SPEDM

Revista Portuguesa
de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com

Artigo Revisão

Redução Gradual até à Suspensão da Corticoterapia Oral e a Avaliação do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

Sara Correia [a], José Diogo Silva [a], Gustavo Melo Rocha [a], Maria João Oliveira [a]

[a] *Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal*

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:
Received/ Recebido: 2022-07-11
Accepted/Aceite: 2023-01-25
Ahead of Print: 2023-04-19

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:
Glucocorticoides;
Insuficiência Adrenal/induzida quimicamente;
Síndrome de Abstinência a Substâncias;
Sistema Hipófise-Suprarrenal.

Keywords:
Adrenal Insufficiency/chemically induced;
Glucocorticoids;
Pituitary-Adrenal System;
Substance Withdrawal Syndrome.

R E S U M O

Os glucocorticoides orais são muito utilizados na prática clínica e representam a base para o tratamento de inúmeras doenças inflamatórias, autoimunes e respiratórias. Porém, as suas ações terapêuticas são contrabalançadas por efeitos colaterais, dos quais fazem parte, o risco de desenvolver insuficiência cortico-suprarrenal. A potência, a dose e a duração do glucocorticoide são preditores importantes, mas imperfeitos, da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. De uma forma geral, quanto maior o tempo de tratamento com glucocorticoide e maior a sua potência, maior o risco de supressão. Nestas circunstâncias, é necessário que a redução da dose seja gradual e o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal seja testado ao longo do processo de redução da dose e suspensão. Não existe atualmente nenhuma orientação clínica definida pelas sociedades científicas para a redução da dose do glucocorticoide, existindo diferentes esquemas propostos na literatura. Este artigo pretende assim apresentar uma revisão atualizada e prática de como efetuar de forma segura a suspensão da corticoterapia.

Oral Glucocorticoid Withdrawal and Assessment of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis

A B S T R A C T

Oral glucocorticoids are widely used in clinical practice and represent the basis for the treatment of numerous inflammatory, autoimmune and respiratory diseases. However, its therapeutic actions are counterbalanced by side effects, which include the risk of developing cortico-adrenal insufficiency. Glucocorticoid potency, dose, and duration are important but imperfect predictors of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression. In general, the longer the treatment time with glucocorticoid and the greater its potency, the greater the risk of suppression. In these circumstances, it is necessary that the dose reduction be gradual and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis be tested throughout the process of dose reduction and withdrawal. There is currently no clinical guideline defined by scientific societies for reducing the dose of glucocorticoid, with different schemes proposed in the literature. This article therefore intends to present an up-to-date and practical review of how to safely discontinue corticosteroid therapy.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.
E-Mail: saracostacorreia@live.com.pt (Sara Correia)
Rua Conceição Fernandes S/N, 4434-502 Vila Nova de Gaia, Portugal

https://doi.org/10.26497/ar220048
1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Introdução

Os glucocorticoides (GC) orais são muito utilizados na prática clínica e representam a base para o tratamento de inúmeras doenças inflamatórias, autoimunes e respiratórias. Atualmente, cerca de 1%-3% da população mundial está em tratamento crónico com GC, o que pode causar uma ISR secundária.[1-5]

Após absorção para a circulação sistémica, os GC sintéticos, que resistem ao metabolismo hepático de primeira passagem (como a hidrocortisona, a prednisolona e a betametasona), exercem um mecanismo de retrocontrolo negativo sobre o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS), suprimindo a produção da hormona libertadora de corticotropina (CRH) e da hormona adrenocorticotrópica (ACTH).[2,5-7] Uma secreção de ACTH insuficiente prolongada (mais de 3-6 semanas) leva a uma hipoplasia e atrofia da zona fasciculada das glândulas suprarrenais, com redução da capacidade secretora de cortisol.[2,5-7] A supressão pode ser parcial ou total.[1] Existem vários fatores que aumentam o risco de desenvolvimento da ISR induzida por GC: o horário da toma, a dose e a potência do GC, a duração da terapêutica, a via e o esquema de administração, a idade do doente, a doença de base, a toma simultânea com outros fármacos que interferem no seu metabolismo e a variabilidade interindividual na sensibilidade do eixo HHS a GC exógenos.[8]

