



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Síndrome de Cushing iatrogénica por interacção entre Fluticasona inalada e Ritonavir

Joana Margarida Neves Figueiredo

ABRIL'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Endocrinologia

Síndrome de Cushing iatrogénica por interacção entre Fluticasona inalada e Ritonavir

Joana Margarida Neves Figueiredo

Orientado por:

Dra. Sónia do Vale

ABRIL'2017

Índice

Resumo	1
Abstract.....	1
Palavras-chave	2
Introdução.....	3
Caso Clínico	4
Discussão	9
Agradecimentos.....	13
Bibliografia.....	14
Anexos	16

Resumo

Os corticosteróides inalados, como a fluticasona, são geralmente considerados fármacos seguros e com poucos efeitos adversos, uma vez que atingem baixas concentrações plasmáticas devido ao seu metabolismo pelo citocromo hepático P450 3A4. Contudo, quando associados a inibidores deste citocromo, como o ritonavir, podem levar a Síndrome de Cushing iatrogénica por acumulação sistémica de corticosteróides e consequente supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal.

Apresenta-se um caso de Síndrome de Cushing iatrogénica num doente portador do Vírus da Imunodeficiência Humana sob terapêutica anti-retroviral com ritonavir, após associação de um corticosteróide inalado, a fluticasona, para tratamento de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. Meses depois do início desta associação, o quadro clínico complicou-se com osteoporose, hipertensão arterial e necrose asséptica do joelho esquerdo.

Pretende-se com este caso clínico alertar para a importância da interacção medicamentosa entre os corticosteróides inalados e os anti-retrovirais inibidores do citocromo P450 e para as graves consequências que dela podem advir.

Abstract

Inhaled corticosteroids, such as fluticasone, are generally considered safe and do not usually lead to systemic adverse events, since their plasma concentrations are low due to metabolism by hepatic cytochrome P450 3A4. However, when associated with inhibitors of this cytochrome, such as ritonavir, they may lead to iatrogenic Cushing's Syndrome by systemic accumulation of corticosteroids and consequent suppression of the Hypothalamic-Hypophysis-Adrenal axis.

We present a case of iatrogenic Cushing's Syndrome in a patient with Human Immunodeficiency Virus infection on antiretroviral therapy with ritonavir, after association of an inhaled corticosteroid, fluticasone, for treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Months after this association, the clinical picture was complicated by osteoporosis, arterial hypertension and aseptic necrosis of the left knee.

It is intended with this clinical case to alert for the importance of the interaction between corticosteroids and inhibitors of cytochrome P450 and to the severe consequences that may occur.

Palavras-chave

Síndrome de Cushing, Ritonavir, Corticosteróides inalados, Fluticasona
Cushing's Syndrome, Ritonavir, Inhaled Corticosteroids, Fluticasone

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Escrito de acordo com o antigo Acordo Ortográfico.

Introdução

O ritonavir, anti-retroviral pertencente à classe dos inibidores da protease, é frequentemente prescrito em associação com outros anti-retrovirais como tratamento de primeira linha na infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (1). O seu mecanismo de acção consiste na inibição do citocromo hepático P450 3A4, permitindo que outros anti-retrovirais metabolizados por esta via atinjam concentrações séricas mais elevadas. Desta forma, é possível diminuir a dose de fármacos administrados e aumentar o intervalo entre tomas, melhorando a adesão terapêutica e prevenindo o desenvolvimento de resistências (2,3).

Os corticosteróides inalados são fármacos muito utilizados no tratamento da Asma, Rinite Alérgica e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC). São considerados seguros e com poucos efeitos adversos graças às baixas concentrações plasmáticas que atingem após metabolização pelo citocromo P450 3A4. Contudo, quando associados a potentes inibidores deste citocromo, como o ritonavir, a concentração de corticosteróides em circulação aumenta significativamente, podendo levar a supressão do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (HHS) e Síndrome de Cushing, com risco de Insuficiência Suprarrenal aguda em caso de suspensão abrupta do corticosteróide (1, 2).

É apresentado um caso de Síndrome de Cushing iatrogénico num doente portador de VIH sob terapêutica com fluticasona e vários anti-retrovirais, entre eles o ritonavir. O doente desenvolveu várias complicações associadas ao hipercortisolismo, nomeadamente osteoporose, hipertensão arterial (HTA) e necrose asséptica do joelho esquerdo.

