



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Insuficiência Suprarrenal Associada a Corticoterapia**

**Diogo André Lameirão Carvalho**

Dissertação para obtenção do grau de mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo Banco

**Covilhã, junho de 2019**

# Agradecimentos

A todos os meus amigos e família por terem sido o meu suporte durante todo este curso e porque sem eles isto não seria possível.

Ao Professor Doutor Miguel Castelo Branco, meu orientador, pela disponibilidade, dedicação e esforço com que me ajudou na realização deste projeto.

A todos estes um muito obrigado.

## Resumo

**Introdução:** Insuficiência suprarrenal é uma doença potencialmente fatal caracterizada por produção inadequada de glucocorticoides. Os glucocorticoides são uma classe medicamentosa muito prescrita, mas apesar dos seus efeitos benéficos têm uma série de efeitos adversos como a insuficiência suprarrenal. A descontinuação da terapia com glucocorticoides e eventos stressantes podem levar a crises suprarrenais, potencialmente fatais

**Objetivos:** O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre os mais recentes desenvolvimentos relativamente aos efeitos da corticoterapia no desenvolvimento de insuficiência suprarrenal abordando a sua fisiopatologia, possíveis fatores preditivos da evolução da doença, complicações que desta possam advir e estratégias de prevenção.

**Métodos:** Através da base de dados eletrónica Pubmed-Medline, foram selecionados artigos publicados entre 2000 e 2019, em inglês ou português, com base nos respetivos títulos e resumo. Os termos de pesquisa utilizados foram: insuficiência suprarrenal; corticoterapia; .

**Desenvolvimento:** A terapia com glucocorticoides é apontada como a principal causa de desenvolvimento de insuficiência suprarrenal, isto deve-se ao uso cada vez maior de glucocorticoides na prática clínica para o tratamento de doenças inflamatórias, auto-imunes, entre outras. Contudo a real prevalência desta patologia é ainda desconhecida, mas pode chegar a valores superiores a 30% nos doentes submetidos a qualquer tipo de corticoterapia.

O seguimento dos pacientes e um bom julgamento clínico são importantes para a prevenção de crises suprarrenais, potencialmente fatais, que podem ser o primeiro sinal da doença, uma vez que esta tende a manifestar-se de forma inespecífica e insidiosa. O diagnóstico de ISC continua a ser desafiante e são necessários testes bioquímicos para confirmar a suspeita clínica, contudo estes testes não devem adiar o início da terapêutica que deve ser feita o quanto antes em pacientes com suspeita de risco elevado de desenvolvimento de insuficiência suprarrenal.

Uma vez que, os sintomas desta doença são precipitados pela interrupção da terapêutica, ou por situações de aumento de stress (cirurgias, trauma, doenças concomitantes) é importante um regime de desmame cuidado e ter em atenção o aparecimento de sinais e sintomas característicos desta patologia e identificar corretamente os pacientes em risco.

**Conclusão:** A verdadeira prevalência desta doença é ainda desconhecida, mas pode ser muito subestimada. Há uma grande variabilidade interindividual na resposta da função do eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal à administração de corticoterapia, pelo que é difícil de assegurar que num futuro próximo se consiga encontrar um regime de desmame que assegure função suprarrenal suficiente em todos os pacientes e a educação do doente para reconhecer e lidar com o aparecimento de sintomas representa também um papel importante na prevenção destas crises.

# Palavras-Chave

Insuficiência Suprarrenal; corticoterapia; desmame; prevalência; prevenção

# Abstract

**Introduction:** Adrenal insufficiency is a potentially fatal disease characterized by inadequate production of glucocorticoids. Glucocorticoids are one of the most prescribed class, nevertheless, despite their beneficial effects, they have several adverse effects such as adrenal insufficiency. Discontinuation of glucocorticoid therapy and stressful events can lead to potentially fatal adrenal crisis.

**Objectives:** The objective of this work is to review the literature on the latest developments regarding the effects of corticotherapy on the development of Suprarenal insufficiency addressing its pathophysiology, possible predictive factors of Progression of the disease, complications that may arise and prevention strategies.

**Methods:** Through Pubmed-Medline electronic database, articles published between 2000 and 2019 were selected in English or Portuguese, based on their respective titles and abstracts. The research terms used were: adrenal insufficiency; Corticosteroid therapy.

**Results:** Glucocorticoid therapy is a main cause for the development of adrenal insufficiency, this is due to the increasing use of glucocorticoids in clinical practice for the treatment of inflammatory, autoimmune diseases, among others. However, the actual prevalence of this pathology is still unknown, but can reach values higher than 30% in patients undergoing any type of corticosteroid therapy. Patient follow-up and good clinical judgment are important for the prevention of potentially fatal adrenal crises, which may be the first sign of the disease, since it tends to manifest in an unspecific and insidious way. The diagnosis of SSI continues to be challenging and biochemical tests are needed to confirm clinical suspicion, however these tests should not postpone the initiation of therapy that should be done as early as possible in patients with suspected high risk of Development of suprarenal insufficiency. Since, the symptoms of this disease are precipitated by discontinuation of therapy, or by situations of increased stress (surgeries, trauma, concomitant diseases) it is important to have a careful tapering regimen and take into consideration the appearance of signs and symptoms that are characteristics of this pathology and correctly identify the patients at risk.

**Conclusion:** The true prevalence of this disease is still unknown, but it can be very underestimated. There is a great interindividual variability in the response of the hypothalamic-pituitary-suprarenal axis function to the administration of corticotherapy, thus it is difficult to ensure that in the near future an “one fit all” tapering regimen can be found that ensures a function sufficient suprarenal in all patients and the education of the patient to recognize and cope with the onset of symptoms also represents an important role in the prevention of these crises.

