. (2015), investigaram a prevalência e os fatores associados ao diabetes mellitus induzido por esteroides em 100 pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) atendidos na Clínica de Nefrologia/LES e Reumatologia da Universiti Kebangsaan Malaysia Medical Center que receberam tratamento com corticosteroides.

Nessa perspectiva, treze pacientes desenvolveram diabetes induzida por glicocorticoides, com início mediano do diagnóstico desde o começo do tratamento com corticoides. Além disso, a análise univariada e multivariada demonstrou o maior número de envolvimento de sistemas ou órgãos em decorrência do LES, a obesidade abdominal, hipertrigliceridemia e prednisolona diária ≥ 1 mg/kg/dia foram fatores fundamentais associados ao surgimento de diabetes mellitus (SHAHARIR SS, et al., 2015). De forma análoga, de acordo com Matsumoto N, et al. (2016), em seu estudo retrospectivo com 118 pacientes diagnosticados com hepatite autoimune de 1990 a 2014, durante o período de observação dos indivíduos incluídos na amostra, o diabetes mellitus desenvolveu-se em 17 pacientes, na qual, desses pacientes, 76,5% iniciaram o uso de corticoide. Por conseguinte, a prevalência de diabetes em pacientes com hepatite autoimune foi de 24,5% e os fatores de risco evidenciados configuraram-se como idade avançada e maior nível sérico de imunoglobulina G.

De acordo com Tanabe K, et al. (2021), em seu estudo de coorte com 46 pacientes não diabéticos submetidos à radiofrequência pulsada da raiz nervosa lombar ou sacral eletiva ou radiofrequência convencional do ramo lombar medial dos ramos primários posteriores com dexametasona em dose de 0,1 mg/kg, os níveis de glicose no sangue apresentaram-se mais elevados do que o habitual no primeiro dia após uma injeção local da medicação, porém, sem demonstração de níveis críticos de glicose na corrente sanguínea na maioria dos casos.

No entanto, os autores atribuíram limitações para a ocorrência do estudo como a utilização, por alguns pacientes, de medicamentos que influenciavam na inibição da via do citocromo p450 3A4, que é responsável pela depuração dos glicocorticoides, e também pela não eliminação da possibilidade de hiperglicemia induzida pelo estresse (TANABE K, et al., 2021).

Outrossim, em uma análise com 100 pacientes com internação aguda que receberam glicocorticoides em doses ≥ 10 mg de prednisolona por dia por pelo menos 24 horas, Abbas et al. (2019), analisaram que a incidência de diabetes induzida por corticosteroides foi de 14%, com duração mediada da internação antes da identificação da condição hiperglicêmica de 2,5 dias. Por conseguinte, os pacientes que desenvolveram diabetes ocasionada por esteroides após hospitalização aguda apresentaram maior gravidade da doença de base, do que aqueles indivíduos que mantiveram normoglicemia, enquanto ambos faziam uso da mesma dose do medicamento. Portanto, os autores levantaram a hipótese de que a terapia exógena com glicocorticoides pouco contribui para a patogênese da hiperglicemia em estados de hospitalização aguda, ao passo que a monitorização intensiva de glicose pode ser melhor direcionada para aqueles pacientes com maior gravidade da doença (ABBAS N, et al., 2019).

Não obstante, McDonnell M, et al. (2020), realizaram um estudo observacional prospectivo com 94 pacientes com doença inflamatória intestinal que receberam hidrocortisona intravenosa e denotaram que 60% (56 pacientes) da coorte registraram um episódio de hiperglicemia, que inclui 57% daqueles sem história de diabetes mellitus, dos quais 19% e 5% registraram, respectivamente, valores de glicose no sangue capilar ≥ 14 mmol/L e ≥ 20 mmol/L.

Sob esse ponto de vista, os principais determinantes independentes para ocorrência de hiperglicemia clinicamente significativa na coorte foram: alterações de proteína C reativa (PCR) na admissão, duração da doença seguida de episódios de trombocitose e anemia, que sugerem a carga inflamatória sistêmica e a duração da doença inflamatória intestinal (MCDONNELL M, et al., 2020).

Bloechliger M, et al. (2018), conduziram um estudo de coorte em uma grande população de pacientes do Reino Unido inscritos no Clinical Practice Research Datalink, com diferentes estágios de gravidade da asma para avaliar o risco de eventos adversos relacionados aos corticosteroides de baixa dosagem. A partir disso, observaram que o uso de prednisolona oral foi associado à ocorrência de diversas doenças, na qual, houve uma forte associação com o uso atual de prednisolona oral e infecções graves e possíveis relações dose-resposta com diabetes mellitus tipo 2, em conjunto com outros distúrbios de condição óssea, catarata e eventos cardiovasculares.