O objectivo deste trabalho é alertar para a importância da interacção medicamentosa entre os corticóides inalados e os anti-retrovirais inibidores do citocromo P450 3A4 e para as graves consequências que dela podem advir.

Caso Clínico

Doente do sexo masculino, de 44 anos, leucodérmico, com antecedentes de alcoolismo, hábitos tabágicos (30 UMA) e infecção pelo VIH conhecida desde os 25 anos de idade. Na altura do diagnóstico o doente apresentava uma contagem de células T CD4+ de 24 células/mm³ (valor de referência [VR]: >200 células/mm³) e carga viral de 630000 cópias de RNA VIH1/mL. Iniciou Terapêutica Antirretrovírica Combinada (TArC) aos 28 anos (efavirenz e lamivudina/zidovudina) após diagnóstico de Síndrome de Imunodeficiência Humana (SIDA) no contexto de Tuberculose.

Em 2006, aos 33 anos, devido a má adesão terapêutica, manutenção de uma contagem de células T CD4+ diminuída (78 células/mm³, VR: >200 células/mm³), carga viral elevada (2300 cópias de RNA VIH1/mL log 3.38) e desenvolvimento de resistência a alguns anti-retrovirais, substituiu-se a TArC para lopinavir/ritonavir, saquinavir e tenofovir. Dois meses após início desta terapêutica, apresentava aumento da células T CD4+ (154 células/mm³, VR: >200 células/mm³) e carga viral indetectável.

Em 2007, aos 34 anos, foi-lhe diagnosticada DPOC, tendo iniciado terapêutica inalatória com salmeterol 50 µg + fluticasona 250 µg bid e brometo de tiotrópio 18 µg id.

Cerca de 2 anos depois, aos 36 anos, o doente desenvolveu necrose asséptica da cabeça do fémur direito tendo sido submetido a artroplastia total da anca.

Em 2012, aos 39 anos, aproximadamente 5 anos após o início da terapêutica com corticosteróides inalados, o doente notou aumento gradual do volume abdominal, torácico e cervical, assim como edema dos membros inferiores. Foi avaliado em consulta de Medicina Interna, que diagnosticou HTA e instituiu terapêutica anti-hipertensora com lisinopril 20 mg id e irbesartan 75 mg id. Nesta altura, a avaliação analítica revelava diminuição do cortisol urinário (5 µg/24h, VR: 55,5-286 µg/24h) e do cortisol sérico (0,3 µg/dL, VR: 4,3-23 µg/dL) e um valor de Hormona Adrenocorticotrófica (ACTH) baixo (<5 pg/mL, VR: <46 pg/mL) indicando supressão do eixo HHS (Tabela 1).

Em 2013, com 40 anos, o doente foi referenciado à consulta de Endocrinologia devido a aumento de 15 kg em 4 meses (entre Setembro de 2012 e Janeiro de 2013), irritabilidade, aumento do tecido adiposo com localização preferencialmente central, aparecimento de estrias no abdómen, braços e coxas, ginecomastia e edema dos



Fig. 1 Estrias púrpuras exuberantes

central do tecido adiposo com aumento da gordura retroescapular, atrofia muscular proximal e estrias púrpuras exuberantes, largas e divergentes no abdómen, braços e coxas (Fig. 1). A avaliação analítica revelou novamente valores de cortisol urinário (10 $\mu\text{g}/24\text{h}$, VR: 55,5-286 $\mu\text{g}/24\text{h}$), cortisol sérico (0,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$, VR: 4,3-23 $\mu\text{g}/\text{dL}$) e ACTH (<5 pg/mL , VR: <46 pg/mL) baixos, mantendo-se a supressão do eixo HHS.

Perante este quadro, foi feito o diagnóstico de Síndrome de Cushing de causa exógena/iatrogénica resultante da toma de fluticasona inalada. Sugeriu-se então a redução da dose deste fármaco de 2 para 1 inalação por dia e a manutenção da terapêutica com brometo de tiotrópio.