## Key Words

Suprarenal insufficiency; Corticotherapy; Tapering; Prevalence; Prevention

# Índice

<b>Agradecimentos</b>	ii
<b>Resumo</b>	iii
<b>Abstract</b>	v
<b>Lista de Tabelas</b>	viii
<b>Lista de Acrónimos e Siglas</b>	ix
<b>1. Introdução</b>	1
<b>2. Objetivo</b>	2
<b>3. Metodologia</b>	3
<b>4. Fisiologia do Eixo HHS</b>	4
<b>5. Efeitos Corticoides no eixo HHS</b>	5
<b>6. Apresentação Clínica</b>	6
<b>7. Prevalência da IS por Corticoterapia</b>	7
<b>8. É possível prever ISC induzida por GC?</b>	9
<b>9. Diagnóstico</b>	11
<b>10. Prevenção de IS durante desmame de GC</b>	14
<b>11. Abordagem peri-operatória do doente sob terapia com GC</b>	16
<b>12. Conclusões</b>	18
<b>13. Referências Bibliográficas</b>	19

# Lista de Tabelas

**Tabela 1** - Regime de desmame de GC, Adaptado de “The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal” 15

**Tabela 2** - Stress Cirúrgico por procedimento e dose de Corticoide recomendada Adaptado de “Perioperative Steroid Management” 17

## Lista de Acrónimos e Siglas

**ACTH** - Hormona adrenocorticotrófica

**CBG** - Transcortina

**CRH** - Hormona libertadora de corticotrofina

**DHEA-S** - Sulfato de deidroepiandrosterona

**GC** - Glucocorticoides

**HHS**- Hipotálamo-hipófise-suprarrenal

**IS** - Insuficiência suprarrenal

**ISC** - Insuficiência suprarrenal central

**IV** - Intravenoso

**POMC** - Pró-opiomelanocortina

**TTI** - Teste tolerância à insulina

# 1. Introdução

Os glucocorticoides (GC) são amplamente utilizados no tratamento de várias doenças devido à sua atividade anti-inflamatória e imunossupressora(1). Desde que a cortisona começou a ser usada no tratamento da artrite reumatoide nos anos 40(2), os GC têm sido importantes no tratamento de muitas doenças inflamatórias, imunológicas, alérgicas e malignas (1). Estes medicamentos produzem grandes efeitos terapêuticos, mas têm também um grande número de efeitos secundários (3). Enquanto efeitos secundários comuns e temidos, encontram-se a osteoporose, diabetes mellitus, hipertensão, dislipidemia depressão, etc. sendo bem conhecidos, por outro lado, a insuficiência suprarrenal (IS) induzida por GC é menos reconhecida apesar de ser uma das complicações mais graves (1,3).

De facto, a IS é uma doença potencialmente fatal caracterizada por produção inadequada de glucocorticoides com ou sem défice associado de mineralocorticoides e androgénios adrenais(4). Esta condição pode resultar de disfunção suprarrenal primária, ou ser central, isto é, ser provocada por disfunções no eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHS) (5,6). Sob condições normais, a secreção de cortisol, principal glucocorticoide suprarrenal em humanos, está sobre o controlo da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) hipofisária. Já a aldosterona, mineralocorticoide predominante, é regulada pelo sistema renina-angiotensina com influências menores do sódio, potássio, dopamina e serotonina (4). Assim, a insuficiência suprarrenal central difere da primária, uma vez que ao contrário desta última na insuficiência suprarrenal central não há défice de mineralocorticoides. O uso de GC pode suprimir o eixo HHS e prevenir a produção adequada de cortisol (7) pelo que a IS induzida por GC encaixa na Insuficiência Suprarrenal Central.

A identificação de pacientes com IS induzida por GS é crucial, uma vez que uma crise suprarrenal com hipotensão e hipoglicémia potencialmente fatais é prevenível e tratável, desde que a condição seja reconhecida atempadamente e sejam dados ao paciente GC suplementares antes ou no início de um evento stressante(3). Contudo, a real prevalência da IS induzida por GS é desconhecida. Isto devido a um número limitado de estudos, dificuldades em comparações entre estudos, heterogeneidade dos pacientes estudados, dos regimes terapêuticos, dos testes diagnósticos e do valor usado para definir hipocortisolismo.(1)

## 2. Objetivo

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão da literatura sobre os mais recentes desenvolvimentos relativamente aos efeitos da corticoterapia no desenvolvimento de insuficiência suprarrenal abordando a sua fisiopatologia, possíveis fatores preditivos da evolução da doença, complicações que desta possam advir e estratégias de prevenção.

### 3. Metodologia

O primeiro passo foi realizar uma pesquisa online no PubMed, usando as palavras-chave: insuficiência suprarrenal; corticoides; crise suprarrenal.

Foi usada uma janela temporal entre 2000 e 2019 e, de todos os artigos disponíveis, foram selecionados apenas aqueles em Português e Inglês. Após uma seleção dos tópicos que esta revisão iria abordar, foi possível selecionar artigos que se focassem especificamente na relação entre corticoterapia e insuficiência suprarrenal, nas suas complicações e possíveis abordagens preventivas.

Foram usados, maioritariamente, artigos originais e revisões já realizadas acerca destes tópicos, com ênfase nos mais recentes - principalmente artigos posteriores a 2010 - tendo sido realizado um esforço para evitar informação que pudesse estar desatualizada.

