

# BMJ Best Practice

## Supressão adrenal

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



# Tabela de Conteúdos

<b>Resumo</b>	<b>3</b>
<b>Fundamentos</b>	<b>4</b>
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
<b>Prevenção</b>	<b>6</b>
Prevenção primária	6
Prevenção secundária	6
<b>Diagnóstico</b>	<b>7</b>
Caso clínico	7
Abordagem passo a passo do diagnóstico	7
Fatores de risco	11
Anamnese e exame físico	13
Exames diagnóstico	15
Diagnóstico diferencial	18
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	22
Opções de tratamento	24
<b>Acompanhamento</b>	<b>29</b>
Recomendações	29
Complicações	29
Prognóstico	30
<b>Recursos online</b>	<b>32</b>
<b>Nível de evidência</b>	<b>33</b>
<b>Referências</b>	<b>34</b>
<b>Imagens</b>	<b>40</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>42</b>

## Resumo

- ◇ A fisiopatologia envolve a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.
- ◇ Os sintomas podem estar relacionados à redução rápida ou cessação de glicocorticoides exógenos (resultando em uma forma de insuficiência adrenal secundária) ou à supressão do excesso de glicocorticoides endógenos (por exemplo, síndrome de Cushing após o tratamento). Mesmo quando administrados localmente, os glicocorticoides podem provocar supressão adrenal.
- ◇ O teste de estimulação do hormônio adrenocorticotrópico geralmente é o teste mais útil para detectar a supressão adrenal.
- ◇ O tratamento consiste em corticoterapia suplementar e cuidados de suporte para qualquer estresse concomitante ou sinais observáveis de insuficiência adrenal. As medidas preventivas incluem a redução na dose e na duração dos corticosteroides, quando possível.

## Definição

A supressão adrenal refere-se à produção diminuída de cortisol como resultado do feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, causada pelo excesso de glicocorticoides. A consequência é a redução na produção do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo e do hormônio adrenocorticotrópico pela hipófise, o que causa uma diminuição dos níveis séricos de cortisol.[1]

## Epidemiologia

A supressão adrenal é encontrada com maior frequência em populações de pacientes nas quais uma doença subjacente é tratada com glicocorticoides exógenos (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma ou artrite). A prevalência ou incidência da supressão adrenal nessas subpopulações diferentes em geral não são relatadas, mas podem ser mais comuns do que se pensa. Em um coorte de 48 controles e 16 pacientes pediátricos com asma que receberam dipropionato de beclometasona numa posologia de 300-500 microgramas por dia, o risco na linha basal de supressão adrenal era de 0% antes do tratamento e de 100% depois do tratamento de 6 a 42 meses, conforme documentado pelo teste de tolerância à insulina.[2]

## Etiologia

Os glicocorticoides exógenos são citados como a causa mais frequente da supressão adrenal, provavelmente porque as doenças para as quais são administrados (por exemplo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e artrite) são bastante comuns. Os glicocorticoides administrados sistemicamente são causas bem conhecidas da supressão adrenal. Menos comumente reconhecido é o fato de a administração local de glicocorticoides (como pelas vias intra-articular,[3] [4] [5] [6] [7] epidural,[8] [9] inalatória,[2] [10] [11] [12] [13] [14] [15] 1[B]Evidence intranasal ou tópica[11] [20] [21] [22] [23] [24] [25]) também causar supressão adrenal. Os medicamentos que atuam no receptor de glicocorticoides, como o acetato de megestrol[26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] e o acetato de medroxiprogesterona,[34] [35] [36] [37] também são causas relatadas. Além disso, foi relatada uma interação entre o medicamento antirretroviral ritonavir e a fluticasona por via inalatória ou intranasal em associação à supressão adrenal.[38] Mais recentemente, o agente de indução anestésico etomidato foi reconhecido como um medicamento que pode interferir na síntese de esteroides adrenais,[39] e foi observado que ele aumenta o risco de insuficiência adrenal e de mortalidade em pacientes com sepse.

O excesso de secreção de glicocorticoide oriundo de um adenoma ou carcinoma adrenal que provoca a síndrome de Cushing pode causar a supressão da glândula adrenal contralateral, resultando em insuficiência adrenal se o adenoma ou carcinoma autônomo for removido sem a suplementação de glicocorticoide.[40] [41] Além disso, após a remoção de um tumor hipofisário na doença de Cushing (síndrome de Cushing secundária a um tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrópico [ACTH]), as células secretoras de ACTH restantes na hipófise podem ter uma recuperação lenta, resultando em um período de supressão adrenal que necessita de suplementação com glicocorticoide.

## Fisiopatologia

A exposição ao excesso de glicocorticoides, administrado por via exógena ou produzido por via endógena, resulta em feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O resultado é a redução na produção

do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo e do hormônio adrenocorticotrópico pela hipófise, o que causa uma diminuição dos níveis de cortisol no sangue.[1] A supressão pode persistir mesmo depois de o medicamento desencadeante ou o quadro clínico de glicocorticoide em excesso cessar. No caso de administração de glicocorticoide em excesso, os pacientes podem apresentar sinais e sintomas da síndrome de Cushing. Quando o medicamento ou o quadro clínico desencadeantes são removidos de modo súbito, especialmente no cenário de estresse, podem ocorrer sintomas de insuficiência adrenal porque as adrenais não são capazes de produzir cortisol suficiente.

## Prevenção primária

É importante usar as doses mais baixas possíveis de glicocorticoides e pelo menor período de tempo necessário para tratar uma doença subjacente. A administração de corticosteroides pela manhã em vez de à noite, especialmente com o uso de corticosteroides de ação rápida, mimetiza o ritmo de cortisol diurno normal e permite a secreção do hormônio liberador de corticotrofina e do hormônio adrenocorticotrópico. Um regime de corticosteroide em dias alternados também pode ser útil para prevenir a supressão adrenal.<sup>[51]</sup> Sempre que possível, devem ser consideradas vias de administração não sistêmicas alternativas e deverá ser feito todo o esforço para minimizar a absorção.

## Prevenção secundária

Em doenças para as quais os glicocorticoides tradicionalmente fazem parte do protocolo de tratamento, mas para as quais há opções de manejo sem corticosteroides, os medicamentos alternativos devem ser considerados após avaliar os possíveis riscos e benefícios. Um exemplo é o uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de doença para artrite reumatoide.<sup>[77]</sup>

## Caso clínico

### Caso clínico #1

Um homem de 55 anos de idade é observado com urgência na clínica apresentando fraqueza, náuseas e vômitos. Ele tem história de doença pulmonar obstrutiva crônica, com internações prévias no hospital devido a exacerbações que exigiram a administração de glicocorticoides sistêmicos, inclusive duas vezes no último mês. Durante as internações, ele se lembra de ter tomado glicocorticoides intravenosos que posteriormente foram trocados por uma formulação oral. Ele recebeu alta há 3 semanas, mas as doses de glicocorticoides que ele deveria tomar em casa eram mais altas e o esquema de redução gradual da dose era mais longo que o comum. Ele notou que sua respiração havia melhorado, mas percebeu que estava ganhando peso, de modo que ele parou de tomar as pílulas há 1 semana. No exame físico, apresenta pressão arterial de 86/58 mmHg, taxa de pulsação de 103 batimentos/minuto e fácies de lua cheia.

### Outras apresentações

Os pacientes podem ou não apresentar características cushingoides. Quando o medicamento ou o quadro clínico desencadeantes são removidos de modo súbito, ocorre insuficiência adrenal secundária. Os sinais e sintomas de supressão adrenal induzida por corticosteroides podem ser sutis ou aparentes. Os sintomas variam de fadiga vaga e náuseas até aos sintomas de crise adrenal (por exemplo, hipotensão).

## Abordagem passo a passo do diagnóstico

Os pacientes que recebem doses supra-fisiológicas de glicocorticoides orais para doença responsiva a corticosteroide e que apresentam uma aparência com características cushingoides (obesidade centrípeta com uma face redonda ou fácies de lua cheia, adiposidades dorsocervicais e estrias) devem ter um reconhecimento imediato de uma possível supressão no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Entretanto, a supressão do eixo HHA foi descrita após somente 4 a 5 dias de corticoterapia e como uma consequência da administração local de glicocorticoides.[44] [50] Em 2 de 8 pacientes que receberam múltiplas doses de acetato de metilprednisolona intra-articular, ocorreu a supressão do eixo HHA até 5 a 6 semanas após a última administração.[53] Embora alguns pacientes apresentem características cushingoides e alguns apresentem sintomas óbvios de insuficiência adrenal quando o agente corticosteroide desencadeador é rapidamente desmamado ou interrompido, a supressão do eixo HHA pode ser sutil. Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, sendo necessário um alto índice de suspeita. A chave para o diagnóstico da supressão adrenal iatrogênica é constatar a exposição a glicocorticoides exógenos ou outros agentes desencadeantes. Os pacientes podem precisar ser questionados: por exemplo, sobre colírios, pulverizadores nasais, inaladores para problemas respiratórios ou injeções para a dor.