Após 4 meses de redução da dose dos corticosteróides detectou-se, nas análises de reavaliação, dislipidémia (colesterol total de 233 mg/dL , VR: <190 mg/dL ; triglicéridos 155 mg/dL , VR: <150 mg/dL ; colesterol-HDL de 54 mg/dL , VR: >40 mg/dL) e um hipogonadismo hipergonadotrófico com valores de hormona luteinizante (LH) e hormona folículo-estimulante (FSH) elevados (12,71 U/L, VR: 1,5-9,3 U/L; e 36,6 U/L, VR: 1,4-18,1 U/L, respectivamente) e testosterona livre diminuída (2 pg/mL , VR: 7,2-23 pg/mL). Para além disso, os valores de renina estavam elevados (176,8 pg/mL , VR: 1,6-14,7 pg/mL) e os de aldosterona encontravam-se dentro dos valores de referência (26,3 pg/mL , VR: 10-160 pg/mL deitado). Os valores de ACTH (<5 pg/mL , VR: <46 pg/mL), cortisol urinário (9 $\mu\text{g}/24\text{h}$, VR: 55,5-286 $\mu\text{g}/24\text{h}$) e cortisol sérico (0,4 $\mu\text{g}/\text{dL}$, VR: 4,3-23 $\mu\text{g}/\text{dL}$) mantinham-se diminuídos. Tal indicava que, apesar da redução da corticoterapia, o doente continuava com supressão do eixo HHS, pelo que se optou por continuar o desmame progressivo da dose de corticosteróides inalados,

membros inferiores. O doente referia ainda disfunção eréctil. Negava consumo excessivo de álcool há cerca de 6 meses. Nesta altura, cumpria TArC com ritonavir 100 mg id, raltegravir 400 mg bid, darunavir 400 mg id e tenofovir 300 mg id. Ao exame objectivo apresentava fácies cushingóide, eritema da face, distribuição

acabando por ser suspensos e substituídos por indacaterol 150 µg inalado id em Julho de 2013. Iniciou também a toma de pravastatina 20mg id para controlo da dislipidémia.

No final do ano de 2013 (41 anos) e após 3 meses sem qualquer terapêutica com corticosteróides, o doente apresentava ao exame objectivo um fácies menos cushingóide, sem edema e estrias menos púrpuras. Registou-se ainda perda de peso de 6 kg em 9 meses (entre Janeiro de 2013 e Outubro de 2013). Analiticamente continuava a apresentar valores de cortisol sérico (2,6 µg/dL, VR: 4,3-23 µg/dL) e cortisol urinário (13 µg/24h, VR: 55,5-286 µg/24h) diminuídos, embora um pouco mais próximos dos valores de referência. A ACTH já não se apresentava suprimida (10,5 pg/mL, VR: <46 pg/mL). O hipogonadismo hipergonadotrófico manteve-se, embora com alguma subida nos níveis de testosterona: LH (12,69 U/L, VR: 1,5-9,3 U/L) e FSH (26,3 U/L, VR: 1,4-18,1 U/L) diminuíram, e a testosterona livre aumentou (5,36 pg/mL, VR: 7,2-23 pg/mL). A testosterona total encontrava-se dentro dos valores de referência (465 ng/dL, VR: 240-830 ng/dL) e a SHBG acima dos mesmos (64,2 nmol/L, VR: 10-57 nmol/L).

Apesar da alteração dos fármacos para a DPOC, o doente manteve-se clinicamente estável do ponto de vista respiratório, sem necessidade de retomar terapêutica com corticosteróides inalados.

O doente manteve acompanhamento regular em consultas de Endocrinologia, tendo-se verificado uma melhoria gradual das manifestações clínicas da Síndrome de Cushing assim como das alterações laboratoriais, com normalização da função do eixo HHS (ACTH: 21,4 pg/mL, VR: <46 pg/mL; cortisol sérico: 12,2 µg/dL, VR: 4,3-23 µg/dL; cortisol urinário: 84 µg/24h, VR: 55,5-286 µg/24h). De referir ainda redução da ingestão de álcool para 8 cervejas/mês (cerca de 2,6 unidades/semana) desde início de 2014 e melhoria da disfunção erétil.