Habitualmente, a administração de GC orais, a longo prazo e em altas doses, pode originar uma insuficiência suprarrenal (ISR) induzida por GC. De uma forma geral, quando os GC são usados por um período inferior a 3 semanas, o eixo recupera rapidamente e não há necessidade de uma redução gradual na dose do corticoide, podendo este ser interrompido de imediato.[2,5,6] No caso de um período de exposição superior, o risco de supressão do eixo HHS aumenta.[2,5-7] Nestes casos, perante a interrupção de forma abrupta ou uma redução demasiado rápida do GC, podem desenvolver-se sintomas de ISR (Tabela 1) ou ocorrer uma ISR aguda com sintomas gastrointestinais graves, choque cardiovascular, hipoglicemia, convulsões e, eventualmente, coma.[3,8] Recomenda-se assim uma redução paulatina do GC e a avaliação da integridade do eixo.[9,10] Na prática clínica, as provas que avaliam a recuperação do eixo HHS são realizadas raramente.[2,7,8] Após a remoção do GC, as funções hipotalâmica e hipofisária são as primeiras a recuperar, seguida da função cortico-suprarrenal. A recuperação completa da função suprarrenal pode levar meses e até um ano, especialmente em casos que realizaram terapêutica prolongada com altas doses de GC.[3,4,11] A prevalência da ISR induzida por GC é difícil de determinar dada a heterogeneidade dos vários estudos e as conclusões são limitadas.[5,12] Porém, acredita-se que a ISR induzida por GC está claramente subdiagnosticada na prática clínica.[12,13]

Tabela 1. Manifestações da insuficiência suprarrenal

Sintomas/sinais sugestivos de ISR crónica
Mal-estar geral
Fadiga
Astenia
Tonturas
Sintomas gastrointestinais (náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal, anorexia)
Perda ponderal
Palidez cutânea
Hipotensão (sobretudo, hipotensão postural)
Cefaleias (usualmente matinais)
Artralgias (especialmente, afetando as articulações das mãos)
Mialgias
Infeções respiratórias recorrentes com uma recuperação lenta
Hipoglicemia (mais frequente em crianças)
Linfocitose e eosinofilia
Hiponatremia

ISR- insuficiência suprarrenal

Fatores de risco para ISR induzida por GC

Existem vários fatores que aumentam o risco de desenvolvimento da ISR induzida por GC: o horário da toma, a dose e a potência do GC, a duração, a via e o esquema de administração, a idade do doente, a doença de base, a associação com outros fármacos que interferem na sua ação e a variabilidade individual (Tabela 2).[1]

Tabela 2. Fatores de risco para insuficiência suprarrenal induzida por glucocorticoides

Duração da terapêutica	A supressão do eixo pelo GC, mesmo que em dose supra-fisiológica, por um curto período (até 3 semanas) não persiste quando este é suspenso e é improvável que tenha qualquer consequência clínica. No caso de um período de exposição superior (>3 semanas), há uma maior probabilidade de supressão do eixo.[2]
Potência do GC	Os corticoides podem ser divididos em três grupos de acordo com a duração da supressão da ACTH causada por uma dose padrão (equivalente a 50 mg de prednisolona): os de curta duração (hidrocortisona, cortisona, deflazacort), que suprimem a ACTH por menos de 36 horas; os de ação intermédia (prednisona, prednisolona, metilprednisolona) que suprimem cerca de 48 horas e os de ação prolongada (dexametasona, betametasona) que suprimem a ACTH por mais de 48 horas.[1] O uso de formulações com uma semivida biológica tecidular mais longa como a dexametasona e com maior potência (ou seja, com uma ligação mais forte ao recetor GC) predispõem a uma supressão suprarrenal mais pronunciada, dado o seu efeito contínuo sobre o eixo.[3,5]
Dose do GC	A supressão do eixo é incomum com doses de prednisolona inferior a 5 mg/dia, embora alguns estudos tenham demonstrado a sua supressão com esta dosagem.[8]
Horário da toma	A toma noturna do GC ou várias tomas ao longo do dia, aumenta a probabilidade de afetar a secreção circadiana de ACTH, comprometendo o funcionamento do eixo HHS.[4,5]
Via e esquema de administração	A administração por via sistémica (oral, parentérica ou intra-muscular) tem um maior risco de ISR, dada a maior concentração sanguínea atingida.[1,3,5,11,14,15]
Uso simultâneo de fármacos que interferem na ação do GC	O uso concomitante de fármacos inibidores do CYP3A4, como por exemplo, o cetaconazol, o itraconazol ou os inibidores da protease usados na terapêutica anti-retroviral, aumenta a exposição sistémica aos GC (como a dexametasona e a prednisolona, que são metabolizados por este citocromo) e aumenta também o risco de ISR.[5,11]
Idade	Na população idosa, a semivida dos GC é mais prolongada, ocorrendo um maior risco de desenvolver ISR.[5,14]
Doença de base	Numa revisão sistemática, o risco absoluto de ISR induzida por GC orais foi de 48,7%, com maior risco em indivíduos com doenças hematológicas malignas (60%), seguidos por doentes com antecedentes de transplante renal (56,2%), doença inflamatória intestinal (52,2%) e distúrbios reumatológicos (39,4%), doentes que habitualmente necessitam de terapêutica com GC durante um longo período.[5]
Suscetibilidade individual	Existe uma variabilidade inter-individual importante.[4,12] Diferenças a nível da sensibilidade ao GC, da concentração plasmática das proteínas transportadoras, da depuração e variações genéticas na regulação da atividade do recetor do GC parecem estar envolvidas no risco de supressão.[12,16] Indivíduos que evidenciam características cushingóides provavelmente também apresentam supressão do eixo HHS.[5,14]
Depuração do GC	A diminuição da depuração do GC foi observada em indivíduos com hepatopatias, nefropatias, uso de estrógenios, cetoconazol e anti-inflamatórios e o aumento da depuração, em doentes sob uso de fenitoína, fenobarbital e rifampicina.[1]