### História, sintomas e sinais

Os pacientes que recebem doses supra-fisiológicas de glicocorticoides têm o risco de apresentar supressão adrenal, especialmente se forem potentes e/ou se foram administrados por um período prolongado.[10] [13] [14] [44] [45] [47] [46] No entanto, os corticosteroides não sistêmicos também podem causar supressão adrenal. A história deve ser direcionada para detectar o padrão do uso de

glicocorticoides. É importante perguntar sobre doenças para as quais os corticosteroides são comumente prescritos e sobre vias de administração oral ou alternativas como:

- Corticosteroides intranasais para rinite alérgica[54]
- Corticosteroides tópicos para o tratamento de quadros clínicos dermatológicos[20]
- Corticosteroides intra-articulares e epidurais para doenças reumatológicas ou transtornos de dor[4][55]
- Corticosteroides inalatórios para asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica.[10] 1[B]Evidence

As doses equivalentes de hidrocortisona, prednisolona, prednisona e dexametasona são:

Equivalência de dose para glicocorticoides	
Hidrocortisona	20 mg
Prednisona	5 mg
Prednisolona	4 mg
Dexametasona	0.5-0.75 mg

*Equivalência de dose para glicocorticoides*

*Criada por MC Lansang e SL Quinn*

As fontes de corticosteroides não prescritos como tratamentos de venda livre para eczema, cremes para clareamento da pele e medicamentos fitoterápicos podem conter corticosteroides. Outras fontes de corticosteroides prescritos, como enemas ou espumas retais para doença inflamatória intestinal, também devem ser buscadas. Também devem ser obtidas informações adicionais como o tipo, a dose, a via de administração e a duração do tratamento com corticosteroide. De forma menos comum, os pacientes fornecem uma história na qual tomam medicamentos que atuam no receptor de glicocorticoide, como o acetato de megestrol[26] [27] [28] [29] [30] [31] [32] [33] ou acetato de medroxiprogesterona.[34] [35] [36] [37] Raramente, os pacientes apresentam uma história de remoção de carcinoma ou adenoma hipofisário que causou a síndrome de Cushing.[40] [41]

Sintomas de insuficiência adrenal podem estar presentes, especialmente quando o agente desencadeante é rapidamente reduzido ou interrompido. Esses sintomas geralmente são vagos. Eles incluem fadiga, anorexia, náuseas e/ou vômitos e perda de peso. Tontura, sintomas ortostáticos, mialgias e artralgias também podem estar presentes. A dor abdominal pode ser leve ou intensa o suficiente para levar ao diagnóstico equivocado de abdome agudo.

Os pacientes podem relatar sintomas consistentes com a síndrome de Cushing, incluindo sintomas do sistema nervoso central como depressão, agitação ou distúrbios do sono. Pode haver uma história prévia de ganho de peso e aumento no apetite, face redonda, adiposidades dorsocervicais e facilidade de formação de hematomas. Outras afecções médicas como hipertensão e diabetes podem se tornar mais difíceis de controlar e menos responsivas aos medicamentos.

## Exame físico

Os pacientes podem ou não apresentar características cushingoides. Pode verificar-se hipertensão temporária. A cor da pele pode ser pletórica com estrias pigmentadas; pele fina com fácil formação de



hematomas; e acne. Características associadas a elevações do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) como hiperpigmentação mucosal e cutânea não estarão presentes. Também estão provavelmente ausentes outros estigmas de doenças autoimunes associadas à insuficiência adrenal autoimune, como o vitiligo. Essas características ajudam a distinguir a supressão adrenal induzida endogenamente da supressão adrenal iatrogênica. Pode-se verificar fraqueza muscular. Pode ocorrer hipotensão postural (ortostase) durante episódios agudos. A doença subjacente para a qual os corticosteroides foram originalmente prescritos pode ser óbvia (por exemplo, asma ou dermatite atópica difusa) ou pode ser mascarada pelo tratamento. A reativação do estado patológico subjacente que exige a corticoterapia pode ocorrer, mas não é uma indicação de insuficiência adrenal.

## Exames diagnósticos

Apesar de não serem diagnósticos, achados de exames laboratoriais incidentais como hipoglicemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e alcalose de contração podem levantar suspeita adicional de uso de glicocorticoides. Anormalidades eletrolíticas consistentes com a deficiência de mineralocorticoides como hipercalemia estão ausentes porque o sistema renina-angiotensina-aldosterona permanece intacto.

Enquanto os corticosteroides suprafisiológicos continuarem, a avaliação da função adrenal não é útil. Os pacientes com uma história de uso de glicocorticoide que passaram por uma descontinuação ou uma redução recente na dose de corticosteroide para níveis fisiológicos ou subfisiológicos, juntamente com sintomas de insuficiência adrenal, devem ser testados quanto a supressão adrenal.

O cortisol aleatório no início da manhã é o teste diagnóstico mais simples, mas os resultados geralmente são inconclusivos, sendo necessária a realização de um dos mais incômodos, embora mais confiáveis, testes de estimulação para a confirmação. Devido ao fato de o ACTH ter sido suprimido por corticosteroide exógeno, espera-se que o cortisol sérico seja baixo. Valores abaixo de 110 nanomoles/L (4 microgramas/dL) são consistentes com a supressão do eixo HHA. Valores entre 110 e 469 nanomoles/L (4 e 17 microgramas/dL) são inconclusivos.[56] Os valores indeterminados exigem confirmação com um dos testes de estimulação para a descontinuação segura da corticoterapia. Os níveis de cortisol sérico aleatório ou níveis de ACTH não são recomendados como indicadores confiáveis do estado adrenal. Em vez de realizar um dos exames de estimulação, muitos médicos preferem prosseguir com um programa de redução gradual de corticosteroide. Quando o valor do cortisol sérico matinal for >497 nanomoles/L (18 microgramas/dL), os corticosteroides podem ser descontinuados com segurança.

O cortisol salivar da meia noite foi reconhecido como uma excelente ferramenta diagnóstica para a identificação da síndrome de Cushing, mas tem havido um crescente interesse no cortisol salivar da manhã como meio para rastrear a insuficiência adrenal. Estudos constataram que os níveis de cortisol sérico de manhã são equivalentes aos níveis de cortisol salivar para diferenciar a insuficiência adrenal da função adrenal normal.[57] [58] O cortisol salivar pode ser especialmente útil em pacientes com doença hepática que apresentam hipoalbuminemia e cirrose, nas quais os níveis de cortisol salivar se correlacionam melhor com a função adrenal e com o cortisol livre no plasma que o cortisol total no plasma.[59] [60] O cortisol salivar também pode ser útil como um substituto para o cortisol livre no plasma durante o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico em pacientes com outras formas de níveis de proteína de ligação plasmática aumentados ou diminuídos.[61] Em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI), o cortisol salivar e sérico livres têm uma correlação próxima, quando são obtidas amostras salivares adequadas. No entanto, a coleta inadequada de amostras e a contaminação são problemas frequentes.[62] Embora seja provável que o cortisol salivar será usado mais amplamente no futuro, é preferível usar um aumento no cortisol sérico total <9 microgramas/dL

após 250 microgramas de ACTH ou um cortisol total aleatório <10 microgramas/dL para confirmar insuficiência adrenal em pacientes na UTI.[63]

Na clínica geral, os testes de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico são os métodos preferenciais para detectar a supressão adrenal. Os testes convencionais com ACTH e os testes de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico de baixa dose usam o ACTH (ACTH sintético, como injeções ou infusões de cosintropina) para medir o débito de cortisol adrenal e são geralmente confiáveis. A dose de 250 microgramas é a mais usada e o teste pode ser realizado até mesmo no ambiente de consultório.[64] Sugeriu-se que o uso de 1 a 10 microgramas de ACTH comparado a 250 microgramas é mais sensível na identificação da hipofunção adrenal, mas essas preparações exigem diluições e infusões intravenosas em vez de injeções intramusculares e intravenosas mais simples, por meio das quais a dose de 250 microgramas é administrada.[65] [66] [67] [68] [69] Os valores de corte de 30 minutos para o teste com 1 micrograma são <18-20 microgramas/dL em pacientes não estressados e <25 microgramas/dL ou um aumento de <9 microgramas/dL em relação à linha basal em pacientes em condições críticas.[70] Uma metanálise comparando o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico de 1 mcg versus a dose de 250 mcg mostrou baixa sensibilidade e alta especificidade de cada para diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, com precisão diagnóstica semelhante das duas doses.[71] O teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico pode não ser confiável em pacientes com início recente de supressão do eixo HHA, em que as glândulas adrenais ainda não tiveram tempo suficiente para atrofiar. Se os pacientes estão tomando hidrocortisona ou prednisolona, é recomendável manter o tratamento durante 24 horas antes do teste para evitar falso-positivos. Outras preparações com corticosteroides, como a dexametasona, não apresentam reação cruzada com o ensaio de cortisol usado pelo teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico.

O teste de tolerância à insulina (TTI) e o teste de metirapona noturna, apesar de um pouco incômodos, avaliam todo o eixo HHA e são capazes de avaliar a supressão adrenal parcial.[64] O TTI pode ser usado se houver a necessidade concomitante de determinar se o paciente também tem deficiência do hormônio do crescimento, para a qual o TTI também é um teste diagnóstico. Tanto o TTI quanto os testes de metirapona podem ser usados se for pertinente saber se o paciente apresenta insuficiência adrenal secundária devido a uma lesão recente da hipófise (por exemplo, cirurgia da hipófise). Nessa situação, as glândulas adrenais ainda podem produzir uma resposta normal ao teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico por até 2 a 3 semanas após a lesão hipofisária em decorrência da reserva adrenal. Entretanto, o TTI pode revelar que a hipófise não é capaz de responder ao estresse. Devido ao fato de o TTI se basear na produção de hipoglicemia sintomática para estimular a liberação de cortisol, ele avalia todo o eixo HHA, mas tem o risco associado de convulsões hipoglicêmicas e deve ser realizado sob observação estrita. Não é recomendado para pacientes frágeis ou idosos com doença cardiovascular ou convulsões. O teste de metirapona também avalia todo o eixo HHA, mas está associado ao potencial teórico, embora improvável, de precipitar insuficiência adrenal aguda.

Em pacientes que apresentam uma vaga lembrança de ter recebido preparações de glicocorticoides locais (como a administração epidural ou intra-articular) suspeitas de provocarem a supressão adrenal, o rastreamento da urina para corticosteroides sintéticos irá confirmar a absorção sistêmica de glicocorticoides exógenos, mas não é diagnóstico de supressão adrenal.