Aos 41 anos (em 2014), a osteodensitometria mostrou valores compatíveis com Osteoporose (T-score do colo do fémur -1,6, T-score do fémur total -1,7 e T-score na coluna lombar -2,9) (Tabela 2). Analiticamente tinha valores de Hormona Paratiroideia elevados (97,8 pg/mL, VR: 14-72 pg/mL), com cálcio, fósforo e magnésio séricos normais, e valores de 25-hidroxi-vitamina D abaixo do valor desejável (16,8 ng/mL; VR: 30-80 ng/mL). O doente iniciou então terapêutica com Carbonato de Cálcio 1500 mg + Colecalciferol 400 UI id e Alendronato 70 mg 1vez/semana.

No mesmo ano, perante queixas de gonalgia esquerda, foi solicitada uma ressonância magnética do joelho esquerdo que revelou enfarte ósseo e edema medular do côndilo interno e extremidade proximal da tíbia. Concluiu-se que se tratava de uma

necrose asséptica do joelho esquerdo em provável relação com o hipercortisolismo de longa duração. Para além de terapêutica analgésica, houve necessidade de descarga do membro inferior esquerdo sendo que, após 1 ano, o doente se encontrava sem dor ou incapacidade funcional e sem progressão radiológica da lesão.

Em 2015, por quadro de infertilidade conjugal e atendendo à manutenção do hipogonadismo hipergonadotrófico (LH 15,9 U/L, VR:1,5-9,3 U/L; FSH 27,2 U/L, VR: 1,4-18,1 U/L; testosterona total 289,7 ng/dL, VR: 240-838 ng/dL; testosterona livre 5,6 pg/mL, VR: 7,2-23 pg/mL; SHBG 54,9 nmol/L, VR: 10-57 nmol/L), foi pedido um espermograma que revelou oligospermia (concentração de espermatozóides: 7 milhões/mL, VR: \geq 15 milhões/mL). De referir ainda que foi pedido estudo do cariótipo, o qual se revelou normal para um indivíduo do sexo masculino (46XY). O doente negava queixas de disfunção erétil.

A osteodensitometria de reavaliação realizada aos 43 anos (em 2016) revelou uma melhoria da densidade mineral óssea (T-score do colo do fémur -1,1, T-score do fémur total -1,5 e T-score na coluna lombar -1,6), traduzindo uma evolução de osteoporose para osteopénia. Após cerca de 2 anos de terapêutica, o doente suspendeu a toma de Carbonato de Cálcio + Colecalciferol e Alendronato por iniciativa própria. As análises laboratoriais realizadas na mesma altura revelaram um valor de testosterona total normal (358,6 ng/dL, VR: 240-830 ng/dL), indicando recuperação da função gonádica. Houve também melhoria da dislipidémia (colesterol total de 214 U/L, VR: <190 mg/dL; triglicéridos de 113 mg/dL, VR: <150 mg/dL; colesterol-HDL de 49 mg/dL, VR: >40 mg/dL), mantendo terapêutica com pravastatina 20 mg id.

Os valores de ACTH (26,4 pg/mL, VR: <46 pg/mL), cortisol sérico (20,5 μ g/dL, VR: 4,3-23 μ g/dL) e cortisol urinário (194 μ g/24h, VR: 55,5-286 μ g/24h) eram normais e o teste de supressão do cortisol após toma de 1 mg de dexametasona mostrou uma normal supressão do cortisol (cortisol sérico de 1 μ g/dL após 1 mg de dexametasona, VR: <1,8 μ g/dL).

Ao exame objectivo, o doente continuou a apresentar melhorias em relação às manifestações do Síndrome de Cushing, com estrias cada vez mais claras, perda de peso e tensão arterial dentro de valores normais, ainda sob terapêutica anti-hipertensora com lisinopril 20 mg id. Os hábitos alcoólicos continuaram presentes, embora reduzidos.

Ao longo da evolução do quadro, o doente nunca apresentou clínica sugestiva de Insuficiência da Suprarrenal, como por exemplo, mal-estar geral, alteração do estado

mental, perda de peso rápida, náuseas, diminuição da força muscular, diarreia, dor abdominal ou poliúria.

Discussão

O caso clínico descrito pretende ilustrar uma Síndrome de Cushing iatrogénica resultante da interacção medicamentosa entre ritonavir e fluticasona.