A utilização de corticosteroides também ocorre em situações pré-natais com a finalidade de melhorar os resultados para bebês nascidos prematuros. Porém, dados limitados sugerem que a concentração de glicose no sangue materno também se eleva por pelo menos um período de 48 horas após duas doses de glicocorticoides (ITOH A, et al., 2016).

A partir disso, TUOHY J, et al. (2021) descreveram em um estudo de coorte retrospectivo de mulheres com diabetes mellitus na gestação, recebendo corticoides pré-natais, a taxa de hiperglicemia materna e sua relação temporal com o uso de corticosteroides antes do parto. A amostra do estudo incluiu mulheres com diabetes na gestação, em um hospital terciário de referência obstétrica, com a exposição ao corticoide pré-natal, que foi definida como qualquer administração de corticosteroides com o objetivo de obter melhora para resultado neonatal a partir de 22 semanas completas de gestação. A partir da seleção de 647 pacientes que fizeram uso do medicamento, dentre as 7.317 mulheres identificadas com diabetes na gestação, no banco de dados do hospital, a ocorrência de hiperglicemia materna era comum (TUOHY J, et al., 2021).

Tuohy J, et al. (2021), observaram que mais de 90% das mulheres desenvolveram hiperglicemia com valores de glicose superiores a 7 mmol/L após um curso inicial ou repetido de corticoides, e mais de 50% das pacientes apresentaram hiperglicemia em limiares mais altos. Não obstante, denotaram que durante um curso inicial da utilização do medicamento, a concentração de glicose no sangue materno atingiu o pico aproximadamente 9 horas após cada dose e não retornou à linha de base por aproximadamente 72 horas.

Em um contexto da pandemia da COVID-19, diversos estudos, como o Recovery, demonstraram que o uso de dexametasona reduz a mortalidade em um quinto dos pacientes com a infecção que têm a necessidade de oxigenoterapia, e em um terço dos pacientes que precisa de ventilação mecânica. No entanto, por conta da exacerbação dos níveis glicêmicos e surgimento de hiperglicemia sustentada em pacientes hospitalizados, Cardoza-Jiménez K, et al. (2021), buscaram determinar em seu estudo de coorte prospectivo, sobre a influência do uso de corticoides na variação diária da glicose em pacientes tratados para COVID-19, em Lima-Peru.

Com isso, foram monitorados, com glicemia capilar diária, quatro vezes ao dia, um total de 53 pacientes internados por infecção por SARS-CoV-2, que receberam dexametasona, como parte do tratamento. Após a análise multivariada da variação diária de glicose, verificou-se que os pacientes não diabéticos aumentaram tanto a glicose média diária, quanto a primeira e a última medição de glicose, ao passo que ocorreu uma elevação de glicose média diária muito mais acentuada nos pacientes já diagnosticados com diabetes (CARDOZA-JIMÉNEZ K, et al., 2021).

Os autores também demonstraram que o aumento da variação diária de glicose em relação a glicemia basal, na primeira medição, às seis horas da manhã, foi de 23,9 mg/dl; na última medida, às dez horas da noite foi de 46,5 mg/dl, e na média diária foi de 14,9 mg/dl (CARDOZA-JIMÉNEZ K, et al., 2021).

Miyawaki Y, et al. (2018), realizaram um estudo para explorar a eficácia e segurança do linagliptina para a prevenção do desenvolvimento de diabetes mellitus induzido por glicocorticoides, com uma amostra de 5 indivíduos (três mulheres e dois homens) com idade mediana de 72 anos, na qual, quatro pacientes apresentavam doenças reumáticas, enquanto que um paciente possuía glomerulonefrite membranoproliferativa com crioglobulinemia.

O único paciente com doença renal, durante o período de observação, não desenvolveu diabetes mellitus induzido por glicocorticoides, porém necessitou se retirar do estudo por conta de uma transferência hospitalar. Contudo, os outros quatro indivíduos, com doença reumática, cursaram com o surgimento de diabetes em 1 semana, diagnosticados com valores de glicose pós-prandial, que permaneceu elevada após 4 semanas (MIYAWAKI Y, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em decorrência da ampla gama de aplicabilidade dos medicamentos corticosteroides e também, por conta das suas diversas vias de atuação no organismo humano, os glicocorticoides em diversos estudos como drogas capazes de induzir a resistência à insulina por vias enzimáticas hepáticas específicas, a hiperglicemia, e por conseguinte, a depender do processo dose-dependente, o período da terapia vigente e a gravidade da doença de base a qual foi recomendada o uso de tais medicações, os corticoides podem levar ao surgimento de diabetes mellitus, sobretudo o tipo 2, ao se tratar de adultos, especialmente aqueles em regime de tratamento para DPOC, hepatite autoimune, e lúpus eritematoso sistêmico; ou o tipo 1, quando se relaciona preferencialmente com crianças em terapia para controle da asma.