Testes mais úteis	Resultados
<b>Teste de estimulação por ACTH</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 microgramas IV ou IM</li> <li>Obter os níveis de cortisol no plasma em 0, 30 e 60 min.</li> </ul>	Normal se o cortisol for >18 microgramas/dL (497 nanomol/L) em qualquer ponto no tempo.
Testes úteis, mas menos práticos	Resultados
<b>Teste de tolerância à insulina (TTI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0.1-0.15 unidades/kg para insulina IV de ação rápida</li> <li>Obter os níveis de glicose e cortisol no plasma em 0, 30 e 60 minutos</li> </ul>	Normal se o cortisol for ≥18 microgramas/dL (497 nanomol/L) com hipoglicemia sintomática e a glicose for <40 mg/dL (2,2 mmol/L).
<b>Teste da metirapona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 mg/kg (máximo de 3 g) administrado por via oral à meia-noite</li> <li>Os níveis de cortisol e de 11-desoxicortisol são medidos às 8 da manhã do dia seguinte</li> </ul>	Normal se o 11-desoxicortisol for >7 microgramas/dL (200 nanomol/L), independente do nível de cortisol.
<b>Teste de estimulação por ACTH - doses mais baixas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 micrograma IV ou 10 microgramas IV</li> <li>Obter os níveis de cortisol no plasma em 0, 30 e 60 min.</li> </ul>	Normal se o cortisol for >18 microgramas/dL (497 nanomol/L) em qualquer ponto no tempo.
Testes úteis em casos incertos	Resultados
<b>Rastreamento urinário para glicocorticoides sintéticos</b>	Se positivo, exibe absorção sistêmica de glicocorticoides exógenos.
Testes úteis, mas menos definitivos	Resultados
<b>Cortisol sérico matinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 microgramas/dL (497 nanomol/L): normal</li> <li>4 a 17 microgramas/dL (110 a 469 nanomol/L): inconclusivo, melhor proceder para um teste de estimulação</li> <li>&lt;4 microgramas/dL (110 nanomol/L): sugere insuficiência adrenal</li> </ul>
Testes menos úteis	Resultados
<b>Cortisol sérico aleatório</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 microgramas/dL (497 nanomol/L): normal</li> <li>&lt;18 microgramas/dL (497 nanomol/L): inconclusivo</li> </ul>
<b>Níveis séricos de ACTH</b>	Geralmente normal ou baixo, mas pode ser alto se o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal estiver recuperando.
<b>Cortisol urinário livre de 24 horas</b>	Não é útil.

Tabela de testes para a supressão adrenal

Criada por MC Lansang e SL Quinn

## Fatores de risco

### Fortes

#### administração sistêmica de glicocorticoide

- Os glicocorticoides sistêmicos (administrados por via oral ou intravenosa) em doses suprafisiológicas são causas bem conhecidas da supressão adrenal.<sup>[42]</sup>
- Doses de glicocorticoides equivalentes a 5 a 7.5 mg/dia de prednisolona (5 mg uma vez ao dia pela manhã ou 5 mg pela manhã e 2.5 mg no fim do dia) ou menos geralmente são consideradas doses fisiológicas de substituição. As doses fisiológicas são usadas, por exemplo, para tratar a insuficiência adrenal oriunda da doença de Addison ou da cirurgia da hipófise.

#### alta potência ou dose de glicocorticoides exógenos

- Os glicocorticoides potentes (como dexametasona ou betametasona) têm maior probabilidade de provocar supressão adrenal que formulações menos potentes (como prednisolona).<sup>[43]</sup> Altas doses de glicocorticoides podem provocar supressão adrenal mesmo após uma breve exposição.
- A dose de corticosteroides exógenos suprafisiológicos que pode resultar em supressão adrenal é variável e pode depender de uma variedade de fatores como a duração da exposição e a saúde

do paciente.<sup>2</sup><sup>[C]</sup><sup>Evidence</sup> Em estudos sobre os efeitos de corticosteroides inalatórios, o risco de supressão adrenal aumenta com doses mais altas.<sup>[10] [13] [14] 1</sup><sup>[B]</sup><sup>Evidence</sup>

## administração local de glicocorticoide

- Vias locais de administração foram desenvolvidas com a expectativa de atingir o órgão ou o quadro clínico subjacente específico para o qual o corticosteroide é necessário. Entretanto, a administração local pode provocar supressão adrenal.
- Em relação às vias de administração local, os corticosteroides inalatórios parecem ser citados com maior frequência, mas isso pode ser decorrente da consciência do médico e do paciente.<sup>[2] [10] [11] [12] [13] [14]</sup> As vias de administração intra-articular e epidural são menos reconhecidas, talvez em virtude da infrequência do uso ou da diminuição da atenção por parte dos pacientes de que receberam glicocorticoides.<sup>[3] [4] [5] [6] [7] [8] [9]</sup>
- Embora as vias de administração intranasal e tópica também sejam causas relatadas de supressão adrenal, a administração tópica é relatada com maior frequência como a causa da supressão adrenal em crianças em comparação com adultos.<sup>[20] [21] [22] [23] [24] [25] [48] [49]</sup>

## tratamento com glicocorticoide >3 semanas

- Em um estudo de pacientes que receberam glicocorticoides sistêmicos para exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), um número maior de pacientes apresentou queda na resposta de pico de cortisol após estimulação por hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) no dia 14 em comparação com o dia 1.<sup>[11]</sup> Alguns relatos sugeriram que a supressão adrenal pode ocorrer precocemente em 4 a 5 dias após o início dos glicocorticoides, mas a recuperação também é rápida quando a duração do tratamento com corticosteroides é <1 semana.<sup>[44] [50]</sup>
- Um relatório também sugeriu que a duração do tratamento com glicocorticoide <3 semanas não resulta em supressão adrenal clinicamente significativa.<sup>[46]</sup> Entretanto, relatou-se que mesmo uma única injeção intra-articular pode provocar supressão adrenal.<sup>[3] [4]</sup>
- Além disso, foi relatado que a administração repetida de glicocorticoide intra-articular e epidural resulta em supressão adrenal por até 5 meses.

## uso de megestrol

- Há relatos de que o megestrol, geralmente usado como estimulador de apetite, provoca respostas atenuadas de cortisol após o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico.<sup>[30] [31]</sup> Os pacientes podem apresentar a síndrome de Cushing ou insuficiência adrenal.<sup>[26] [27] [28] [29] [32] [33]</sup>

## Fracos

### programação não fisiológica da dose de glicocorticoide

- A mimetização do ritmo circadiano normal por meio da administração de glicocorticoides de ação rápida pela manhã diminui a chance de desenvolver supressão adrenal. A administração de corticosteroides no final do dia ou à noite pode inibir o pico diurno de liberação do hormônio adrenocorticotrópico, o que aumenta o risco de supressão adrenal.<sup>[43] [42]</sup> Além disso, a programação em dias alternados oferece menos risco de supressão.<sup>[51]</sup>

### uso de medroxiprogesterona

- Há relatos de que a medroxiprogesterona diminui os níveis plasmáticos de cortisol ou de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), e alguns relatos mostram queda na resposta ao teste de estímulo

com ACTH.[34] [35] [37] [52] Os relatos foram feitos em sua maioria em pacientes que receberam medroxiprogesterona como parte da terapia para câncer, especialmente mulheres.

## Anamnese e exame físico

### Principais fatores de diagnóstico

#### presença de fatores de risco (comum)

- Doses suprafisiológicas ou de alta potência de glicocorticoides, a duração do tratamento com glicocorticoide >3 semanas, a administração local ou sistêmica e o uso de acetato de megestrol são fortes fatores de risco.

#### cessação súbita ou redução rápida de glicocorticoides (comum)

- Os pacientes que receberam altas doses de corticosteroides por períodos de tempo prolongados e cujo tratamento é subitamente interrompido ou rapidamente desmamado podem apresentar sintomas de insuficiência adrenal.

#### história de ganho de peso e aumento do apetite (comum)

- Os pacientes podem relatar sintomas consistentes com a síndrome de Cushing. Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, de modo que é necessário um alto índice de suspeita para a supressão adrenal.

#### história de depressão, agitação ou distúrbios do sono (comum)

- Os pacientes podem relatar sintomas consistentes com a síndrome de Cushing. Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, de modo que é necessário um alto índice de suspeita para a supressão adrenal.

#### história de hematomas com trauma mínimo (comum)

- Os pacientes podem relatar sintomas consistentes com a síndrome de Cushing. Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, de modo que é necessário um alto índice de suspeita para a supressão adrenal.

#### fadiga, anorexia ou perda de peso (comum)

- Os sintomas de insuficiência adrenal muitas vezes são vagos.

#### náuseas ou vômitos (comum)

- Os sintomas de insuficiência adrenal muitas vezes são vagos.

#### tontura ou sintomas ortostáticos (comum)

- Os sintomas de insuficiência adrenal muitas vezes são vagos.

#### mialgia ou artralgia (comum)

- Os sintomas de insuficiência adrenal muitas vezes são vagos.

#### dor abdominal (comum)

- Pode ser leve ou intensa, podendo conduzir ao diagnóstico equivocado de abdome agudo.

#### características cushingoides ao exame (comum)

- Os pacientes podem apresentar fácies de lua cheia, pletora facial, adiposidades dorsocervicais, hematomas, estrias abdominais violáceas, pele fina, fraqueza muscular proximal e obesidade centrípeta.
- Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, de modo que é necessário um alto índice de suspeita para a supressão adrenal.

## Outros fatores de diagnóstico

### história de diabetes de difícil controle ou hipertensão (comum)

- Afecções médicas como hipertensão e diabetes podem se tornar menos responsivas aos medicamentos.