Existem já diversos artigos publicados que descrevem as consequências desta associação de fármacos. Em 2013, uma revisão da literatura sobre este tema encontrou 51 casos referentes a efeitos adversos da interacção entre corticosteróides inalados ou intranasais e inibidores da protease, versando a maioria sobre a associação entre fluticasona e ritonavir (4). Contudo, continuam a surgir casos semelhantes (1,5), pelo que é importante alertar para as possíveis consequências e para a necessidade de acompanhamento regular dos doentes sob terapêutica com inibidores do citocromo P450 concomitantemente com outros fármacos.

O ritonavir é um anti-retroviral inibidor da protease frequentemente prescrito na infecção pelo VIH como parte da TARV. É um potente inibidor do citocromo hepático P450 3A4, aumentando significativamente a concentração sérica de outros inibidores da protease incluídos na TARV. É assim possível diminuir a dose de fármacos administrados e aumentar o intervalo entre cada toma, melhorando a adesão terapêutica e prevenindo o desenvolvimento de resistências (2,3,5).

No entanto, existem outros fármacos que também são metabolizados via citocromo P450 3A4, como os corticosteróides. No caso das formulações inaladas e intranasais, a sua extensa metabolização permite que atinjam baixas concentrações plasmáticas, pelo que são consideradas seguras e com poucos efeitos adversos (2). Contudo, se o citocromo P450 estiver inibido, as concentrações plasmáticas dos corticosteróides aumentam significativamente, levando a maior risco de efeitos adversos sistémicos, mesmo utilizando formulações inaladas ou intranasais (6). Dentro dos corticosteróides inalados, a fluticasona é aquele que apresenta maior afinidade para o receptor glucocorticóide, tem maior semi-vida de ligação ao mesmo e é o mais lipofílico, permitindo maior volume de distribuição. Estas características farmacocinéticas facilitam a acumulação sistémica da fluticasona e tornam-na mais susceptível à interacção com inibidores do citocromo P450 3A4, como o ritonavir (2,7). A acumulação de corticosteróides a nível sistémico pode então levar a Síndrome de Cushing iatrogénica.

A Síndrome de Cushing caracteriza-se por um conjunto de sinais e sintomas que resultam da exposição prolongada a doses elevadas de glucocorticóides endógenos ou exógenos. Quando o hipercortisolismo é de origem exógena denomina-se Síndrome de Cushing iatrogénica, representando a maioria dos casos desta síndrome. Pode dever-se à administração de corticosteróides orais, injectáveis ou, mais raramente, inalados e intranasais (8). O quadro clínico da Síndrome de Cushing é heterogéneo. A característica clínica mais comum é a obesidade central devida à acumulação de gordura visceral. Outras manifestações típicas incluem aumento de peso, fâcies em “lua cheia”, pletora facial, deposição de tecido adiposo nas regiões cervico-dorsal (pescoço de búfalo) e supra-clavicular, atrofia da pele, acne, equimoses fáceis, estrias largas e violáceas localizadas preferencialmente na região lateral do abdómen, região axilar e região lateral das coxas (9). O hirsutismo, a miopatia proximal, a insulino-resistência, a dislipidémia, a HTA, a imunossupressão, as alterações psiquiátricas e a osteopenia e osteoporose estão também frequentemente presentes na Síndrome de Cushing (10). Perante o caso clínico apresentado, é igualmente importante ter em conta que o hipogonadismo, a infecção pelo VIH e a utilização de anti-retrovirais, sobretudo tenofovir, poderão também contribuir para a diminuição da densidade mineral óssea (11,12).

Existem outras consequências do hipercortisolismo também importantes e que merecem destaque tendo em conta o caso clínico apresentado: disfunção gonádica e necrose asséptica de estruturas ósseas. Na disfunção gonádica, que ocorre em mais de 75% dos doentes (9), o que acontece habitualmente é uma diminuição da testosterona, juntamente com diminuição da produção da Hormona libertadora de Gonatrofina (GnRH) pelo hipotálamo e conseqüente diminuição da libertação de FSH e LH pela hipófise – hipogonadismo hipogonadotrófico (10,13). No entanto, o caso clínico apresentado cursou com um aumento da libertação de FSH e LH com níveis de testosterona diminuídos - hipogonadismo hipergonadotrófico. Tendo em conta o caso clínico, há a considerar várias hipóteses que contribuem para esta alteração. Por um lado, o etanolismo crónico e a utilização de determinadas drogas poderão levar a hipogonadismo hipergonadotrófico (13,14). Por outro lado, a infecção pelo VIH pode associar-se a hipogonadismo em 29% a 88% dos indivíduos, dependendo dos estudos, por acção directa do vírus, por infecções oportunistas ou ainda por neoplasias. Na maioria dos casos, os doentes portadores do VIH desenvolvem hipogonadismo

hipogonadotrófico, contudo, em cerca de 25% a 43% dos casos observa-se hipogonadismo hipergonadotrófico (12, 14, 15, 16).