ACTH - hormona adrenocorticotrópica, GC- glucocorticoide, HHS - hipotálamo-hipófise-suprarrenal, ISR- insuficiência suprarrenal.

Para além disso, os GC sintéticos possuem uma afinidade muito baixa à CBG; sendo que 2/3 ligam-se fracamente à albumina e 1/3 circula sob a forma livre.[14] Deste modo, os GC sintéticos apresentam uma elevada afinidade pelos seus recetores, exercendo os seus efeitos.[14] Nos indivíduos com doença hepática crónica com hipoalbuminemia, a fração livre do GC sintético é superior e, portanto, mesmo sob uma dose baixa, pode resultar no desenvolvimento de uma síndrome de Cushing iatrogénica.[11]

Classificação dos doentes segundo o risco de ISR induzida por GC

Os doentes podem ser classificados em não suprimidos, suprimidos ou com supressão incerta/indeterminada do eixo HHS, com base no histórico de uso do GC (a dose e a duração) e na presença ou ausência de características cushingóides. De acordo com esse risco, é sugerida a suspensão imediata ou uma redução gradual da dose do GC até à suspensão.[2,7,8]

O risco de supressão do eixo HHS é improvável em doentes com (Tabela 3):

Tabela 3. Doentes sob corticoterapia com supressão do eixo HHS improvável.

• Toma de GC (qualquer dose) por um período <3 semanas • Terapêutica em dias alternados, com uma dose de prednisolona <10 mg ou equivalente • Toma matinal < 5 mg/dia de prednisolona ou equivalente por qualquer período de tempo	**Suspender, sem redução gradual**

AGC- glucocorticoide, HHS- hipotálamo-hipófise-suprarrenal.

Adaptado de: Pelewicz K, *et al*. Glucocorticoid Withdrawal-An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. Diagnostics. 2021; 11:728.[8]

No caso de se proceder à suspensão da terapêutica, doentes sob estes esquemas, podem interromper o GC de imediato, sem uma redução gradual, desde que não apresentem sintomas clínicos de ISR.[2,7] Todavia, perante um individuo frágil, pode optar-se por agir com maior cuidado e realizar uma redução gradual do GC.[17] Para além disso, alguns estudos recentes revelam que mesmo o uso de GC num curto período (<4 semanas) ou em baixa dose (<5 mg de prednisolona/dia ou equivalente) pode alterar a função do eixo HHS.[8]

É provável que exista supressão do eixo HHS nos seguintes casos (Tabela 4):

Tabela 4. Doentes sob corticoterapia com supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal provável.

• Terapêutica com alta dose sistémica de corticóide (≥ 20 mg/dia de prednisolona ou equivalente) por um período > 3 semanas. • Terapêutica com corticóide ≥ 5 mg/dia de prednisolona ou equivalente, administrada à noite, durante ≥ 3 semanas. • Doente com características cushingóides – face em "lua cheia", pescoço de búfalo e obesidade central.	**Redução gradual do GC**

GC- glucocorticoide.

Adaptado de: Pelewicz K, *et al*. Glucocorticoid Withdrawal-An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. Diagnostics. 2021; 11:728.[8]

É indeterminado ou incerto, o risco de supressão suprarrenal com (Tabela 5):

Tabela 5. Doentes sob corticoterapia com supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal indeterminada/incerta.

• Toma de 5-20 mg de prednisolona/dia ou equivalente durante > 3 semanas (desde que não seja tomada em dose única à noite). • Terapêutica de curta duração (< 3 semanas) no intervalo de um ano após interrupção de terapêutica prolongada com GC, sem que tenha sido realizado a avaliação do eixo HHS.	**Redução gradual do GC**

GC- glucocorticoide.