REFERÊNCIAS

1. ABBAS N, et al. Greater illness severity characterises steroid diabetes following acute hospitalisation. *Clin Med (London)*, 2019; 19 (1)
2. BLOEHLIGER M. et al. Adverse events profile of oral corticosteroids among asthma patients in the UK: cohort study with a nested case-control analysis. *Respir Res*, 2018; 19(1).

3. BRUNO FJ e FILÁRTIGA, E. O. Incidence of hyperglycemia in patients with corticosteroid therapy. *Rev. virtual. Soc. Parag. Med. Int*, 2018; 5(2).
4. CAMPOS HS. Corticoterapia. *Arq Asma Alerg Imunol*, 2018; 2(3).
5. CARDOZA-JIMÉNEZ K, et al. Daily glucose variation influenced by the use of corticosteroides in COVID-19 patients treated in Lima-Peru. *Diabetes Metab Syndr*, 2021; 15(4).
6. DUBE S, et al. Glucocorticoid excess increases hepatic 11 β -HSD-1 activity in humans: implications in steroid-induced diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100(11): 4155-62.
7. HORTON DB, et al. Oral glucocorticoids and incident treatment of diabetes mellitus, hypertension and venous thromboembolism in children. *Am J Epidemiol*, 2021; 190 (3): 403-412.
8. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8^a ed. International Diabetes Federation; 2017: 145.
9. ITOH A, et al. Time-dependent changes in insulin requirement for maternal glycemic control during antenatal corticosteroid therapy in women with gestational diabetes: a retrospective study. *Endocr J*, 2016; 63(1):101-4.
10. MALTA DC, et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *Rev Bras Epidemiol*, 2019; 22(2).
11. MATSUMOTO N, et al. Prevalence and risk factors of diabetes mellitus in patients with autoimmune hepatitis. *Intern Med*, 2016; 55(8):879-85.
12. MCDONNELL M, et al. High incidence of glucocorticoid-induced hyperglycaemia in inflammatory bowel disease: metabolic and clinical predictors identified by machine learning. *BMJ Open Gastroenterol*, 2020 7(1).
13. METSALA J, et al. Use of antiasthmatic drugs and the risk of type 1 diabetes in children: a nationwide case-cohort study. *Am J Epidemiol*, 2020; 189 (8): 779-787.
14. MIYAWAKI Y, et al. An open-label pilot study on preventing glucocorticoid-induced diabetes mellitus with linagliptin. *J Med Case Rep*, 2018; 12(1): 288.
15. MOURI M e BADIREDDY M. Hyperglycemia. *StatPearls*, 2022.
16. NEVES FS. Dez regras práticas para a terapia com corticoides nas doenças inflamatórias em adultos. *Bol Curso Med UFSC*, 2018; 4(10).
17. PINTO FR, et al. O uso prolongado de fármacos glicocorticoides e o desenvolvimento da síndrome de cushing. *Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro*, 2018.
18. PRICE DB, et al. Inhaled corticosteroids in COPD and onset of type 2 diabetes and osteoporosis: matched cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2019; 29(1): 38.
19. ROBERTS A, et al. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*, 2018; 35(8): 1011-1017.
20. SALVIANO CMT, et al. Hiperglicemia induzida por corticosteroides: uma revisão integrativa. *Visão Acadêmica*, 2020; 21(1).
21. SCHMIDT AM. Highlighting diabetes – the epidemic continues. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018; 38(1).
22. SHAHARIR SS, et al. Steroid-induced diabetes mellitus in systemic lupus erythematosus patients: analysis from a Malaysian multi-ethnic lupus cohort. *Int J Rheum Dis*, 2015; 18(5): 541-7.
23. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. *Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes 2019-2020*. São Paulo: SBD, 2019.
24. STALLBERG B, et al. Inhaled corticosteroids and the risk of type 2 diabetes among Swedish COPD patients. *NPJ Prim Care Respir Med*, 2020; 30(1): 47.
25. TANABE K, et al. Risk factors of hyperglycemia after nerve blockade with dexamethasone in non-diabetes mellitus patients: a cohort study. *Pain Physician*, 2021; 24(1):87-93.
26. TAVARES FRS, et al. Efeitos deletérios do uso crônico de corticoides: uma abordagem do desenvolvimento de síndrome de cushing. *Research. Society and Development*, 2021; 10(4).
27. TUOHY J, et al. Maternal and neonatal glycaemic control after antenatal corticosteroid administration in women with diabetes in pregnancy: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2021; 16(2).
28. YEH J-H, et al. Risk of diabetes mellitus among patients with myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*, 2015; 132(2): 132-8.