Quanto à necrose asséptica da cabeça do fémur direita que surgiu cerca de 2 anos após o início do corticosteróide inalado, é importante referir que pode constituir a primeira manifestação da Síndrome de Cushing, embora tal não seja o mais frequente. Para além disso, como já foi referido, o doente tem antecedentes de alcoolismo que representa uma das causas mais comuns para necrose asséptica da cabeça do fémur não traumática, pelo que não é possível concluir se o hipercortisolismo foi causa isolada desta manifestação (17).

No que diz respeito ao diagnóstico diferencial de Síndrome de Cushing iatrogénica nos doentes sob terapêutica com anti-retrovirais, é importante não esquecer o diagnóstico de lipodistrofia relacionada com estes fármacos. Na lipodistrofia há uma desregulação metabólica que leva a manifestações semelhantes às da Síndrome de Cushing, como o aumento de peso, a distribuição central do tecido adiposo com acumulação de gordura na região dorso-cervical e a atrofia muscular periférica. A presença de aumento de peso rápido, aumento do apetite, hirsutismo, estrias abdominais violáceas, equimoses fáceis e pletora facial apontam para Síndrome de Cushing. Em contrapartida, a lipodistrofia associada ao VIH associa-se a uma atrofia muscular periférica mais evidente que na Síndrome de Cushing (2, 4, 6, 18). A avaliação laboratorial esclarece o diagnóstico, uma vez que na Síndrome de Cushing iatrogénica a síntese endógena de cortisol encontra-se suprimida devido ao mecanismo de *feedback* negativo exercido pelo excesso de corticosteróides exógenos sobre o hipotálamo e hipófise. Desta forma, um doseamento de cortisol sérico suprimido pressupõe que a fonte de cortisol é exógena e, nesse caso, a ACTH está também habitualmente suprimida. No entanto, se a terapêutica incluir hidrocortisona, o doseamento do cortisol não permite distinguir o cortisol endógeno do cortisol administrado. No caso de outros corticosteróides, poderá também haver interferências nos doseamentos efectuados. Contudo, perante ACTH e cortisol séricos suprimidos, a fonte será necessariamente exógena.

Quanto à terapêutica a adoptar perante o diagnóstico de Síndrome de Cushing iatrogénica devido à interacção entre corticosteróides inalados e ritonavir, há várias opções possíveis:

- 1) substituir o ritonavir por outro anti-retroviral que não actue no citocromo P450 3A4, mantendo a terapêutica com fluticasona;

2) reduzir a dose de fluticasona, mantendo o ritonavir;

3) substituir a fluticasona por outro corticosteróide inalado menos potente e menos dependente do metabolismo pelo citocromo P450 (ex.: beclometasona, budesonida), por um antagonista dos leucotrienos (ex.: montelucaste) ou por um agente anticolinérgico (ex.: tiotrópio), mantendo o ritonavir. Contudo, é necessário manter vigilância apertada quando se optar por outro corticosteróide inalado concomitantemente com inibidores do citocromo P450 3A4, devendo sempre administrar-se a menor dose possível (5, 6, 7).

Se a terapêutica escolhida for a suspensão da corticoterapia, esta deve ser feita sempre de forma progressiva pelo risco de Insuficiência Suprarrenal Aguda. As manifestações clínicas desta complicação incluem mal-estar geral, alteração do estado mental, perda de peso rápida, náuseas, diminuição da força muscular, diarreia, dor abdominal, poliúria, ou mesmo uma crise Addisoniana. É necessário manter monitorização clínica apertada, devendo iniciar-se terapêutica de substituição com corticosteróides (ex.: prednisolona, hidrocortisona) quando esta complicação ocorre (1).