Adaptado de: Pelewicz K, *et al*. Glucocorticoid Withdrawal-An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. Diagnostics. 2021; 11:728.[8]

Recomendações para reduzir o risco de insuficiência adrenal induzida por GC

Não existe atualmente nenhuma orientação clínica definida pelas sociedades científicas para a redução da dose do GC.[11] Dada a variabilidade inter-individual, torna-se difícil elaborar um esquema ideal para todos os indivíduos e diferentes esquemas são propostos na literatura.[4] Existe também uma considerável variabilidade inter-individual na recuperação do eixo, com alguns indivíduos a serem capazes de tolerar a redução do GC mais rapidamente do que outros.[4,12] Os principais objetivos ao longo da redução do GC incluem: evitar a recorrência da doença de base, o desenvolvimento de ISR secundária e a síndrome de abstinência dos esteróides.[2,18] No caso de recrudescimento da doença de base, é necessário o ajuste da dose do GC, de acordo com as limitações da doença e a decisão deve ser partilhada entre o endocrinologista e o médico assistente.[1] Os doentes devem ser instruídos a estar atentos a possíveis sintomas/sinais sugestivos de ISR e, caso se manifestem, devem informar o médico, que deve prolongar o esquema de redução. Em situações que requerem um aumento da secreção de cortisol, como em casos de doença associada a febre ou infeção e outras situações de *stress*, os doentes e os familiares próximos devem ser informados quanto à necessidade de duplicar/triplicar a dose do GC.[5,8] Em caso de trauma, doença grave ou vómitos persistentes (via oral comprometida) ou diarreia persistente, o doente deve procurar assistência médica e a reposição do GC deve ser administrada por via endovenosa. Num procedimento cirúrgico há também necessidade de ajuste da dose, de acordo com a magnitude do *stress* cirúrgico.[1] Por sua vez, perante um indivíduo sob terapêutica prolongada, é aconselhável fornecer um cartão que reconheça o fato de estar sob terapêutica com GC e toda a informação deve ser fornecida por escrito.[11,13] Em doentes com alto risco de desenvolverem uma ISR aguda, os doentes e familiares devem ainda aprender a reconhecer os sinais e sintomas e como administrar a hidrocortisona (100 mg intramuscular).[5] De realçar, que existem duas situações que requerem a cessação imediata dos GC ou uma redução rápida significativa, ao invés de uma retirada gradual: na psicose aguda induzida por esteroides que não responde aos antipsicóticos e no caso de uma úlcera da córnea por vírus herpes, que pode levar rapidamente à perfuração da córnea e possível cegueira.[2]

Esquema de redução do corticóide proposto

Em indivíduos com GC em alta dose (prednisolona > 20 mg/dia), propõe-se uma fase inicial de redução "rápida", seguida de uma fase de redução "lenta"[5] (Tabelas 6 e 7). Por sua vez, indivíduos sob prednisolona ≤ 20 mg/dia, sugere-se apenas a fase de redução "lenta" (Tabela 7). No caso do doente estar medicado com dexametasona, esta deverá ser substituída por uma dose

Tabela 6. Fase de redução "rápida"

Redução "rápida" inicial de GC Para doentes com uma dose diária média de GC de:	
PED > 40 mg/dia	Reduzir a dose diária de GC em 5-10 mg/semana, até PED 20 mg/dia
PED 20-40 mg/dia	Reduzir a dose diária de GC em 5 mg/semana, até PED 20 mg/dia
PED 10-20 mg/ dia	Seguir as recomendações de redução lenta dos GC

GC- glucocorticoides, PED- prednisolona.

Adaptado de: Prete A, *et al*. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ. 2021;374:n1380. doi: 10.1136/bmj.n1380.[5]

Tabela 7. Fase de redução "lenta"

Redução "lenta" do GC Para doentes com uma dose diária média de PED≤ 20 mg/dia:	
PED 10-20 mg/dia	Reduzir a dose diária do GC em 1-2,5 mg/semana, até 10 mg/dia. (Se SAG grave, considerar decréscimos bimensais)
PED 5-10 mg/dia	Reduzir em 1 mg semanalmente até 5 mg/dia. (Se SAG grave, considerar decréscimos bimestrais ou mensais)
PED 5 mg/dia	Não suspender ou reduzir o GC até que a recuperação do eixo HHS seja documentada. Considerar alterar para hidrocortisona 20 mg (15 ao acordar, 5 mg a meio da tarde), se recuperação tardia do eixo

HHS- hipotálamo-hipófise-suprarrenal, GC- glucocorticoides, PED- prednisolona, SAG- síndrome de abstinência dos glucocorticoides.