### ausência de hiperpigmentação ou estigmas autoimunes (comum)

- Ajudam a distinguir da doença de Addison (insuficiência adrenal primária).
- Por exemplo, tipicamente o vitiligo está ausente.

### características típicas de doença subjacente (comum)

- A doença subjacente para a qual os corticosteroides foram originalmente prescritos (por exemplo, asma ou dermatite atópica difusa) pode ser óbvia ou pode ser mascarada pelo tratamento.
- A reativação do estado patológico subjacente que exige a corticoterapia não é diagnóstica de insuficiência adrenal.

### uso de acetato de medroxiprogesterona (incomum)

- Embora o evento desencadeante mais frequente da supressão adrenal seja o uso de glicocorticoides exógenos, o acetato de medroxiprogesterona também foi associado à supressão adrenal.[\[34\]](#) [\[35\]](#) [\[36\]](#) [\[37\]](#)

### história de tratamento endógeno para a síndrome de Cushing (incomum)

- Um adenoma ou carcinoma adrenal unilateral que causa a síndrome de Cushing pode suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A supressão adrenal pode se manifestar por um período após a remoção cirúrgica.[\[40\]](#) [\[41\]](#) [\[72\]](#)
- Além disso, após a remoção de um tumor hipofisário na doença de Cushing (síndrome de Cushing secundária a um tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrópico [ACTH]), as células secretoras de ACTH restantes na hipófise podem ter uma recuperação lenta, resultando em um período de supressão adrenal que necessita de suplementação com glicocorticoide.

### hipotensão com ou sem ortostase (incomum)

- Pode estar presente durante episódios agudos.



## Exames diagnóstico

### Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
<b>perfil bioquímico sérico abrangente</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apesar de não serem diagnósticos, achados de exames laboratoriais incidentais como hipoglicemia, hiperglicemia, hipocalemia, hipomagnesemia e alcalose de contração podem levantar suspeita adicional de uso de glicocorticoides.</li> <li>Anormalidades eletrolíticas consistentes com a deficiência de mineralocorticoides como hipercalemia estão ausentes porque o sistema renina-angiotensina-aldosterona permanece intacto.</li> </ul>	<b>possível hipoglicemia, hiperglicemia, hipocalemia, hipomagnesemia, alcalose de contração</b>
<b>cortisol sérico matinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>O cortisol sérico matinal tem sido usado como teste de rastreamento, mas não é confiável para prever a reserva adrenal. Devido ao fato de o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ter sido suprimido pelo corticosteroide exógeno, espera-se que o cortisol sérico seja baixo.</li> <li>Resultados: <math>\geq 497</math> nanomoles/L (18 microgramas/dL): prevê uma resposta normal de cortisol sérico à hipoglicemia induzida por insulina ou ao teste rápido de estimulação com ACTH; 110-469 nanomoles/L (4-17 microgramas/dL): inconclusivo, melhor prosseguir para um teste de estimulação; <math>&lt; 110</math> nanomoles/L (4 microgramas/dL): provável insuficiência adrenal.[56]</li> <li>Geralmente, os valores ficam dentro do intervalo no qual o estado adrenal é inconclusivo. A confirmação posterior com um teste de estimulação é sugerida se houver qualquer dúvida que um esquema de corticosteroide exógeno possa ser descontinuado.</li> </ul>	<b><math>&lt; 110</math> nanomoles/L (4 microgramas/dL): provável insuficiência adrenal</b>
<b>cortisol salivar matinal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Assim como o cortisol sérico matinal, o cortisol salivar matinal pode ser usado como um teste de rastreamento, mas não é confiável para prever a reserva adrenal.[57] [58] Espera-se que o cortisol salivar seja baixo em consequência da supressão do hormônio adrenocorticotrópico por corticosteroide exógeno.</li> <li>Resultados: <math>\geq 1849</math> nanomoles/L (<math>\geq 0.67</math> micrograma/dL): prevê uma resposta normal de cortisol sérico à hipoglicemia induzida por insulina; 414 a 1849 nanomoles/L (0.15-0.67 micrograma/dL): inconclusivo, melhor proceder para um teste de estimulação; <math>&lt; 414</math> nanomoles/L (<math>&lt; 0.15</math> micrograma/dL): provável insuficiência adrenal.</li> <li>Os valores geralmente ficam dentro do intervalo de resultados duvidosos. A confirmação posterior com um teste de estimulação é sugerida se houver qualquer dúvida.</li> </ul>	<b><math>&lt; 414</math> nanomoles/L (<math>&lt; 0.15</math> micrograma/dL): provável insuficiência adrenal</b>

Exame	Resultado
<p><b>teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativamente fácil de realizar e confiável.</li> <li>• Um derivado sintético do ACTH é injetado por via intravenosa ou intramuscular em uma dose de 250 microgramas.[64] Essa dose é a mais comumente usada na prática e pode ser preparada até mesmo no ambiente de consultório.[64] Os níveis de cortisol são medidos em 0, 30 e 60 minutos após a administração de cosintropina. Normal se houver um aumento &gt;497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) a qualquer momento durante o teste.</li> <li>• Foi sugerido que o uso de 1 ou 10 microgramas de ACTH comparado a 250 microgramas é mais sensível na identificação da hipofunção adrenal. Entretanto, essas preparações exigem diluições e infusões intravenosas em vez de injeções intramusculares e intravenosas mais simples, por meio das quais a dose de 250 microgramas é administrada.[65] [66] [67] [68] [69] Uma metanálise comparando o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico de 1 mcg versus a dose de 250 mcg mostrou baixa sensibilidade e alta especificidade de cada para diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, com precisão diagnóstica semelhante das duas doses.[71]</li> <li>• O teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico pode não ser confiável em pacientes com início recente de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, no qual as glândulas adrenais ainda não tiveram tempo suficiente para atrofiar. Se os pacientes estão tomando hidrocortisona ou prednisolona, é recomendável manter o tratamento durante 24 horas antes do teste para evitar falso-positivos. Outras preparações com corticosteroides, como a dexametasona, não apresentam reação cruzada com o ensaio de cortisol usado pelo teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico.</li> </ul>	<p><b>o aumento do cortisol para um nível absoluto &gt;497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) exclui a insuficiência adrenal</b></p>



**Exames a serem considerados**

Exame	Resultado
<b>teste de tolerância à insulina (TTI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apesar de ser um pouco incômodo, o TTI avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e é capaz de avaliar a supressão adrenal parcial.[64]</li> <li>O teste de tolerância à insulina (TTI) pode ser usado se houver a necessidade concomitante de determinar se o paciente também tem deficiência do hormônio do crescimento, para a qual o TTI também é um teste diagnóstico. Ele também pode ser usado para avaliar se o paciente apresenta insuficiência adrenal secundária devido a uma lesão recente da hipófise (por exemplo, cirurgia pituitária). Nessa situação, as glândulas adrenais ainda podem produzir uma resposta normal ao teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico por até 2 a 3 semanas após a lesão hipofisária em decorrência da reserva adrenal; entretanto, o TTI pode revelar que a hipófise não é capaz de responder ao estresse.</li> <li>Insulina de ação rápida em uma dose de 0.1 a 0.15 unidade/kg é administrada por via intravenosa. Os níveis de glicose e cortisol no plasma são medidos em 0, 30 e 60 minutos. O teste é interrompido quando o paciente apresenta hipoglicemia sintomática com nível de glicose &lt;2.2 mmol/L (40 mg/dL).[64]</li> <li>Normal é um aumento do cortisol sérico para um nível maior ou igual a 497 nanomoles/L (18 microgramas/dL). Anormal é um nível de cortisol &lt;497 nanomoles/L (18 microgramas/dL).</li> <li>Exige vigilância porque a hipoglicemia é um valor-limite. Contraindicado em pacientes idosos e em pessoas com doença cardiovascular ou transtorno convulsivo.</li> </ul>	<b>cortisol sérico</b> <b>&lt;497#nanomoles/L</b> <b>(18#microgramas/dL) com</b> <b>hipoglicemia sintomática</b> <b>e glicose &lt;2.2#mmol/L</b> <b>(40#mg/dL)</b>
<b>teste da metirapona noturna</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apesar de ser um pouco incômodo, avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e é capaz de avaliar a supressão adrenal parcial.[64]</li> <li>Pode ser usado para avaliar se o paciente apresenta insuficiência adrenal secundária devido a uma lesão recente da hipófise (por exemplo, cirurgia da hipófise).</li> <li>A metirapona é administrada em uma dose de 30 mg/kg, com um máximo de 3 g administrado por via oral à meia noite. O cortisol sérico e o 11-desoxicortisol são medidos às 8 da manhã do dia seguinte.</li> <li>Normal se o 11-desoxicortisol for &gt;200 nanomoles/L (7 microgramas/dL) independentemente do nível de cortisol. Anormal quando o 11-desoxicortisol for &lt;200 nanomoles/L (7 microgramas/dL) independentemente do nível de cortisol.</li> <li>Esse teste avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Há um risco de precipitação da insuficiência adrenal porque a metirapona bloqueia uma etapa da síntese de cortisol. A fenitoína e o fenobarbital podem conduzir a resultados falso-negativos.</li> </ul>	<b>anormal quando o</b> <b>11-desoxicortisol for</b> <b>&lt;200#nanomoles/L</b> <b>(7#microgramas/dL)</b> <b>independentemente do</b> <b>nível de cortisol</b>