Com a apresentação deste caso pode então concluir-se que, se um doente medicado com ritonavir (ou outro inibidor do citocromo P450 3A4) necessitar de corticoterapia inalada ou intranasal, a fluticasona não deve ser a primeira opção terapêutica.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, um grande obrigada à Dra. Sónia do Vale, por toda a disponibilidade, paciência e ajuda, sem as quais não seria possível completar esta etapa. Agradeço também à Dra. Margarida Serrado, que deu uma grande ajuda a completar este trabalho.

À minha família, por todo o apoio incondicional e por me ensinarem a ser uma pessoa melhor. Mãe, Pai, Pedro e Nani, obrigada por terem sido um exemplo desde sempre. Rita, Ricardo e Inês, obrigada por terem vindo completar esta Família, ainda a crescer.

Aos amigos de longa data, Patrícia, Bia, Bárbara, Diogo, Ana e Marta, por mostrarem que há “coisas” que duram. Obrigada por estarem presentes quase desde que me conheço.

Aos amigos da Faculdade, Andreia, Rita, Marina e Sara, por partilharem tantas dificuldades que outros não entendem. Dizem que são amigos para sempre.

Bibliografia

1. Wood B. R., Matthew Lacy J., Johnston C., Weigle D. S., and Dhanireddy S. (2015) Adrenal Insufficiency as a Result of Ritonavir and Exogenous Steroid Exposure: Report of 6 Cases and Recommendation for Management. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care* Vol. 14 (4) 300-305.
2. Mahlab-Guri K., Asher I., Gradstein S., Zung A., Radian-Sade S., Elbirt D., and Sthoeger Z. (2011) Inhaled Fluticasone Causes Iatrogenic Cushing's Syndrome in Patients Treated with Ritonavir. *Journal of Asthma* 48:860-863.
3. Valin N., De Castro N., Garrait V., Bergeron A., Bouché C., and Molina J. M. (2009) Iatrogenic Cushing's Syndrome in HIV-Infected Patients Receiving Ritonavir and Inhaled Fluticasone: Description of 4 New Cases and Review of the Literature. *Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care* Volume 8 Number 2 113-121.
4. Saberi P., Phengrasamy T., and Nguyen D.P. (2013) Inhaled Corticosteroid Use in HIV-positive Individuals taking Protease Inhibitors: a Review of Pharmacokinetics, Case Reports, and Clinical Management. *HIV Med* 14(9): 519-529.
5. Epperla N., and McKiernan F. (2015) Iatrogenic Cushing Syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *SpringerPlus* 4:455
6. Raveendran A.V. (2014) Inhalational Steroids and Iatrogenic Cushing's Syndrome. *The Open Respiratory Medicine Journal* 8, (Suppl 1: M4) 74-84.
7. Foisy M.M., Yakiwchuk E.M.K., Chiu I., and Singh A.E. (2008) Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Medicine* 9 389-396.
8. Peate I., and Holmes E. (2014) Cushing's syndrome: a problema of excess cortisol. *British Journal of Healthcare Assistants* Vol 08 No 02.
9. Alves M., Neves C., and Medina J.L. (2008) Diagnóstico Laboratorial de Síndrome de Cushing. *Acta Médica Portuguesa* 23: 063-076.
10. Ntali G., Grossman A., and Karavitaki N. (2015) Clinical and biochemical manifestations of Cushing's. *Pituitary* 18:181-187.

11. <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/1/adult-and-adolescent-arv-guidelines/31/adverse-effects-of-arv>
12. Ashby J., Goldmeier D., and Sadeghi-Nejad H. (2013) Hypogonadism in Human Immunodeficiency Virus-Positive Men. *Korean J Urol* 2014;55:9-16.
13. Darby E., and Anawalt B.D. (2005) Male Hypogonadism, an Update on Diagnosis and Treatment. *Treat Endocrinol* 4 (5): 293-309.
14. Ponte C., Gurgel M., and Montenegro R. (2009) Disfunção do eixo gonadotrófico em homem com infecção pelo HIV/Aids. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009;53/8
15. Gomes A.R., Souteiro P., Germana Silva C., Sousa-Pinto B., Almeida F., Sarmiento A., Carvalho D., and Freitas P. (2016) Prevalence of testosterone deficiency in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *BMC Infectious Diseases* 16:628.
16. Tripathy S.K., Agrawala R.K., and Baliarsinha A.K. (2015) Endocrine alterations in HIV infected patients. *Indian J Endocr Metab* 2015;19:143-7.
17. Koch C.A., Tsigos C., Patronas N.J., and Papanicolaou D.A. (1999) Cushing's Disease Presenting with Avascular Necrosis of the Hip: An Orthopedic Emergency. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84:3010-3012.
18. Roux C.W., Beckles M.A., Besser G.M., Pinching A.J., and Davison A.G. (2001) Cushing's syndrome secondary to inhaled corticosteroids mimicking HIV-associated lipodystrophy. *HIV Medicine* 2, 133-135.