Adaptado de: Prete A, *et al*. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ. 2021;374:n1380. doi: 10.1136/bmj.n1380.[5]

equivalente de prednisolona. A substituição de um GC com longa duração de ação para um GC com uma semivida intermédia irá possibilitar a recuperação mais rápida do eixo HHS. Caso o doente esteja a fazer duas tomas ou uma toma noturna de prednisolona, esta deverá ser substituída por uma única toma de manhã.[5] É ainda provável que a recuperação do HHS ocorra mais rapidamente se o doente estiver sob hidrocortisona (GC com curta duração de ação) em oposição à prednisolona, dada a sua menor semivida.[5] A evidência científica quanto à redução gradual dos GC num esquema de dias alternados, não é consensual na literatura e há doentes que não toleram o dia de não tomar o corticóide.[5,14] Recomenda-se sempre uma abordagem individualizada sobre os sintomas e sinais apresentados pelo doente.[8]

Avaliação da recuperação do eixo HHS

É recomendável avaliar a função do eixo HHS nos indivíduos com supressão provável ou incerta, antes da suspensão do GC, dado o risco de ISR.[1,7,8,16] O diagnóstico de ISR induzida por GC é estabelecido pela deteção de um cortisol sérico basal e/ou estimulado baixo (Tabela 8).[8, 11]

Quando se alcança a dose de prednisolona ≤ 5 mg/dia ou hidrocortisona ≤ 20 mg/dia, durante pelo menos um período de 1-4 semanas, nesse momento deverá ser doseado o cortisol sérico matinal e a ACTH.[5] A Fig. 1 apresenta de uma forma sucinta o esquema de gestão sugerido para um doente sob terapêutica com GC e os passos a seguir na avaliação do eixo HHS.

Doseamento do cortisol matinal e da ACTH

O doseamento deve realizar-se em jejum entre as 8 e as 9 horas da manhã, pelo menos 24 horas após a última toma do GC (incluindo, se este for a hidrocortisona).[16] O doente não deverá estar a tomar um GC de longa duração de ação, como a dexametasona.[5] Os níveis plasmáticos de ACTH são geralmente baixos ou inapropriadamente normais em indivíduos sob terapêutica com GC, pelo que têm um valor limitado na avaliação da recuperação do eixo.[19] Um nível de ACTH muito elevado (>100 pg/mL) pode ser útil para excluir a ISR induzida por GC, pois é uma característica da ISR primária.[8] Quanto ao valor do cortisol sérico total, se este for < 3 µg/dL, considera-se que o eixo está suprimido e é necessário manter a reposição do corticóide.[8,20] Caso o cortisol tenha um valor intermédio entre 3-15 µg/dL é necessário realizar adicionalmente uma prova dinâmica. Se o cortisol for > 15 µg/dL, considera-se que o eixo está recuperado e pode suspender-se o GC de imediato.[8,20,21] De realçar que o valor de corte de 15 µg/dL não é consensual na literatura, existindo diferentes estudos que consideram valores de corte distintos de 12,7/ 13/ 14,91/ 16,3 ou 18,3 µg/dL.[8,16,19,22] Num estudo realizado em 2016, foram propostos valores de cortisol sérico matinal que prediziam uma resposta

Tabela 8. Formas de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal

Provas hormonais basais	**Doseamento do cortisol sérico matinal e ACTH**
Provas hormonais dinâmicas	• Prova de hipoglicemia insulínica e a prova da metirapona - permitem avaliar o eixo completo; • Prova da CRH e a prova de glucagon – permite avaliar o subsistema hipófise-córtex suprarrenal; • Prova do tetracosactídeo - permite avaliar diretamente o córtex suprarrenal.

ACTH- hormona adrenocorticotrópica, CRH- hormona libertadora de corticotropina.

Adaptado de: Pelewicz K, *et al*. Glucocorticoid Withdrawal-An Overview on When and How to Diagnose Adrenal Insufficiency in Clinical Practice. Diagnostics. 2021; 11:728.[8]; Pokrzywa A, Ambroziak U, *et al*. Detecting adrenal insufficiency in patients with immunoglobulin A nephropathy, lupus nephritis, and transplant recipients qualified for glucocorticoid withdrawal. Pol Arch Intern Med. 2019;129:874-82.[16]

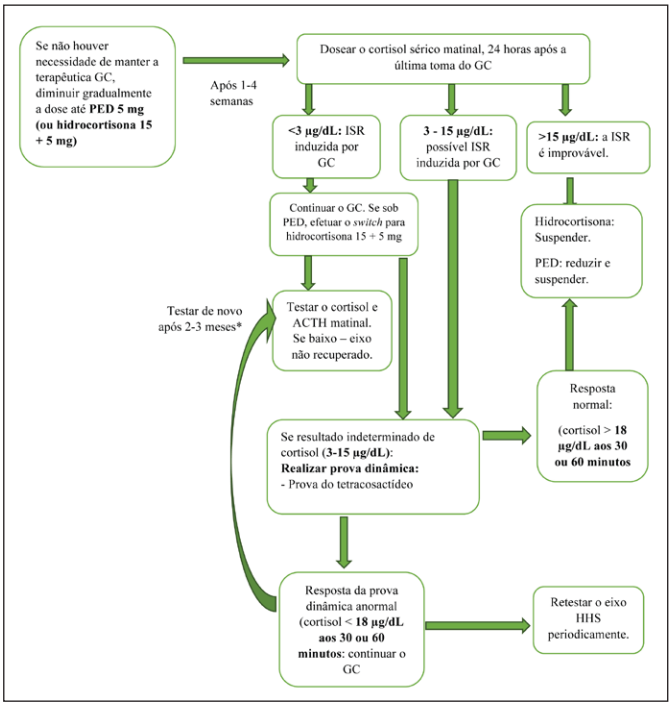

Figura 1. Gestão da terapêutica com GC e avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. (Este é apenas um guia – A gestão deve ser adaptada individualmente.)