## 4. Fisiologia do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

A regulação da libertação de cortisol pelas glândulas suprarrenais (GS) é feita por um “relógio” endógeno central localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo que determina a atividade do eixo HHS pela produção de hormona libertadora de corticotrofina (CRH) e vasopressina. A secreção de cortisol segue um ritmo característico, começa a subir de madrugada, entre as 2 e 4h, com um pico máximo de manhã, entre as 6 e as 9h e diminuindo durante o dia até valores muito baixos, sendo quase indetetável pela 00:00 (8). Sob condições normais, a secreção diária de cortisol pela suprarrenal é de aproximadamente 8-10mg. Situações de stress, como doença ou cirurgias, levam a aumentos transitórios na secreção de cortisol. A proporção de aumento varia entre indivíduos mas, habitualmente, é de cerca de 50mg/dia para procedimentos minor e pode ir de 75 a 150 mg/dia para procedimentos mais complexos, raramente ultrapassando os 200 mg/dia. (9)

A CRH e a vasopressina estimulam a expressão do gene da pró-opiomelanocortina (POMC) na hipófise anterior, em seguida forma-se a ACTH, polipéptido composto por 39 aminoácidos, pela clivagem proteolítica da POMC nas células corticotrofas da hipófise anterior. A ACTH atua no recetor 2 de melanocortina, associado a proteína G, no córtex suprarrenal para estimular a produção de cortisol. O cortisol, libertado pela zona fasciculada do córtex suprarrenal, circula na corrente sanguínea, maioritariamente, ligado à transcortina, ficando, aproximadamente, 5% a circular livre e biologicamente ativo. (6,10) O cortisol vai, em seguida, ligar-se ao recetor de glucocorticoides em tecidos alvo para desempenhar uma série de funções incluindo estimulação da gluconeogénese, produção de catecolaminas e ativação das vias antistress e anti-inflamatórias, sendo também essencial na manutenção do débito e contractilidade cardíacas e aumento do tónus vascular pela modulação da síntese e função dos recetores  $\beta$  e aumento da sensibilidade às catecolaminas, respetivamente. (9)

A libertação de ACTH está sujeita a um mecanismo de feedback negativo exercido pelo cortisol circulante, que atua nos recetores de glucocorticoides do hipotálamo e da hipófise. A secreção de ACTH pode, por exemplo, ser suprimida pelo uso de glucocorticoides exógenos ou pela hipersecreção de cortisol por um adenoma suprarrenal, por este mecanismo de feedback negativo. (6,10)

## 5. Efeitos Corticoides no eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

Como já foi referido, os GC têm tido uma ampla utilização desde os anos 40 no tratamento de doenças inflamatórias, autoimunes e malignas (11). As indicações terapêuticas e os benefícios clínicos associados ao seu uso não estão em causa e as estimativas atuais sugerem que cerca de 3% da população do Reino Unido e dos EUA está atualmente medicada com GC (12,13), sendo que em 2015 continuavam como a classe de medicamentos mais prescrita por médicos (14), tendo-se registado mais de 8 milhões de prescrições de GC orais em Inglaterra no período de Abril de 2014 até Março 2015 (15).

Apesar dos seus efeitos benéficos, a utilização crónica e/ou exposição a doses elevadas de GC está associada a uma série de efeitos adversos incluindo osteoporose, diabetes, doenças cardiovasculares, entre outros(16). Para além destes efeitos, a exposição crónica a GC pode causar supressão do eixo HHS, e conseqüentemente levar a ISC. (17) Aliás, desde que a cortisona começou a ser usada para tratar a artrite reumatoide, nos anos 40, foi reconhecido que os GC exógenos podiam causar supressão da função suprarrenal em humanos. (2)

Os GC sintéticos são lipofílicos e têm uma maior afinidade para os recetores de GC quando comparados aos GC endógenos, sendo mais potentes, as suas semi-vidas são, na sua maioria, mais longas que as do cortisol com uma variação interindividual considerável. Eles modulam as cascatas imunes e inflamatórias, em particular pela supressão das citocinas pro-inflamatórias, tendo também efeitos modulatórios nas enzimas inflamatórias (18). Sofrem metabolização hepática pela conjugação com um sulfato ou com ácido glucurónico e a excreção é feita a nível renal.

Doses supra-fisiológicas de GC exercem um efeito de feedback negativo no eixo HHS ao suprimirem a secreção da CRH hipotalâmica e da ACTH hipofisária, isto leva a hipoplasia e eventual atrofia suprarrenal com perda da capacidade secretora de cortisol. A supressão da suprarrenal foi demonstrada até para doses fisiológicas e a duração desta é incerta, podendo durar entre poucos dias a vários anos. Durante este período de disfunção suprarrenal, a produção de cortisol pode ser suficiente para as necessidades diárias, mas insuficiente para períodos de doença aguda ou eventos stressantes. (1) A produção inadequada de cortisol predispõe à vasodilatação e à hipotensão, pelo que indivíduos sob terapia crónica com GC estão em risco de crises suprarrenais durante períodos de stress devido à sua capacidade atenuada de secreção de cortisol. (9)

## 6. Apresentação Clínica

O córtex adrenal tem 3 zonas distintas que secretam as diferentes hormonas e estão sobre controlo direto de diferentes mecanismos de feedback (6). Os mineralocorticoides são secretados pela camada mais externa - zona glomerulosa - e a sua regulação é feita pelo sistema renina-angiotensina com influências menores do sódio, potássio, dopamina e serotonina (4) pelo que a sua produção não está comprometida em casos de ISC, como a IS induzida por GC. A zona fasciculada, sob controlo do eixo HHS, secreta o cortisol e os androgénios adrenais são produzidos na zona reticular. (6)