Exame	Resultado
<b>glicocorticoides sintéticos urinários</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado se houver dúvida de que o paciente recebeu glicocorticoides exógenos, os quais poderiam ter causado a supressão adrenal. Um exemplo seria um paciente que recebeu injeções intra-articulares para dor alguns meses atrás e que apresenta fadiga e um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico anormal.[6]</li> <li>Não muito bem estudado, mas pode ser útil como marcador da absorção. Um teste negativo não é útil.</li> </ul>	<b>pode ser positiva</b>

## Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Insuficiência adrenal primária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Características associadas a elevações do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), como hiperpigmentação da mucosa e cutânea, podem estar presentes.</li> <li>Estigmas de doenças autoimunes (por exemplo, vitiligo) associadas a insuficiência adrenal autoimune podem estar presentes.</li> <li>Características cushingoides como fâcies de lua cheia, adiposidades dorsocervicais, obesidade centrípeta ou estrias estão ausentes.</li> <li>Nenhuma história de uso de corticosteroides exógenos.</li> <li>Pode apresentar uma história de tuberculose ou uso de anticoagulante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pode verificar-se hipercalemia.</li> <li>O ACTH sérico é alto.</li> <li>O rastreamento da urina para corticosteroides exógenos é negativo.</li> <li>A tomografia computadorizada das adrenais pode exibir doença infiltrante ou hemorrágica.</li> </ul>
<b>Compressão da hipófise, tumor, trauma cranioencefálico e cirurgia (não Cushing)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cefaleias e perda da visão podem ocorrer.</li> <li>Características cushingoides como fâcies de lua cheia, adiposidades dorsocervicais, obesidade centrípeta ou estrias estarão ausentes.</li> <li>O paciente pode apresentar história de trauma cranioencefálico ou cirurgia que afeta a hipófise.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética pode exibir compressão.</li> <li>O rastreamento da urina para corticosteroides exógenos é negativo.</li> </ul>

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Síndrome de abstinência de corticosteroides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouco compreendida. Caracterizada por uma variedade de sintomas vagos como fadiga, dor abdominal e mialgias, que são muito similares aos sintomas da insuficiência adrenal.</li> <li>• Entretanto, quando a função adrenal é avaliada, esses pacientes demonstram função normal e reserva da adrenal. Portanto, eles não correm o risco de crise adrenal se os corticosteroides forem descontinuados, mas muitos são relutantes ao tratamento de redução gradual. A ação apropriada exige uma grande discussão entre o paciente e o médico. Não há estudos bem controlados sobre a síndrome de abstinência de corticosteroides.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os testes do hormônio adrenocorticotrópico ou outros testes de estimulação exibem reserva adrenal normal.</li> <li>• Se o teste não mostrar evidência de insuficiência adrenal, os sintomas provavelmente são decorrentes da síndrome de abstinência de corticosteroides.</li> </ul>

## Abordagem passo a passo do tratamento

Problemas encontrados em pacientes com supressão adrenal induzida por corticosteroides incluem terapia de redução gradual, profilaxia para situações de estresse e tratamento da insuficiência adrenal clínica aparente.

### Manejo do estresse intercorrente em pacientes que estão tomando corticosteroides para doença subjacente

#### Estresse secundário

- Os pacientes que apresentam estresse intercorrente leve (por exemplo, enfermidade febril) devem ser instruídos a duplicar sua dose de manutenção crônica de corticosteroide por 2 a 3 dias e depois retornar à dose usual quando o estresse remitir.

#### Estresse intenso

- Os pacientes que são submetidos a situações de estresse intenso (por exemplo, enfermidade crítica que exige ventilação) muitas vezes recebem uma dose de ataque de um corticosteroide (geralmente hidrocortisona).
- Em pacientes ainda doentes, mas passada a fase crítica em menos de 1 semana, a dose de corticosteroide pode ser reduzida gradualmente, usando uma formulação oral, voltando à dose pré-doença. Um exemplo desta redução gradual seria diminuir a dose de 100 mg de hidrocortisona por via oral 3 vezes ao dia (equivalente a uma dose de 25 mg de prednisona 3 vezes ao dia) para 75 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 50 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 25 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde durante 1 mês (uma dose considerada pela maioria como fisiológica). A redução gradual pode ser interrompida mais cedo (ou seja, em uma dose maior) se a dose pré-doença já tiver sido atingida.

#### Cirurgia

- Atualmente, há interesse no manejo apropriado de pacientes que tomam glicocorticoides e que se submetem a cirurgia.
- Em pacientes em corticoterapia crônica (dose equivalente de prednisona de aproximadamente 5-15 mg/dia) para uma doença subjacente que não seja insuficiência adrenal e que serão submetidos a cirurgia, os dados sugerem que a dose de estresse de rotina de corticosteroides pode não ser necessária, mesmo que os testes bioquímicos indiquem supressão adrenal.<sup>[7] [73]</sup> Entretanto, recomenda-se o cuidadoso monitoramento hemodinâmico perioperatório e doses de estresse de hidrocortisona para hipotensão refratária a volume.<sup>[73]</sup>
- Para pacientes que estão recebendo doses de substituição fisiológicas de corticosteroides para insuficiência adrenal, doses de estresse de corticosteroides ainda são recomendadas.<sup>[7] [73]</sup>
- É recomendado que os pacientes com doenças reumáticas e que estão tomando glicocorticoides recebam uma única dose de hidrocortisona antes de procedimentos que induzam estresse físico moderado.<sup>[74]</sup> Para cirurgias de grande porte, é recomendada a administração de hidrocortisona antes da anestesia e a cada 8 horas por 4 vezes, seguida por redução gradual da dose.

## Manejo da crise adrenal

Os pacientes com uma história compatível com supressão adrenal e que apresentam características de crise adrenal (ou seja, hipotensão, insuficiência circulatória) devem ser tratados com urgência. Se um diagnóstico ainda não foi estabelecido, ele pode ser adiado até que o paciente esteja estabilizado.

- Fluidoterapia intravenosa, na forma de dextrose a 5% em soro fisiológico, deve ser administrada para tratar a depleção de volume que muitas vezes está presente.
- Hidrocortisona deve ser administrada por via intravenosa inicialmente. Se houver melhora dentro de 24 horas, o que é comum, a dose de hidrocortisona pode ser reduzida. Ela pode ser alterada para uma formulação oral sempre que o paciente estiver estável. A dose pode ser reduzida em um terço ou até pela metade, diariamente, até que uma dose de manutenção de 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde ou à noite seja atingida. Alguns pacientes podem precisar apenas de uma dose de 20 mg/dia no total (ou seja, 20 mg todas as manhãs ou 15 mg pela manhã e 5 mg à tarde ou à noite).
- Deve ser realizada uma pesquisa da condição clínica que precipitou a crise, como uma infecção. O tratamento da causa subjacente deve ser instituído.
- Os pacientes não irão necessitar de substituição de mineralocorticoide, porque o eixo renina-angiotensina-aldosterona está intacto.

## Pacientes estáveis que estão tomando corticosteroides para doença subjacente: elegíveis para descontinuação ou esquema de retirada gradual

Enquanto os corticosteroides suprafisiológicos continuarem, a avaliação da função adrenal não é útil. As doses de corticosteroide podem ser reduzidas rapidamente para o equivalente à reposição de níveis fisiológicos sem receio de insuficiência adrenal. Isso corresponde a uma dose de 20 a 30 mg/dia de hidrocortisona ou de 5 a 7.5 mg/dia de prednisolona. Entretanto, a reativação da doença ou o desenvolvimento de sintomas de supressão de glicocorticoides pode ditar um esquema de redução gradual mais lento.

Equivalência de dose para glicocorticoides	
Hidrocortisona	20 mg
Prednisona	5 mg
Prednisolona	4 mg
Dexametasona	0.5-0.75 mg

*Equivalência de dose para glicocorticoides*

*Criada por MC Lansang e SL Quinn*

Quando níveis fisiológicos de reposição forem atingidos, a redução gradual deve continuar em uma taxa mais lenta. Neste ponto, muitos médicos preferem trocar para um medicamento com uma meia-vida mais curta, como a hidrocortisona, porque os níveis séricos flutuantes permitem uma maior estimulação e recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Os relatos sobre a dose e a duração da terapia que resultam em supressão adrenal variam e não há bons preditores de suscetibilidade.[75] Portanto, vários protocolos de redução gradual foram oferecidos.[75] [76] Embora não formalmente testado, o regime de redução gradual a seguir fornece uma estrutura básica para a prática clínica. Esta é uma abordagem razoável com base na literatura sobre a dose e a duração de corticosteroides que causaram supressão e sobre o tempo para recuperação após a interrupção do corticosteroide:[75] [76]

- Duração <1 semana: pode interromper, independentemente da dose
- Duração de 1 a 3 semanas: controverso em relação à necessidade de um esquema de retirada gradual. Depende da dose e da saúde/constituição geral do paciente. Considere a redução gradual se a dose for maior que o equivalente a 7.5 mg/dia de prednisolona ou a 30 mg/dia de hidrocortisona
- Duração >3 semanas: reduza gradualmente a dose de hidrocortisona em 10 mg (equivalente a 2.5 mg de prednisolona) a cada 3 a 4 dias até a dose fisiológica e, depois, deve-se considerar uma redução mais gradual de 2.5 mg de hidrocortisona a cada 2 a 4 semanas. Sugeriu-se que um nível de cortisol matinal ou um teste de estimulação devem ser realizados quando a dose estiver em um nível equivalente a 10 mg/dia de hidrocortisona, com descontinuação dos corticosteroides se o nível de cortisol estiver normal.[76] [75] O corticosteroide também pode ser descontinuado se um teste de estimulação realizado em qualquer ponto durante o intervalo com dose fisiológica na redução gradual revelar níveis de cortisol normais. Se o paciente desenvolver sinais e sintomas de insuficiência adrenal em qualquer momento, a redução na dose poderá ser mais lenta.

## Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. ( ver [Aviso legal](#) )

Inicial ( resumo )	
<b>características da crise adrenal</b>	
1a	hidrocortisona intravenosa (dose de estresse)
mais	medidas de suporte
mais	tratamento de qualquer evento precipitante
mais	corticosteroide oral com esquema de retirada gradual quando estável
Agudo ( resumo )	
<b>estresse intercorrente leve</b>	
1a	duplicação temporária da dose de corticosteroide existente
<b>estresse intercorrente intenso</b>	

Agudo		( resumo )
	1a	hidrocortisona intravenosa (dose de estresse)
	mais	corticosteroide oral com esquema de retirada gradual quando estável
pacientes que serão submetidos a cirurgia		
	1a	consideração sobre a dose de estresse de hidrocortisona intravenosa

Em curso		( resumo )
pacientes estáveis que estão tomando corticosteroides para doença subjacente: elegíveis para descontinuação ou esquema de retirada gradual		
■ duração de corticosteroides <1 semana	1a	descontinuação do corticosteroide
■ duração de corticosteroides de 1 a 3 semanas	1a	descontinuação ou redução gradual de corticosteroide
■ duração de corticosteroides >3 semanas	1a	redução gradual de corticosteroide

# Opções de tratamento

## Inicial

### características da crise adrenal

#### 1a **hidrocortisona intravenosa (dose de estresse)**

##### Opções primárias

» **succinato sódico de hidrocortisona:** 50-100 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas

» Os pacientes com uma história compatível de supressão adrenal e que apresentam características de crise adrenal (hipotensão, insuficiência circulatória) devem ser tratados com urgência.

» Se houver melhora dentro de 24 horas, o que é comum, a dose de hidrocortisona pode ser reduzida.

» Ela pode ser alterada para uma formulação oral sempre que o paciente estiver estável.

#### mais **medidas de suporte**

» Os pacientes com uma história compatível com supressão adrenal e que apresentam características de crise adrenal (ou seja, hipotensão, insuficiência circulatória) devem ser tratados com urgência.

» Fluidoterapia intravenosa, na forma de dextrose a 5% em soro fisiológico, deve ser administrada para tratar a depleção de volume que muitas vezes está presente.

#### mais **tratamento de qualquer evento precipitante**

» Deve ser realizada uma pesquisa da condição clínica que precipitou a crise, como uma infecção. O tratamento da causa subjacente deve ser instituído.

#### mais **corticosteroide oral com esquema de retirada gradual quando estável**

##### Opções primárias

» **hidrocortisona:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A dose pode ser reduzida em um terço ou até pela metade, diariamente, até que uma dose de manutenção de 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde ou à noite seja atingida. Alguns pacientes



## Inicial

podem precisar apenas de uma dose de 20 mg/dia no total (ou seja, 20 mg todas as manhãs ou 15 mg pela manhã e 5 mg à tarde ou à noite).

## Agudo

### estresse intercorrente leve

- 1a duplicação temporária da dose de corticosteroide existente**
- » Os pacientes que apresentam estresse intercorrente leve (por exemplo, enfermidade febril) devem ser instruídos a duplicar sua dose de manutenção crônica de corticosteroide por 2 a 3 dias e depois retornar à dose usual quando o estresse remitter.

### estresse intercorrente intenso

- 1a hidrocortisona intravenosa (dose de estresse)**
- Opções primárias**
- » **succinato sódico de hidrocortisona:** 50-100 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas
- » Os pacientes que são submetidos a situações de estresse intenso (por exemplo, enfermidade crítica que exige ventilação) muitas vezes recebem uma dose de ataque de um corticosteroide (geralmente hidrocortisona).
- mais corticosteroide oral com esquema de retirada gradual quando estável**
- Opções primárias**
- » **hidrocortisona:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- OU**
- » **prednisolona:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose
- » Em pacientes ainda doentes, mas passada a fase crítica em menos de 1 semana, a dose de corticosteroide pode ser reduzida gradualmente, usando uma formulação oral, voltando à dose pré-doença. Um exemplo desta redução gradual seria diminuir a dose de 100 mg de hidrocortisona por via oral 3 vezes ao dia (equivalente a uma dose de 25 mg de prednisona 3 vezes ao dia) para 75 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 50 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois

## Agudo

para 25 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde durante 1 mês (uma dose considerada pela maioria como fisiológica). A redução gradual pode ser interrompida mais cedo (ou seja, em uma dose maior) se a dose pré-doença já tiver sido atingida.

## pacientes que serão submetidos a cirurgia

1a

### consideração sobre a dose de estresse de hidrocortisona intravenosa

#### Opções primárias

» **succinato sódico de hidrocortisona:** consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Em pacientes em corticoterapia crônica (dose equivalente de prednisona de aproximadamente 5-15 mg/dia) para uma doença subjacente que não seja insuficiência adrenal e que serão submetidos a cirurgia, os dados sugerem que a dose de estresse de rotina de corticosteroides pode não ser necessária, mesmo que os testes bioquímicos indiquem supressão adrenal.[7] [73] Entretanto, recomenda-se o cuidadoso monitoramento hemodinâmico perioperatório e doses de estresse de hidrocortisona para hipotensão refratária a volume.[73]

» Para pacientes que estão recebendo doses de substituição fisiológicas de corticosteroides para insuficiência adrenal, doses de estresse de corticosteroides ainda são recomendadas.[7] [73] Para procedimentos menores: 50 mg de hidrocortisona no período intraoperatório; para procedimentos maiores: 50 mg de hidrocortisona no período intraoperatório e depois administrados a cada 8 horas durante um período de 48 a 72 horas no pós-operatório.

» É recomendado que os pacientes com doenças reumáticas e que estão tomando glicocorticoides recebam uma dose única de 100 mg de hidrocortisona antes de estresse físico moderado induzido por procedimentos.[74] Para cirurgias de grande porte, é recomendada a administração de 100 mg de hidrocortisona antes da anestesia e a cada 8 horas por 4 vezes, seguida por redução gradual em metade da dose por dia.

## Em curso

## Em curso

**pacientes estáveis que estão tomando corticosteroides para doença subjacente: elegíveis para descontinuação ou esquema de retirada gradual**

■ duração de corticosteroides <1 semana	1a	<b>descontinuação do corticosteroide</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Pode interromper, independente da dose.</li> <li>» Ao descontinuar a corticoterapia, o estado patológico subjacente pode ser reativado, limitando as reduções na dose de corticosteroide.</li> </ul>
■ duração de corticosteroides de 1 a 3 semanas	1a	<b>descontinuação ou redução gradual de corticosteroide</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Controversa em relação à necessidade de redução gradual. Depende da dose e da saúde/constituição geral do paciente.</li> <li>» Considere a redução gradual se a dose for maior que o equivalente a 7.5 mg/dia de prednisona ou a 30 mg/dia de hidrocortisona.</li> <li>» Ao reduzir gradualmente e descontinuar a corticoterapia, o estado patológico subjacente pode ser reativado, limitando as reduções na dose de corticosteroide.</li> </ul>
■ duração de corticosteroides >3 semanas	1a	<b>redução gradual de corticosteroide</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>» Reduza gradualmente a dose em 10 mg de hidrocortisona (equivalente a 2.5 mg de prednisona) a cada 3 a 4 dias até a dose fisiológica e, depois, deve ser considerada uma redução mais gradual de 2.5 mg de hidrocortisona a cada 2 a 4 semanas. Sugeriu-se que um nível de cortisol matinal ou um teste de estimulação devem ser realizados quando a dose estiver em um nível equivalente a 10 mg/dia de hidrocortisona, com descontinuação dos corticosteroides se o nível de cortisol estiver normal.[75] [76] O corticosteroide também pode ser descontinuado se um teste de estimulação realizado em qualquer ponto durante o intervalo com dose fisiológica na redução gradual revelar níveis de cortisol normais. Se o paciente desenvolver sinais e sintomas de insuficiência adrenal em qualquer momento, a redução na dose poderá ser mais lenta.</li> <li>» Enquanto os corticosteroides suprafisiológicos continuarem, a avaliação da função adrenal não é útil.</li> </ul>

## Em curso

» As doses de corticosteroide podem ser reduzidas rapidamente para o equivalente à reposição de níveis fisiológicos sem receio de insuficiência adrenal. Isso corresponde a uma dose de 5 a 7.5 mg/dia de prednisona ou seu equivalente. Entretanto, ao reduzir gradualmente e descontinuar a corticoterapia, o estado patológico subjacente pode ser reativado ou os pacientes podem apresentar a síndrome de abstinência de glicocorticoide, limitando as reduções na dose de corticosteroide.

» Quando níveis fisiológicos de reposição forem atingidos, a redução gradual deve continuar em uma taxa mais lenta. Neste ponto, muitos médicos preferem trocar para um medicamento com uma meia-vida mais curta, como a hidrocortisona, porque os níveis séricos flutuantes permitem uma maior estimulação e recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

## Recomendações

### Monitoramento

À medida que as doses de corticosteroides são reduzidas de níveis suprafisiológicos para níveis fisiológicos, os pacientes devem ser observados em relação aos sintomas relacionados com o estado patológico original. Quando as doses fisiológicas de substituição forem iniciadas, os pacientes também devem ser observados para sintomas de insuficiência adrenal como fadiga, dor abdominal e fraqueza. Um teste apropriado de estimulação pode ser usado para avaliar o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal nesse momento. Alguns médicos preferem obter o nível de cortisol matinal e realizar o teste de estimulação apenas nos pacientes cujos níveis de cortisol matinal estiverem dentro do intervalo indeterminado (110-469 nanomoles/L [4-17 microgramas/dL]).

### Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser avisados sobre a possível recorrência dos sintomas de sua doença original. Como a dose de corticosteroides é reduzida para níveis fisiológicos ou para níveis abaixo disso, os pacientes também devem ser instruídos a fazer anotações dos sintomas de insuficiência adrenal. É importante que os pacientes mantenham a adesão terapêutica ao medicamento, pois uma diminuição abrupta ou descontinuação da corticoterapia pode produzir crise adrenal. Um subconjunto de pacientes pode exibir função adrenal basal com reservas adrenais limitadas. Portanto, os pacientes devem ser instruídos a informar os médicos imediatamente sobre o uso prévio de corticosteroides, para que seja avaliada por meios clínicos ou mediante teste a necessidade de doses de estresse. Os pacientes devem transportar algum tipo de notificação de alerta médico para emergências. Os testes de cortisol matinal ou de estimulação podem ser repetidos em intervalos de alguns meses até que o nível de cortisol matinal seja >497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) ou que o teste de estimulação apropriado confirme a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. [\[Managing adrenal insufficiency\]](#)

## Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<b>dependência de corticosteroides</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
Os médicos devem estar cientes de que a dependência é uma complicação incomum, embora grave, em relação ao uso de corticosteroides. Devido à própria doença subjacente ou a um eixo hipotálamo-hipófise-adrenal significativamente deprimido, alguns pacientes devem ser submetidos a uma redução gradual de corticosteroides extremamente lenta.		
<b>sequelas permanentes da crise adrenal</b>	<b>variável</b>	<b>baixa</b>
A crise adrenal não tratada pode resultar em sequelas graves e permanentes, como dano a órgãos-alvos ou morte.		

## Prognóstico

A insuficiência adrenal secundária ao tratamento com corticosteroides geralmente tem um bom prognóstico. O tempo de recuperação depende da dose e/ou da potência do glicocorticoide usado, bem como da duração do tratamento. Os sinais e sintomas da síndrome de Cushing desaparecerão com o tempo à medida que o medicamento desencadeante for interrompido.

### Insuficiência adrenal

Com cuidado e persistência, a maioria dos pacientes pode ter a função adrenal recuperada, permitindo a descontinuação permanente da corticoterapia. Além disso, os pacientes que apresentaram supressão adrenal podem ter uma recuperação parcial ou uma reserva adrenal suficientes para sustentar suas necessidades basais diárias. Entretanto, eles podem não ter uma reserva adrenal suficiente para superar qualquer estresse intenso, como infecções sistêmicas, lesão ou cirurgia. Portanto, os pacientes devem ser lembrados de informar a equipe médica sobre o uso prolongado de corticosteroides nos últimos meses, pois podem precisar de doses de estresse de corticosteroides durante esses eventos, seguidas por uma rápida redução gradual para doses fisiológicas e descontinuação dentro de 1 semana se possível.



## Recursos online

---

1. [Managing adrenal insufficiency \(external link\)](#)
-



## Nível de evidência

1. Efeitos de corticosteroides inalatórios na supressão adrenal: há evidências de qualidade moderada que demonstram a ocorrência de supressão adrenal com 800 a 3200 microgramas de budesonida e que a fluticasona em alta dose está frequentemente implicada em casos de crise adrenal.[16] [17] [18] A ciclesonida não parece ter um efeito prejudicial na função adrenal.[15] [19]  
**Nível de evidência B:** Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.
2. Resultados do teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) e uso de corticosteroides: há evidências de baixa qualidade de que 2 dias após a finalização de um ciclo com duração de 5 dias de 25 mg de prednisona (prednisolona) duas vezes ao dia, a resposta do pico de cortisol à hipoglicemia induzida por insulina e ao ACTH sintético em homens saudáveis foi significativamente reduzida em comparação com os valores antes da exposição.[44] Entretanto, 5 dias após o final da corticoterapia, a resposta do pico de cortisol à hipoglicemia havia retornado aos níveis antes do tratamento e a resposta do pico de cortisol ao teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico estava dentro dos limites normais. Uma dose diária de 25 mg de prednisona (prednisolona) por 5 a 30 dias, administrada para várias doenças (por exemplo, doença inflamatória intestinal, doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC]), também resultou em supressão adrenal.[45] Comparações com baixas doses de glicocorticoides não foram estudadas sistematicamente. A literatura sugere que a supressão adrenal pode ocorrer com doses mais baixas como 5 mg de prednisona (prednisolona) por dia, mas não está claro se isso é clinicamente significativo.[46] [47]  
**Nível de evidência C:** Estudos observacionais (coorte) de baixa qualidade ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes com falhas metodológicas.

## Artigos principais

- Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1992 Jan 23;326(4):226-30. [Texto completo](#)
- Duclos M, Guinot M, Colsy M, et al. High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Jul;39(7):1036-43.
- Wlodarczyk JH, Gibson PG, Caesar M. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jan;100(1):23-30.
- Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006 Nov;28(5):960-7. [Texto completo](#)
- Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000 Feb 12;355(9203):542-5.
- Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2008;143:1222-1226. [Texto completo](#)
- Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:371-384.

## Referências

1. Schlaghecke R, Kornely E, Santen RT, et al. The effect of long-term glucocorticoid therapy on pituitary-adrenal responses to exogenous corticotropin-releasing hormone. *N Engl J Med*. 1992 Jan 23;326(4):226-30. [Texto completo](#)
2. Zollner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (part 2) - the risk as determined by gold standard adrenal function tests: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007 Sep;18(6):469-74.
3. Duclos M, Guinot M, Colsy M, et al. High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Jul;39(7):1036-43.
4. Mader R, Lavi I, Luboshitzky R. Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):924-8. [Texto completo](#)
5. Wicki J, Droz M, Cirafici L, et al. Acute adrenal crisis in a patient treated with intraarticular steroid therapy. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):510-1.
6. Lansang MC, Farmer T, Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorption of intra-articular and epidural steroid injections. *Endocr Pract*. 2009 Apr;15(3):225-8.

7. Habib GS. Systemic effects of intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol*. 2009 Jul;28(7):749-56.
8. Kay J, Findling JW, Raff H. Epidural triacinolone suppresses the pituitary-adrenal axis in human subjects. *Anesth Analg*. 1994 Sep;79(3):501-5.
9. Jacobs S, Pullan PT, Potter JM, et al. Adrenal suppression following extradural steroids. *Anaesthesia*. 1983 Oct;38(10):953-6. [Texto completo](#)
10. Wlodarczyk JH, Gibson PG, Caesar M. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jan;100(1):23-30.
11. Schuetz P, Christ-Crain M, Schild U, et al. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2008 Jan 26;8:1. [Texto completo](#)
12. Donaldson MD, Morrison C, Lees C, et al. Fatal and near-fatal encephalopathy with hyponatraemia in two siblings with fluticasone-induced adrenal suppression. *Acta Paediatr*. 2007 May;96(5):769-72.
13. Masoli M, Weatherall M, Holt S, et al. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006 Nov;28(5):960-7. [Texto completo](#)
14. Sherman B, Weinberger M, Chen-Walden H, et al. Further studies of the effects of inhaled glucocorticoids on pituitary-adrenal function in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol*. 1982 Feb;69(2):208-12.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Adrenal suppression and clinical harms by inhaled corticosteroids: a review of safety and guidelines. August 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
16. Sharek PJ, Bergman DA, Ducharme FM. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Database Syst Rev*. 1999;(3):CD001282. [Texto completo](#)
17. Adams N, Bestall J, Jones PW. Budesonide at different doses for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003271. [Texto completo](#)
18. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, et al. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child*. 2002 Dec;87(6):457-61. [Texto completo](#)
19. Skoner DP, Maspero J, Banerji D, et al. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e1-14.
20. Guven A, Gulumser O, Ozgen T. Cushing's syndrome and adrenocortical insufficiency caused by topical steroids: misuse or abuse? *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007 Nov;20(11):1173-82.
21. Gen R, Akbay E, Sezer K. Cushing syndrome caused by topical corticosteroid: a case report. *Am J Med Sci*. 2007 Mar;333(3):173-4.
22. Atabek ME, Pirgon O, Unal E. Pituitary-adrenal axis suppression due to topical steroid administration in an infant. *Pediatr Int*. 2007 Apr;49(2):242-4.

23. Siklar Z, Bostanci I, Atli O, et al. An infantile Cushing syndrome due to misuse of topical steroid. *Pediatr Dermatol*. 2004 Sep-Oct;21(5):561-3.
24. Woo WK, McKenna KE. Iatrogenic adrenal gland suppression from use of a potent topical steroid. *Clin Exp Dermatol*. 2003 Nov;28(6):672-3.
25. Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, et al. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol*. 1998 Feb;38(2 Pt 2):318-21.
26. Gonzalez Villarroel P, Fernandez Perez I, Paramo C, et al. Megestrol acetate-induced adrenal insufficiency. *Clin Transl Oncol*. 2008 Apr;10(4):235-7.
27. Bulchandani D, Nachani J, Amin A, et al. Megestrol acetate-associated adrenal insufficiency. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2008 Aug;6(3):167-72.
28. Vassiliadi D, Tsagarakis S. Unusual causes of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Nov;51(8):1245-52. [Texto completo](#)
29. Orme LM, Bond JD, Humphrey MS, et al. Megestrol acetate in pediatric oncology patients may lead to severe, symptomatic adrenal suppression. *Cancer*. 2003 Jul 15;98(2):397-405. [Texto completo](#)
30. Meacham LR, Mazewski C, Krawiecki N. Mechanism of transient adrenal insufficiency with megestrol acetate treatment of cachexia in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 May;25(5):414-7.
31. Naing KK, Dewar JA, Leese GP. Megestrol acetate therapy and secondary adrenal suppression. *Cancer*. 1999 Sep 15;86(6):1044-9.
32. Mann M, Koller E, Murgo A, et al. Glucocorticoidlike activity of megestrol: a summary of Food and Drug Administration experience and a review of the literature. *Arch Intern Med*. 1997 Aug 11-25;157(15):1651-6.
33. Subramanian S, Goker H, Kanji A, et al. Clinical adrenal insufficiency in patients receiving megestrol therapy. *Arch Intern Med*. 1997 May 12;157(9):1008-11.
34. Hellman L, Yoshida K, Zumoff B, et al. The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976 May;42(5):912-7.
35. Van Veelen H, Willemse PH, Sleijfer DT, et al. Adrenal suppression by oral high-dose medroxyprogesterone acetate in breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1984;12(2):83-6.
36. Dux S, Bishara J, Marom D, et al. Medroxyprogesterone acetate-induced secondary adrenal insufficiency. *Ann Pharmacother*. 1998 Jan;32(1):134.
37. Malik KJ, Wakelin K, Dean S, et al. Cushing's syndrome and hypothalamic-pituitary adrenal axis suppression induced by medroxyprogesterone acetate. *Ann Clin Biochem*. 1996 May;33 (Pt 3):187-9.