* Se o eixo HHS não se recuperar por 1-2 anos, considerar reavaliar a cada 3-6 meses.
ACTH - hormona adrenocorticotrópica; GC - glucocorticóides; HHS - hipotálamo-hipófise-suprarrenal; ISR - insuficiência suprarrenal; PED - prednisolona. Dados: Esquema adaptado a partir dos artigos 5 e 8.

adequada na prova do tetracosactídeo, com uma especificidade de 100%, consoante o método de doseamento utilizado: para a Advia Centaur (Siemens) foi definido como > 13 µg/dL, para a Abbott Architect i -2000 como >12,2 µg/dL e para a Roche *Modular System* como > 18,3 µg/dL.[22]

Por outro lado, o doseamento do cortisol total pode ter várias interferências que devem ser tidas em consideração na interpretação dos resultados obtidos. O cortisol pode ser mais elevado em mulheres sob terapêutica com estrogénios ou na gravidez, dado o aumento dos níveis da globulina de ligação aos corticosteroides (CBG) que originam. A CBG representa a principal proteína de transporte (60%-80%).[19] Uma das recomendações inclui assim a suspensão da toma de estrogénios, pelo menos 6 semanas antes de efetuar este doseamento.[22] Em contraste, o cortisol pode encontrar-se diminuído em doentes com CBG e albumina baixas (albumina ≤ 2,5 g/dL), como na cirrose hepática ou na doença crítica.[5,19] Na ausência de patologia que condicione alterações das proteínas de ligação, o doseamento do cortisol sérico total é considerado na maioria dos casos, confiável.[19] Contudo, o julgamento clínico continua a ser essencial para decidir quando confiar totalmente nesse doseamento.[22] O doseamento do cortisol sérico livre irá trazer vantagens, não sendo influenciado pela variação das proteínas de ligação, porém ainda não se encontra disponível por rotina.[19]

Prova do tetracosactídeo

Embora a prova de hipoglicemia insulínica seja considerado o "padrão de ouro" para avaliação do eixo HHS, dado ser contraindicado em indivíduos idosos, com antecedentes de epilepsia ou patologia cardíaca e dada a conveniência, a segurança e a ampla disponibilidade demonstradas pela prova do tetracosactídeo, este é habitualmente o método preferido para avaliar a função suprarrenal e o mais utilizado na prática clínica.[11] A prova do tetracosactídeo é realizado quando o valor de cortisol basal obtido tem um resultado intermédio, entre os 3-15 µg/dL.[1]

A prova com alta dose de ACTH é realizado da seguinte forma: após a suspensão da corticoterapia por pelo menos 24 horas, determina-se o cortisol sérico basal entre 8-9 horas, administra-se de seguida 250 µg de ACTH sintética via endovenosa e, após 30 e 60 minutos, repete-se o doseamento do cortisol sérico.[1] Um nível de cortisol ≥18 µg/dL aos 30 ou 60 minutos, prevê uma reserva adequada e a terapêutica com o GC pode ser descontinuada.[2] Caso o cortisol pós-estímulo seja <18 µg/dL, o eixo ainda não está recuperado, sendo necessário uma redução mais lenta do GC.[11] De salientar uma vez mais que o ponto de corte diagnóstico depende do método de doseamento utilizado.[23] Um estudo propôs diferentes níveis de cortisol para se considerar uma resposta adequada à prova do tetracosactídeo, consoante o método de doseamento utilizado: para a Advia Centaur (Siemens) foi definida como > 16,3 µg/dL, para a Abbott Architect i -2000 *immunoassay analyser* como >15,6 µg/dL e para o Roche *Modular System* como > 19,9 µg/dL.[22]

Embora a prova do tetracosactídeo não forneça informações sobre a integridade completa do eixo, considera-se que dado que o córtex suprarrenal retoma a sua atividade mais tardiamente que a função hipotálamo-hipofisária, uma resposta adequada nesta prova, indica que todo o eixo HHS está a funcionar adequadamente.[11,24] Esta prova é extremamente útil na maioria dos casos e tem demonstrado resultados equivalentes à hipoglicemia insulínica (padrão de ouro).[7,22] Os estudos têm demonstrado resultados semelhantes no uso da prova de alta dose de ACTH (250 µg) e de baixa dose (1µ). Como as ampolas de ACTH disponíveis contêm 250 µg, torna-se mais exequível a prova de alta dose, não implicando a necessidade de diluição.[25] Todavia, a prova de tetracosactídeo tem custos inerentes, nomeadamente o preço da ampola e a necessidade de uma equipa de enfermagem e/ou médica obrigatória na supervisão ao longo da realização da prova.[22] No caso de não ser possível a sua realização, considera-se que o doente que fez uso prolongado de corticoide esteja sob risco de ISR até 1 ano após a sua suspensão.[1]