Assim, as manifestações clínicas de ISP resultam de défice de todas as hormonas suprarrenais. Ao contrário desta, as manifestações clínicas da ISC resultam apenas do défice de GC, uma vez que a secreção das outras hormonas suprarrenais está preservada. A ISC raramente se manifesta por crises adrenais agudas, contudo estas podem ser precipitadas por agentes stressantes como cirurgia, trauma e/ou infeção. (17)

Muitos dos sintomas e sinais da IS induzida por GC são inespecíficos e frequentemente ocorrem insidiosamente. Alguns pacientes podem inicialmente ter náuseas, vómitos, dores abdominais e diarreia. A maioria dos pacientes apresenta-se ainda com fadiga, fraqueza, tonturas e perda ponderal, podendo também ocorrer amenorreia, diminuição da libido e depressão. Contudo sintomas específicos da ISP como a hiperpigmentação estão ausentes. Como resultado de inespecificidade dos sintomas o diagnóstico é muitas vezes atrasado. (1) Como já foi referido, a supressão suprarrenal, quando não reconhecida, pode resultar em aumentos da morbidade e mortalidade. Isto pode ser particularmente relevante na população jovem que pode não estar ciente dos sinais e sintomas, bem como em atletas praticantes de desportos radicais ou outros indivíduos em situações com risco aumentado de trauma, infeção ou sujeitos a períodos agudos de stress (18).

## 7. Prevalência da Insuficiência Suprarrenal por Corticoterapia

A IS induzida por corticoterapia representa uma insuficiência de ACTH pela inibição/supressão do eixo HHS provocada por corticoides exógenos, que após algumas semanas pode levar a atrofia irreversível do córtex suprarrenal. A supressão do eixo HHS tipicamente ocorre após tratamento com GC orais ou parentéricos, mas também pode ocorrer após administração cutânea, otológica ou oftálmica. A dose suprafisiológica de GC orais ou parentéricos, comparada ao tratamento tópico, resulta em níveis sistêmicos mais elevados de corticoesteroides séricos e leva a uma maior probabilidade de IS. É importante ressaltar que uma única injeção intra-articular de corticoide pode estar associada a absorção sistêmica e alterações na função adrenal. (1)

Apesar de ser muitas vezes citada como a causa mais frequente de insuficiência adrenal, a incidência real da IS por corticoterapia não é bem conhecida devido à ambiguidade na sua definição, apesar de anomalias biológicas e bioquímicas estarem presentes quase constantemente durante o tratamento com corticóides. Os eventos com manifestações clínicas são raros e ocorrem quase exclusivamente sob a forma de crise suprarrenal derivada de uma insuficiência suprarrenal latente, ou não diagnosticada, concomitante com um evento stressante (cirurgia, infecção). (14)

Uma revisão sistemática e meta-análise foi realizada para determinar a percentagem de pacientes que desenvolveram IS após uso de corticoesteroides foi feita por Broersen et. al em 2015. De 3753 pacientes que receberam terapia com GC, 1190 foram diagnosticados com IS, o que representa uma incidência global de 31,7%. Dependendo da forma de administração, a percentagem de pacientes com IS variava desde 4,2% para corticosteroides nasais, 4,7% para administração tópica, 7,8% para administração oral, 48,7% para GC orais, até 52,2% para corticosteroides intra-articulares. Estratificando por doença, as percentagens variavam desde 6,8% para pacientes asmáticos com corticosteroides inalados até 60,0% para pacientes com neoplasias hematológicas. Dependendo da dose, a percentagem variava dos 2,4% (baixa dose) até aos 21,5% (alta dose) e de acordo com a duração do tratamento ia de 1,4% (<28 dias) até 27,4% (>1 ano) em doentes asmáticos. Assim, não há forma de administração, doença, dose ou duração de tratamento para os quais o risco de desenvolver IS possa ser excluído com certeza. O estudo mostra ainda que apesar de a percentagem de doentes com IS diminuir ao longo do tempo, num número substancial de pacientes esta mantém-se após 6 meses. (19)

Não há dados disponíveis sobre a incidência da IS pós-corticoterapia com manifestações clínicas, provavelmente, por estes eventos serem atualmente não serem muito frequentes. Esta raridade contrasta com o uso cada vez mais frequente de glucocorticoides, que, em 2015, permaneceram como a classe de medicamentos mais prescrita. Uma revisão recente da literatura identificou 52 casos nos últimos 14 anos, podendo estes dados ser interpretados de

duas formas: uma redução efetiva no número de casos de crises suprarrenais resultantes de stress, que pode estar ligado a um melhor entendimento dos riscos da IS por corticoterapia e medidas de prevenção adequadas; ou por uma subestimativa dos efeitos secundários dos glucocorticoides, que pode ter levado a que os casos ocorridos tenham sido considerados demasiado rotineiros para justificar publicação ou comunicação às autoridades de segurança de drogas. (14)

## 8. É possível prever Insuficiência Suprarrenal induzida por Corticoterapia?

A potência do GC utilizado afeta diretamente a supressão suprarrenal. Os GC diferem uns dos outros pela sua potência relativa, por exemplo 5mg de prednisona têm aproximadamente a mesma potência que 20mg de cortisol. Atualmente não há nenhum limite mínimo de dose para o qual não exista risco de desenvolver IS. A produção fisiológica de cortisol ronda os 10mg/dia em pacientes saudáveis, o que equivale a aproximadamente 2,5mg/dia de prednisona. Com os ajustes para a biodisponibilidade e variação interindividual a dose oral fisiológica de prednisona ficaria entre os 5 e os 7,5 mg/dia. Seria então de prever que pacientes sob tratamento com GC em doses subfisiológicas não estariam em risco de desenvolver IS, contudo doses equivalentes a menos 5mg/dia de prednisona estão associadas a risco de produção diminuída de cortisol.(7) Num estudo, mais de 60% dos pacientes sujeitos a tratamentos com GC de doses equivalentes a menos 5mg/dia de prednisona demonstraram resposta de ACTH e/ou de cortisol diminuída à CRH (2).