Anexos

Tabela 1 Evolução dos parâmetros laboratoriais

	Com corticoterapia			Sem corticoterapia						Valores de Referência
	Nov 2012	Jan 2013	Mai 2013	Set 2013	Fev 2014	Set 2014	Mar 2015	Dez 2015	Jun 2016	
Cálcio (mg/dL)						8,8	9,6	9,2		8,6 – 10,2
Fósforo (mg/dL)						2,9	3,2	3,4		2,4 – 5,1
Magnésio (mg/dL)						2,2	1,8	2,1		1,3 – 2,7
Colesterol Total (mg/dL)			233	205		179		204	214	<190
Triglicéridos (mg/dL)			155	173		143		160	113	<150
Colesterol – HDL (mg/dL)			54	37		42		48	49	>40
Colesterol – LDL (mg/dL)			148	133		108		124	142	<110

Tabela 1 Continuação

	Com corticoterapia			Sem corticoterapia						Valores de Referência
	Nov 2012	Jan 2013	Mai 2013	Set 2013	Fev 2014	Set 2014	Mar 2015	Dez 2015	Jun 2016	
25 OHD (ng/mL)						16,8		14,7		Insuficiente: <20 Suficiente: 20 – 30 Desejável: 30 – 80 Toxicidade: >100
PTH (pg/mL)						97,8	66,5			14 - 72
FSH (U/L)			36,6	26,3	25	22,6	27,2			1,4 – 18,1
LH (U/L)			12,71	12,69	13,72	9,19	15,9			1,5 – 9,3
Testosterona Total (ng/dL)				465	309	245	289,7	248	358,6	240 - 830
Testosterona Livre (pg/mL)			2	5,36	5,12	4,22	5,6			6,6 - 23
SHBG (nmol/L)			57,5	64,2	67,6	49,5	54,9	52,5	64,7	10 - 57
ACTH (pg/mL)	<5	<5	<5	10,5	21,4	16	17,9	26,4		0 – 46

Tabela 1 Continuação

	Com corticoterapia			Sem corticoterapia						Valores de Referência
	Nov 2012	Jan 2013	Mai 2013	Set 2013	Fev 2014	Set 2014	Mar 2015	Dez 2015	Jun 2016	
Cortisol Sérico (µg/dL)	0,3	0,4	0,4	2,6	12,2	9,1	10,4	20,5		4,3 - 23
Cortisol Urinarío (µg/24h)	5	10	9	13	84		194			55,5 – 286
Cortisol após Dexametasona 1mg (µg/dL)									1	<1,8
17 OHP (ng/mL)							1,54			0,31 – 2,17
SDHEA (µg/dL)				47			145			80 - 560
Aldosterona (pg/mL)			26,3							De pé: 40 – 310 Deitado: 10 – 160
Renina (pg/mL)			176,8							1,6 – 14,7

ACTH – Hormona Adrenocorticotrófica; **FSH** – Hormona Folículo-Estimulante; **LH** – Hormona Luteinizante; **SDHEA** – Sulfato de Desidroepiandrosterona; **17 OHP** – 17-Hidroxiprogesterona; **PTH** – Hormona Paratiroideia; **25 OHD** – 25-hidroxi-vitamina D

Tabela 2 Evolução dos valores da Osteodensitometria

		Jan 2014	Jun 2016	Valores de Referência
T-Score	Colo do fêmur	-1,6	-1,1	T-Score < -2,5 → Osteoporose T-Score entre -1 e -2,5 → Osteopénia T-Score > -1 → Normal
	Fêmur Total	-1,7	-1,5	
	Coluna L1-L4	-2,9	-1,6	