Limitações das provas de avaliação do eixo HHS

Uma das principais dificuldades inerente às provas de avaliação da função suprarrenal prende-se como anteriormente mencionado, com o uso de diferentes métodos de doseamento para a mensuração do cortisol e diferentes valores de corte para a interpretação dos resultados das provas.[22,24] Os resultados devem ser interpretados de acordo com o contexto clínico e ter em consideração, que existem possíveis interferências.[24] Os valores de corte para a ISR secundária ainda não estão claramente definidos na literatura.[16,22] Quando os resultados das provas de estimulação com ACTH são equívocos ou quando a prova é negativa num caso de alta suspeita clínica, então deve realizar-se uma prova adicional, como a prova de hipoglicemia insulínica ou a prova de metirapona.[22,24] Dado o ponto de corte do cortisol ≥ 18 µg/dL ser amplamente aceite na prática clínica como exclusão da ISR, consideramos prudente que em indivíduos que obtiveram um valor de cortisol basal intermédio entre os 15-18 µg/dL e que suspenderam o GC, em caso de doença crítica, devam ser avaliados através de uma prova dinâmica ou senão for possível, devem iniciar reposição de GC em dose de *stress*.

A frequência da avaliação do eixo HHS deve realizar-se habitualmente a cada 2-3 meses, caso o eixo não se encontre recuperado. Caso não ocorra ao fim de 1-2 anos, a reavaliação deve passar a cada 3-6 meses.[5] A ISR pode durar até 2-4 anos após a retirada do GC, uma vez que a atrofia suprarrenal é lentamente reversível e 2%-7% podem nunca readquirir a função suprarrenal. Caso a ISR persista após 4 anos é improvável que ocorra a sua recuperação.[5,6,8,23]

Síndrome de abstinência dos GC

A síndrome de abstinência dos esteroides é uma entidade pouco compreendida e caracteriza-se por sintomas que sugerem ISR, mas com o eixo HHS analiticamente íntegro. [11,14] Pode-se dever a um estado de "insuficiência suprarrenal relativa" dos tecidos, que estavam expostos anteriormente a níveis elevados de GC.[11,14] Trata-se de uma situação habitualmente temporária, com uma duração de 6-10 meses.[1] devendo-se aumentar a dose de GC até resolução dos sintomas seguindo-se uma redução gradual da dose. Pode coexistir dependência psicológica à toma do GC, manifestando-se por mudanças do humor e labilidade emocional (mais comuns), delírio e estados psicóticos.[1,14]

Uso do cortisol salivar, da cortisolúria 24 horas e do sulfato dehidroepiandrosterona na avaliação do eixo HHS

O cortisol salivar e o cortisol livre na urina das 24 horas não estão válidos para avaliar a recuperação do eixo HHS.[1,23] Evidências recentes sugerem que o sulfato dehidroepiandrosterona (DHEA-S) é um bom marcador para avaliar a integridade da função suprarrenal, juntamente com o cortisol e se o seu nível estiver

adequado para a idade e sexo normal prevê uma função adequada do eixo HHS com uma sensibilidade de 87,1%, especificidade de 86,7% e valor preditivo positivo de 93,1%.[8,25]

Conclusão

Os GC orais são muito utilizados na prática clínica e representam uma das principais causas de ISR secundária. O seu diagnóstico e o tratamento permanecem um desafio. Não existe atualmente nenhuma orientação clínica definida pelas sociedades científicas para a redução da dose do GC e existem vários esquemas propostos na literatura. A interrupção da terapêutica crónica com GC requer uma abordagem individual, levando em consideração o risco de supressão do eixo HHS. Em indivíduos com supressão provável ou incerta é importante avaliar a função do eixo HHS antes da suspensão do GC. Os doentes e familiares devem ser instruídos para a possibilidade de sintomatologia sugestiva de ISR, aprender a reconhecer uma ISR aguda e contactar a equipa médica de imediato.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