A supressão suprarrenal ocorre de forma rápida com o uso de de glucocorticoides, um estudo de 2011 demonstrou que pacientes sob terapia com GC por apenas 1 semana estavam em risco de desenvolver insuficiência suprarrenal subclínica (7). Pelo que até a terapia em curtos períodos de tempo está também associada a supressão do eixo HHS. (2)

Assim, apesar da supressão do eixo, com possível desenvolvimento de ISC, ser mais provável depois do tratamento com grandes doses de GC ou por longos períodos de tempo, a dosagem, período de tratamento não são úteis para prever de forma precisa o desenvolvimento de ISC induzida por GC. (1)

O objetivo da administração intra-articular de GC é conseguir uma alta concentração no fluido sinovial de forma a ter uma atuação local na articulação para reduzir a dor e a inflamação através dos efeitos anti-inflamatórios e imunossupressivos dos GC, limitando, simultaneamente, a absorção sistémica. Sendo uma administração localizada, pode-se assumir, erroneamente, que as injeções intra-articulares evitam os efeitos adversos característicos da administração oral. Contudo, a absorção sistémica é amplamente reconhecida e é evidenciada pelos efeitos benéficos da injeção noutras articulações, que não foram alvo de tratamento e por análises à urina, após períodos tão longos como 9 meses após a injeção mais recente, que detetaram a presença de GC sintéticos e demonstraram o potencial para uma ação sistémica prolongada após uma única injeção.(18)

Na literatura recente encontramos vários exemplos de insuficiência suprarrenal após o tratamento com GC: inalados (20,21), em cremes tópicos (21), intra-articulares (18), gotas oculares com GC (23). Isto mostra que mesmo sendo a administração de GC feita de forma local

e não sistêmica, o potencial para causar manifestações sistêmicas mantém-se e os doentes submetidos a estes tratamentos não podem ser esquecidos.

Algumas variações genéticas têm sido associadas com a variabilidade na sensibilidade e reatividade do eixo HHS aos GC. A regulação central do eixo está ligada dois recetores de corticosteroides, o recetor de mineralocorticoides de maior afinidade e o recetor de glucocorticoides. Várias variações genéticas nestes recetores e polimorfismos de nucleotídeo simples foram identificados e são comuns em humanos. Estas variações podem contribuir para a grande variação individual na função suprarrenal após utilização de GC. Futuramente a identificação de doentes com maior suscetibilidade genética pode ser importante para prever pacientes em risco de supressão do eixo HHS. Posto isto, há vários fatores que condicionam a função adrenal após terapia com GC e não é, de momento, possível prever de forma precisa o estado da função suprarrenal baseado apenas na história clínica do paciente. (1)

## 9. Diagnóstico

Atualmente, o diagnóstico de IS após terapia por GC continua a ser desafiante e são necessários testes bioquímicos para confirmar a suspeita clínica. Durante décadas foram usados vários testes hormonais, basais e dinâmicos, mas o debate sobre qual o mais apropriado continua.

### 9.1 Testes hormonais basais

Como primeira avaliação, a medição do cortisol sérico matinal pode ser útil, pois apesar de muitas vezes não ser conclusiva pode, em certas circunstâncias, reduzir a necessidade de testes dinâmicos, diminuindo custos, carga de trabalho e evitando sujeitar os pacientes a testes desnecessários (12,16). Valores matinal de cortisol abaixo dos 100 nmol/L são comumente aceitos como diagnóstico de IS e valores de cortisol basal acima de 400-550 nmol/L são suficientes para se considerar a função suprarrenal como adequada (1), contudo estes valores não são universalmente aceites. Num estudo de 2015, em pacientes sob terapia com GC inalados, um valor de cortisol superior ou igual a 348 nmol/L tinha uma especificidade de 100% para passar o teste de simulação com análogos de ACTH e valores abaixo de 34nmol/L tinham uma sensibilidade de 100% para falhar (12). Um valor de cortisol sérico basal entre estes valores não elimina a possibilidade de IS. É importante lembrar que uma amostra de cortisol basal deve ser colhida entre as 08:00 e as 09:00 horas e ter em atenção que os resultados podem ser influenciados por fatores como o stress, exercício e ingestão alimentar. Para além disto, o cortisol está ligado à transcortina (CBG) e variações desta globulina podem afetar os resultados: em circunstâncias em que há aumento estrogénios, por exemplo em mulheres a tomar contraceção oral, há um aumento da CBG circulante e isto pode dar resultados normais falsos em pacientes com hipocortisolismo; em pacientes com hipertiroidismo, doença hepática e síndrome nefrótica os valores de CBG podem estar diminuídos e os resultados podem mostrar um falso hipocortisolismo. (1)

O cortisol salivar é uma medida de cortisol livre ativo e pode ser útil quando se suspeita de resultados discordantes devido a alterações na CBG, contudo este teste não é amplamente acessível e os dados sobre a precisão diagnóstica para IS são limitados. O valor de sulfato de deidroepiandrosterona (DHEA-S) sérico no diagnóstico de IS secundária também já foi estipulado. Pacientes com IS têm diminuição da secreção de DHEA-S e é sugerido que nesta situação, a glândula suprarrenal dirija os seus recursos para a produção de cortisol. Deste modo, valores de DHEA-S normais tornam muito improvável o diagnóstico de IS, apesar de baixos níveis não serem sinónimo de IS, já que estes permanecem baixos semanas a meses após tratamento com GC. Assim, os níveis de DHEA-S são úteis apenas quando são normais.(1)