38. Foisy MM, Yakiwchuk EM, Chiu I, et al. Adrenal suppression and Cushing's syndrome secondary to an interaction between ritonavir and fluticasone: a review of the literature. *HIV Med.* 2008 Jul;9(6):389-96. [Texto completo](#)
39. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis\*. *Crit Care Med.* 2012 Nov;40(11):2945-53.
40. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med.* 1981 Nov;71(5):855-75.
41. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med.* 1990 Apr 26;322(17):1195-201. [Texto completo](#)
42. Axelrod L. Glucocorticoid therapy. *Medicine (Baltimore).* 1976 Jan;55(1):39-65.
43. Ortega E, Rodriguez C, Strand LJ, et al. Effects of cloprednol and other corticosteroids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. *J Int Med Res.* 1976;4(5):326-37.
44. Streck WF, Lockwood DH. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am J Med.* 1979;66:910-4.
45. Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet.* 2000 Feb 12;355(9203):542-5.
46. Danowski TS, Bonessi JV, Sabeh G, et al. Probabilities of pituitary-adrenal responsiveness after steroid therapy. *Ann Intern Med.* 1964 Jul;61:11-26.
47. Fujieda K, Reyes FI, Blankstein J, et al. Pituitary-adrenal function in women treated with low doses of prednisone. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Aug 15;137(8):962-5.
48. Bong JL, Connell JMC, Lever R. Intranasal betamethasone induced acne and adrenal suppression. *Br J Dermatol.* 2000 Mar;142(3):579-80.
49. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid-induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(3):141-7.
50. Villabona CV, Koh C, Panergo J, et al. Adrenocorticotrophic hormone stimulation test during high-dose glucocorticoid therapy. *Endocr Pract.* 2009 Mar;15(2):122-7.
51. Schurmeyer TH, Tsokos GC, Avgerinos PC, et al. Pituitary-adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in patients receiving chronic, alternate day glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 Jul;61(1):22-7.
52. Lang I, Zielinski CC, Templ H, et al. Medroxyprogesterone acetate lowers plasma corticotropin and cortisol but does not suppress anterior pituitary responsiveness to human corticotropin releasing factor. *Cancer.* 1990 Nov 1;66(9):1949-53. [Texto completo](#)

53. Reid DM, Eastmond C, Rennie JA. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression after repeated intra-articular steroid injections. *Ann Rheum Dis*. 1986 Jan;45(1):87. [Texto completo](#)
54. Perry RJ, Findlay CA, Donaldson MD. Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch Dis Child*. 2002 Jul;87(1):45-8. [Texto completo](#)
55. Schott S, Schnauder G, Mussig K. Secondary adrenal insufficiency after local injections of triamcinolone acetonide [in German]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2009 Feb;134(7):298-301.
56. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2350-4. [Texto completo](#)
57. Restituto P, Galofré JC, Gil MJ, et al. Advantage of salivary cortisol measurements in the diagnosis of glucocorticoid related disorders. *Clin Biochem*. 2008 Jun;41(9):688-92.
58. Deutschbein T, Unger N, Mann K, et al. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. *Horm Metab Res*. 2009 Nov;41(11):834-9.
59. Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int*. 2011 Mar;31(3):425-33.
60. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol*. 2010 Jun;52(6):839-45.
61. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3647-55. [Texto completo](#)
62. Duplessis C, Rascona D, Cullum M, et al. Salivary and free serum cortisol evaluation. *Mil Med*. 2010 May;175(5):340-6.
63. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1937-49.
64. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):923-31.
65. Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, et al. Comparison of the low dose short Synacthen test (1 microg), the conventional dose short Synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):838-43. [Texto completo](#)
66. Giordano R, Picu A, Bonelli L, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jun;68(6):935-41.

67. Suliman AM, Smith TP, Labib M, et al. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Apr;56(4):533-9.
68. Gonzalez-Gonzalez JG, De la Garza-Hernandez NE, Mancillas-Adame LG, et al. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10 microg vs 250 microg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol*. 1998 Nov;159(2):275-80. [Texto completo](#)
69. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al; Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4245-53. [Texto completo](#)
70. Magnotti M, Shimshi M. Diagnosing adrenal insufficiency: which test is best - the 1-microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract*. 2008 Mar;14(2):233-8.
71. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):427-34. [Texto completo](#)
72. Bojar H, Maar K, Staib W. The endocrine background of human renal cell carcinoma. IV. Glucocorticoid receptors as possible mediators of progestogen action. *Urol Int*. 1979;34(5):330-8.
73. Marik PE, Varon J. Requirement of perioperative stress doses of corticosteroids: a systematic review of the literature. *Arch Surg*. 2008;143:1222-1226. [Texto completo](#)
74. Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1560-1567.
75. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005;34:371-384.
76. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al., eds. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003:491-551.
77. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59:762-784.



## Imagens

Equivalência de dose para glicocorticoides	
Hidrocortisona	20 mg
Prednisona	5 mg
Prednisolona	4 mg
Dexametasona	0.5-0.75 mg

Figura 1: Equivalência de dose para glicocorticoides

Criada por MC Lansang e SL Quinn

Testes mais úteis	Resultados
<b>Teste de estimulação por ACTH</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>250 microgramas IV ou IM</li> <li>Obter os níveis de cortisol no plasma em 0, 30 e 60 min.</li> </ul>	Normal se o cortisol for >18 microgramas/dL (497 nanomol/L) em qualquer ponto no tempo.
Testes úteis, mas menos práticos	Resultados
<b>Teste de tolerância à insulina (TTI)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0.1-0.15 unidades/kg para insulina IV de ação rápida</li> <li>Obter os níveis de glicose e cortisol no plasma em 0, 30 e 60 minutos</li> </ul>	Normal se o cortisol for ≥18 microgramas/dL (497 nanomol/L) com hipoglicemia sintomática e a glicose for <40 mg/dL (2,2 mmol/L).
<b>Teste da metirapona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>30 mg/kg (máximo de 3 g) administrado por via oral à meia-noite</li> <li>Os níveis de cortisol e de 11-desoxicortisol são medidos às 8 da manhã do dia seguinte</li> </ul>	Normal se o 11-desoxicortisol for >7 microgramas/dL (200 nanomol/L), independente do nível de cortisol.
<b>Teste de estimulação por ACTH - doses mais baixas</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 micrograma IV ou 10 microgramas IV</li> <li>Obter os níveis de cortisol no plasma em 0, 30 e 60 min.</li> </ul>	Normal se o cortisol for >18 microgramas/dL (497 nanomol/L) em qualquer ponto no tempo.
Testes úteis em casos incertos	Resultados
<b>Rastreamento urinário para glicocorticoides sintéticos</b>	Se positivo, exibe absorção sistêmica de glicocorticoides exógenos.
Testes úteis, mas menos definitivos	Resultados
<b>Cortisol sérico matinal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 microgramas/dL (497 nanomol/L): normal</li> <li>4 a 17 microgramas/dL (110 a 469 nanomol/L): inconclusivo, melhor proceder para um teste de estimulação</li> <li>&lt;4 microgramas/dL (110 nanomol/L): sugere insuficiência adrenal</li> </ul>
Testes menos úteis	Resultados
<b>Cortisol sérico aleatório</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥18 microgramas/dL (497 nanomol/L): normal</li> <li>&lt;18 microgramas/dL (497 nanomol/L): inconclusivo</li> </ul>
<b>Níveis séricos de ACTH</b>	Geralmente normal ou baixo, mas pode ser alto se o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal estiver recuperando.
<b>Cortisol urinário livre de 24 horas</b>	Não é útil.

Figura 2: Tabela de testes para a supressão adrenal



Criada por MC Lansang e SL Quinn

---



## Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

**NOTA DE INTERPRETAÇÃO:** Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

**Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais**

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

[support@bmj.com](mailto:support@bmj.com)

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

#### **M. Cecilia Lansang, MD, MPH**

---

Associate Professor

Department of Endocrinology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: MCL is an author of one reference cited in this monograph.

#### **Suzanne L. Quinn, MD**

---

Staff Endocrinologist

Orlando Veterans Administration Hospital, Associate Professor Internal Medicine, University of Central Florida, Orlando, FL

DIVULGAÇÕES: SLQ declares that she has no competing interests.

### // Colegas revisores:

#### **Antoine Tabarin, MD**

---

Head

Department of Endocrinology, University Hospital of Bordeaux, Pessac, France

DIVULGAÇÕES: AT declares that he has no competing interests.

#### **Maralyn Druce, MA, MBBS, MRCP, PhD**

---

Clinical Lecturer

Honorary Consultant, Department of Endocrinology, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, St Bartholomew's Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: MD declares that she has no competing interests.