SC: Pesquisa de literatura e escrita do texto.
JDS: Revisão crítica.
GR e MJO: Revisão crítica e aprovação final.
Todos os autores aprovaram a versão final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.
Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.
Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.
Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Alves C, Robazzi TV, Mendonça M. Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. J Pediatr. 2008; 84: 192-202. doi: 10.2223/JPED.1773.
2. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid Withdrawal. 2021 [consultado 2022 Maio]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal.
3. Paragliola RM, Papi G, Pontecorvi A, Corsello SM. Treatment with Synthetic Glucocorticoids and the Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis. Int J Mol Sci. 2017;18:2201. doi: 10.3390/ijms18102201.
4. Richter B, Neises G, Clar C. Glucocorticoid withdrawal schemes in chronic medical disorders. A systematic review. Endocrinol Metab Clin North Am. 2002;31:751-78. doi: 10.1016/s0889-8529(02)00008-7.
5. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. BMJ. 2021;374:n1380. doi: 10.1136/bmj.n1380. Erratum in: BMJ. 2021;374:n1936.
6. Vilar L. Endocrinologia Clínica. 7ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2020
7. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2016;46:133-41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.001.
8. Pelewicz K, Miskiewicz P. Glucocorticoid withdrawal-an overview on when and how to diagnose adrenal insufficiency in clinical practice. Diagnostics. 2021;11:728. doi: 10.3390/diagnostics11040728.
9. Younes AK, Younes NK. Recovery of steroid induced adrenal insufficiency. Transl Pediatr. 2017;6:269-73. doi: 10.21037/tp.2017.10.01.
10. Salem MA, Tantawy AA, El Sedfy HH, El Laboudy MA, Toaima DN, Mahmoud NH, et al. A prospective study of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children with acute lymphoblastic leukemia receiving chemotherapy. Hematology. 2015; 20: 320-7. doi: 10.1179/1607845414Y.0000000208.
11. Igaz P, Rácz K, Tóth M, Gláz E, Tulassay Z. Treatment of iatrogenic Cushing syndrome: questions of glucocorticoid withdrawal. Orvosi Hetilap. 2007; 148:195-202. doi: 10.1556/OH.2007.27964.
12. Dinsen S, Baslund B, Klose M, Rasmussen AK, Friis-Hansen L, Hilsted L, et al. Why glucocorticoid withdrawal may sometimes be as dangerous as the treatment itself. Eur J Intern Med. 2013;24:714-20. doi: 10.1016/j.ejim.2013.05.014. Erratum in: Eur J Intern Med. 2014;25:781-3.
13. Wass JA, Arlt W. How to avoid precipitating an acute adrenal crisis. BMJ. 2012;345:e6333. doi: 10.1136/bmj.e6333.
14. Romanholi DJ, Salgado LR. Síndrome de Cushing exógena e retirada de glicocorticóides. Arq Brasil Endocrinol Metabol. 2007; 51: 1280-92. doi: 10.1590/S0004-27302007000800014.
15. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:2171-80. doi: 10.1210/jc.2015-1218.
16. Pokrzywa A, Ambroziak U, Foroncewicz B, Macech M, Paczek L, Florczak M, et al. Detecting adrenal insufficiency in patients with immunoglobulin A nephropathy, lupus nephritis, and transplant recipients qualified for glucocorticoid withdrawal. Pol Arch Intern Med. 2019;129:874-82. doi: 10.20452/pamw.15091.
17. Hamrahian AH, Roman S, Milan S. The management of the surgical patient taking glucocorticoids. 2022 [consultado 2022 Maio]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/the-management-of-the-surgical-patient-taking-glucocorticoids.
18. Insuficiência Suprarrenal Associada a Corticoterapia. 2019 [consultado 2022 Abril]. Disponível em: http://hdl.handle.net/10400.6/8701.
19. Al-Aridi R, Abdelmannan D, Arafah BM. Biochemical diagnosis of adrenal insufficiency: the added value of dehydroepiandrosterone sulfate measurements. Endocr Pract. 2011;17:261-70. doi: 10.4158/EP10262.RA.
20. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, Melmed S, Murad MH, Salvatori R, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101:3888-921. doi: 10.1210/jc.2016-2118.
21. Ahluwalia R, Swords F, Gorick S. Joint Trust Guideline for the Management of Adult Patients with Suspected Adrenal Suppression Due to Long Term Steroids. [consultado 2022 Jan]. Disponível em: https://www.nnuh.nhs.uk
22. Sbardella E, Isidori AM, Woods CP, Argese N, Tomlinson JW, Shine B, et al. Baseline morning cortisol level as a predictor of pituitary-adrenal reserve: a comparison across three assays. Clin Endocrinol. 2017;86:177-84. doi: 10.1111/cen.13232.
23. Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3:216-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70142-1.
24. Ospina NS, Nofal AA, Bancos I, Javed A, Benkhadra K, Kapoor E, et al. ACTH Stimulation Tests for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency: Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101:427-34. doi: 10.1210/jc.2015-1700.
25. Charoensri S, Chailurkit L, Muntham D, Bunnag P. Serum dehydroepiandrosterone sulfate in assessing the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. J Clin Transl Endocrinol. 2017;7:42-6. doi: 10.1016/j.jcte.2017.01.001.