O nível de ACTH plasmático é o melhor teste para diferenciar IS primária de central. Uma ACTH acima de 13.2 pmol/l tem sensibilidade e especificidade muito altas para o diagnóstico de disfunção adrenal primária. Após terapia com GC, os níveis de ACTH permanecem baixos ou normais, pelo que este método falha em discriminar pacientes normais daqueles com ISC. Os níveis de concentração de cortisol livre na urina não têm utilidade diagnóstica, visto os valores de referência serem sobreponíveis com os de indivíduos saudáveis. (1)

## 9.2 Teste hormonais dinâmicos

Quatro testes estimulantes podem ser usados para diagnosticar IS: teste tolerância à insulina (TTI), teste de estimulação com análogo de ACTH, teste de metyrapone e teste de CRH. O TTI é considerado o gold standard no diagnóstico de IS. Este teste requer supervisão médica, é desconfortável e contraindicado em idosos e pacientes com história de isquemia cardíaca ou doença cerebrovascular, epilepsia ou hipopituitarismo severo. O teste noturno de metyrapone e o teste de CRH são pouco utilizados na prática clínica atual e devem ser usados apenas em casos de difícil diagnóstico.

Os testes com análogos de ACTH (teste com Synacthen), dose padrão (250 µg) ou baixa dose (1 µg), são seguros e têm sido os testes de estimulação adrenal mais utilizados. Pode ser feito a qualquer altura do dia, através da avaliação inicial do cortisol sérico e 30-60 min após a administração parentérica de análogos da ACTH (8). A dose padrão com 250 µg é considerada confiável e precisa, mas esta dose foi considerada suprafisiológica (pelo menos 1000 vezes acima da dose requerida para estimulação adrenal máxima) e pode levar a respostas normais falsas, especialmente em doentes com ISC leve (1). Por esta razão, os testes de baixa dose têm sido propostos por alguns autores como um teste mais sensível para estes pacientes. Contudo, a dose de 1 µg ainda corresponde a um estímulo suprafisiológico e não existe nenhuma vantagem demonstrada, de forma convincente, para o uso desta (8). Num estudo recente Ospina et al. demonstraram que o teste de dose padrão como o de baixa dose têm uma precisão diagnóstica semelhante, sendo adequados para confirmar IS após suspeita clínica, Primária e Central, mas não para a excluir, devido à sua baixa sensibilidade (24). Assim, e a juntar ao facto de as ampolas de análogos de ACTH disponíveis comercialmente conterem 250 µg, e não 1 µg, e o processo de diluição ser pouco prático e preciso para o uso deste teste como rotina (8), o teste com a dose de 250 µg tende a ser o mais usado devido à segurança, simplicidade, disponibilidade comercial da preparação e utilidade provada no diagnóstico de ISC (1)

O uso do TTI pode ser necessário quando os resultados dos testes de estimulação com análogos de ACTH são duvidosos ou em pacientes com alta suspeita clínica e resposta suprarrenal normal à ACTH, se este teste for contraindicado devemos considerar outros testes.

Como consideração final sobre o diagnóstico de ISC pós terapia com GC, é importante ressaltar que nenhum teste sozinho é capaz de identificar corretamente todos os pacientes com ISC,

especialmente os com casos leves, pelo que um correto julgamento clínico é decisivo na avaliação, reavaliação e no seguimento destes pacientes, de forma a nunca atrasar o início a pronto do tratamento em doentes com suspeita de risco elevado de crises suprarrenais, devendo a confirmação formal do diagnóstico ser feita de forma segura após a recuperação clínica. (8)

## 10. Prevenção de Insuficiência Suprarrenal durante desmame de Glucocorticoides

Atualmente, não há nenhuma orientação clínica definida pelas sociedades endocrinológicas para evitar a IS induzida por GC. Os regimes de desmame variam de acordo com o estado da doença de base devem ser ajustados com base na evidência clínica, doentes com efeitos adversos provocados pela terapia com GC podem beneficiar de um desmame mais rápido, enquanto doentes que ainda tenham a doença ativa podem necessitar de desmames mais lentos. (25) Podemos então encontrar vários regimes de desmame, mas não há nenhum com provas conclusivas de superioridade em relação aos outros. (26) Considerando a variação interindividual na recuperação da função suprarrenal após uso de GC, é difícil de assegurar que num futuro próximo se consiga encontrar um regime de desmame que assegure função suprarrenal suficiente em todos os pacientes.

A solução não pode passar por testar a função suprarrenal em todos os pacientes que descontinuem a terapêutica com GC, nem deve ser prolongar o desmame para todos os pacientes, pelo aumento da carga de esteroides que pode trazer complicações a pacientes em que não era necessária, ou não ser a dose necessária para pacientes com uma recuperação suprarrenal lenta.(3) Em pacientes que estiveram sob terapia com GC é então importante considerar fatores como a idade, doenças concomitantes, fragilidade e duração do tratamento com GC. (1) Apesar de todos os pacientes que receberam doses diárias de GC, mesmo em doses fisiológicas, estarem em risco de desenvolver ISC, a supressão do eixo HHS é pouco frequente para doses de prednisona (ou equivalente) inferiores a 5mg por dia ou até 3 semanas de tratamento e doentes com este regime, podem interromper a terapia sem desmame (desde que não apresentem sintomas clínicos de IS) (26). Terapia com GC acima desta dose ou por períodos mais longos, geralmente, requer uma redução progressiva da dose.

Os principais objetivos do desmame são evitar que a doença que estava a ser tratada recorra e o aparecimento de sintomas de IS. Se a terapia com doses elevadas de GC não é necessária, as doses de GC podem ser reduzidas, relativamente rápido, até doses fisiológicas (16). Um exemplo de regime de desmame está presente na tabela 1. Qualquer que seja o regime de desmame escolhido, os médicos devem estar atentos aos sintomas de IS e, caso se manifestem, devem abrandar o regime de desmame.

A educação dos pacientes e familiares durante o desmame é muito importante para evitar crises suprarrenais. É recomendada uma pulseira ou colar de alerta médico. Para além disso, os pacientes devem duplicar a dose de GC que estejam a fazer durante períodos febris, de doença

ou infecção e procurar assistência médica em casos de trauma, doença grave ou vômitos persistentes. Os pacientes devem ainda reconhecer os sinais e sintomas de crises suprarrenais e saber como autoadministrar preparações parentéricas de GC.

*Tabela 1 Regime de desmame de GC, Adaptado de “The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal” (1)*

<i>Dose inicial de prednisona (ou equivalente)</i>	<i>Diminuição Progressiva da Dose</i>
<i>&gt;40 mg/dia</i>	<i>5-10 mg/dia a cada 1-2 semanas</i>
<i>20-40 mg/dia</i>	<i>5 mg/dia a cada 1-2 semanas</i>
<i>10-19 mg/dia</i>	<i>2,5 mg/dia a cada 2-3 semanas</i>
<i>5-9 mg/dia</i>	<i>1 mg/dia a cada 2-4 semanas</i>
<i>&lt;5 mg/dia</i>	<i>0,5 mg/dia a cada 2-4 semanas</i>

## 11. Abordagem peri-operatória do doente sob corticoterapia

Dados recentes sugerem que doses extra de GC para eventos de stress podem não ser necessárias para doentes em pré-operatório com supressão do eixo HHS confirmada e que estes devem manter a sua dose pré-operatória e só devem ser tratados com uma dose de reforço caso apresentem hipotensão refratária. Por outro lado, alguns autores defendem a administração das doses extra em eventos de stress para pacientes em risco, dadas as consequências potencialmente fatais de uma crise suprarrenal.

As guidelines atuais são baseadas nas opiniões dos especialistas e as doses de GC são administradas de acordo com o stress expectável (tabela 2). Apesar de existirem diferentes regimes, a maioria concorda que em casos de cirurgia sem complicações as doses devem ser rapidamente retiradas, durando no máximo 3 dias, para evitar doses excessivas de GC que podem predispor a hiperglicemias, infeções ou alterações na cicatrização. (27) Mas então que pacientes sob terapia com GC necessitam de doses extra no período perioperatório?

Numa abordagem, sugerida por *Liu et al.*, é proposta a categorização dos pacientes em 4 grupos:

1. Pacientes diagnosticados com IS após testes com análogos ACTH: estes pacientes vão necessitar de doses extra de GC, sendo esta baseada no risco de stress cirúrgico
2. Pacientes com elevado risco de supressão do eixo HHS, incluindo pacientes tratados com doses equivalentes a 20mg/dia de prednisona por mais de 3 semanas: devem receber doses extra de GC, com base no risco de stress cirúrgico, exceto se houver dados que confirmem a integridade do eixo HHS
3. Pacientes com baixo risco de supressão HHS, incluindo pacientes que foram tratados por períodos inferiores a 3 semanas ou com doses inferiores a 5mg/dia de prednisona: não têm necessidade de dose extra de GC, exceto se manifestarem sinais de supressão do eixo HHS
4. Pacientes com um risco intermédio de HHS, incluindo todos aqueles pacientes sob terapia com GC que não se enquadrem em nenhuma das categorias anteriores: se houver tempo e disponibilidade, devemos considerar a avaliação pré-operatória da integridade do eixo HHS. Caso não seja possível, deve ser feita uma avaliação do estado clínico do paciente e dos riscos cirúrgicos, sendo a decisão baseada nestes. Por exemplo, em pacientes estáveis e sem outros problemas de saúde ou sinais, pode-se resguardar a administração da dose extra de GC, com um baixo limiar para a administração de doses de resgate de GC caso aconteçam episódios inexplicados de hipotensão intra ou pós-operatória.

Tabela 2 Stress Cirúrgico por procedimento e dose de Corticoide recomendada Adaptado de "Perioperative Steroid Management" (9)

Tipo de cirurgia	Secreção Endógena de Cortisol	Exemplos	Dose de GC recomendada
<b>Superficial</b>	8-10 mg/dia (secreção basal)	Cirurgia Dentária Biópsia	Dose diária habitual
<b>Minor</b>	50 mg/dia	Reparação Hérnia Inguinal; Colonoscopia;	Dose diária habitual Hidrocortisona 50mg intravenoso (IV) antes procedimento e 25mg IV de 8 em 8h durante 24h Retorno dose habitual
<b>Moderada</b>	75-150mg/dia	Ressecção Cólon, Colecistectomia;	Dose diária habitual Hidrocortisona 50mg IV antes procedimento e 25mg IV de 8 em 8h durante 24h Retorno dose habitual
<b>Major</b>	75-150mg/dia	Esofagectomia, cirurgia cardiovascular major	Dose diária habitual Hidrocortisona 100mg IV antes procedimento seguida de infusão contínua de 200 mg de hidrocortisona por mais de 24 h

## 12. Conclusões

A Insuficiência suprarrenal induzida por corticoterapia é uma patologia que se manifesta de forma inespecífica e muitas vezes insidiosa e a sua verdadeira prevalência é ainda desconhecida, mas pode chegar a mais de 30% dos pacientes tratados com corticoides e ser por isso subdiagnosticada. É importante lembrar a possibilidade de ocorrência em todos os doentes tratados com corticoterapia e ter um bom julgamento clínico para identificar pacientes em maior risco e evitar crises potencialmente fatais.

A duração e dose de tratamento com corticoides ajudam a prever o risco de desenvolver insuficiência suprarrenal, mas não são perfeitos. Muito pela grande variabilidade na resposta do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal entre indivíduos. Todas as vias de administração de corticoides têm potencial de levar ao desenvolvimento de insuficiência suprarrenal. Pelo que todos os doentes sob corticoterapia estão em risco de desenvolver insuficiência suprarrenal e por essa mesma razão os médicos devem educar os pacientes para os riscos e sintomas da doença.

Os regimes de desmame variam de acordo com o estado da doença de base devem ser ajustados com base na evidência clínica. Considerando a variação interindividual na recuperação da função suprarrenal após uso de GC, é difícil de assegurar que num futuro próximo se consiga encontrar um regime de desmame que assegure função suprarrenal suficiente em todos os pacientes.

Apesar da administração perioperatória de doses extra de corticosteroides parecer acarretar um risco mínimo comparado ao risco de crises suprarrenais há falta de evidência para confirmar a necessidade desta administração em doentes com suspeita, ou mesmo em pacientes com diagnóstico estabelecido, de insuficiência suprarrenal.

## 13. Referências Bibliográficas

1. Guerrero Pérez F, Marengo AP, Villabona Artero C. The unresolved riddle of glucocorticoid withdrawal. *J Endocrinol Invest.* 2017;40(11):1175-81.
2. Crowley RK, Argese N, Tomlinson JW, Stewart PM. Central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4027-36.
3. 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(8):714-20.
4. Duncan N, Corbet RW. Renal insufficiency. *Essent Surg Pract High Surg Train Gen Surgery, Fifth Ed.* 2015;189-200.
5. Bornstein SR. Predisposing Factors for Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(22):2328-39.
6. Paragliola RM, Corsello SM. Secondary adrenal insufficiency: From the physiopathology to the possible role of modified-release hydrocortisone treatment. *Minerva Endocrinol.* 2018;43(2):183-97.
7. Nicholas MN, Li SK, Dytoc M. An approach to minimising risk of adrenal insufficiency when discontinuing oral glucocorticoids. *J Cutan Med Surg.* 2018;22(2):175-81.
8. He X, Findling JW, Auchus RJ. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. *Contemp Endocrinol.* 2018;8587(14):199-215.
9. Liu, M., Reidy, B., Saatee, S. CC. Approaches Based on Current Evidence. *Anesthesiology.* 2017;127(1):166-72.
10. Grossman AB. The diagnosis and management of central hypoadrenalism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11):4855-63.
11. Baek JH, Kim SK, Jung JH, Hahm JR, Jung J. Recovery of Adrenal Function in Patients with Glucocorticoids Induced Secondary Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab.* 2016;31(1):153.
12. Metabolic C, Metabolic MRC, Unit D, Science M. Accepted Preprint first posted on 20 August 2014 as Manuscript JOE-14-0506. 2014;(August):1-7.
13. van Staa TP. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Qjm.* 2000;93(2):105-11.
14. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: Prevalence and incidence, acute adrenal

- insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(6):490-4.
15. Joseph RM, Hunter AL, Ray DW, Dixon WG. Systemic glucocorticoid therapy and adrenal insufficiency in adults: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):133-41.
  16. D. L, A. A, L. W, P. K, E.D. M, R. L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2013;9(1):1-25.
  17. Guaraldi F, Karamouzis I, Berardelli R, D'Angelo V, Rampino A, Zichi C, et al. Secondary adrenal insufficiency: Where is it hidden and what does it look like? *Front Horm Res*. 2016;46:159-70.
  18. Johnston PC, Lansang MC, Chatterjee S, Kennedy L. Intra-articular glucocorticoid injections and their effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function. *Endocrine*. 2015;48(2):410-6.
  19. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2171-80.
  20. Drake AJ, Howells RJ, Shield JPH, Prendiville A, Ward PS, Crowne EC. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *Bmj*. 2002;324(7345):1081-2.
  21. Santiago A, Ratzan S. Acute Adrenal Crisis in an Asthmatic Child Treated with Inhaled Fluticasone Propionate. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011;2010(1):749239.
  22. Tempark T, Phatarakijnurund V, Chatproedprai S, Watcharasindhu S, Supornsilchai V, Wanankul S. Exogenous cushing's syndrome due to topical corticosteroid application: Case report and review literature. *Endocrine*. 2010;38(3):328-34.
  23. Kröger L, Kotaniemi K, Jääskeläinen J. Topical treatment of uveitis resulting in adrenal insufficiency. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2009;98(3):584-5.
  24. Ospina NS, Nofal A Al, 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(2):427-34.
  25. Caplan A, Fett N, Rosenbach M, Werth VP, Micheletti RG. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):11-6.
  26. Nowak KM, Papierska L. Prevention and monitoring of the side effects of chronic corticosteroid therapy Zapobieganie i monitorowanie działań niepożądanych

- przewlekłej steroidoterapii. 2014;(12).
27. Puar THK, Stikkelbroeck NMML, Smans LCCJ, Zelissen PMJ, Hermus ARMM. Adrenal Crisis: Still a Deadly Event in the 21st Century. *Am J Med.* 2016;129(3):339.e1-339.e9.