



## Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations

*Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica*

Crésio Alves<sup>1</sup>, Teresa Cristina Vicente Robazzi<sup>2</sup>, Milena Mendonça<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Apresentar uma revisão atualizada e prática sobre como efetuar de forma segura a retirada da corticoterapia.

**Fontes dos dados:** Revisão da literatura utilizando os bancos de dados MEDLINE e LILACS (1997-2007), selecionando os artigos mais atuais e representativos do tema.

**Síntese dos dados:** Três situações clínicas podem ocorrer durante a retirada da corticoterapia prolongada: insuficiência adrenal secundária à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, síndrome de retirada ou deprivação dos corticóides e reativação da doença de base. Embora não exista consenso sobre o melhor esquema para descontinuar a terapia prolongada com corticóides, existe concordância quanto ao fato desta retirada ser gradual. Este artigo atualiza o pediatra quanto ao reconhecimento desses problemas e fornece orientações para a suspensão do tratamento prolongado com corticóide. Uma breve revisão da farmacologia dos corticóides também é descrita.

**Conclusão:** Não existe teste com bom valor preditivo para antecipar o risco de insuficiência adrenal nos pacientes que receberam terapia crônica com corticóide. São necessários estudos prospectivos para avaliar a real incidência desse problema e assim propor estratégias racionais para sua prevenção. No momento, a menos que a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal esteja estabelecida por testes dinâmicos, recomenda-se a administração de corticóide em situações de estresse nos pacientes que fizeram uso de corticoterapia crônica e/ou em doses elevadas.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):192-202: Insuficiência adrenal; síndrome de Cushing; síndrome de retirada dos corticóides; corticóides.*

### Introdução

Desde sua introdução na prática clínica, há 60 anos, os corticóides têm sido amplamente utilizados no tratamento de uma grande variedade de doenças, sendo os mais potentes agentes antiinflamatórios conhecidos<sup>1,2</sup>. Seu uso reduziu consideravelmente a morbimortalidade de indivíduos portado-

### Abstract

**Objective:** To present an up-to-date and practical review of how to safely withdraw glucocorticosteroid therapy.

**Sources:** A review of the published literature identified by searching the MEDLINE and LILACS databases (1997-2007), selecting the most representative articles on the subject.

**Summary of the findings:** Three clinical situations may occur during glucocorticoid withdrawal: adrenal insufficiency secondary to negative feedback on the hypothalamic-pituitary adrenal (HPA) axis, steroid withdrawal syndrome and relapse of the disease for which the glucocorticoids were prescribed. Although there is no consensus on how to best discontinue prolonged glucocorticosteroid therapy, there is agreement that this withdrawal should be gradual. This article updates pediatricians on how to recognize these problems and provides recommendations on how to safely suspend glucocorticosteroid therapy. A brief review of the pharmacology of glucocorticoids is also presented.

**Conclusion:** There is no good predictive test for predicting the risk of adrenal insufficiency in patients who have been on corticosteroid therapy chronically. There is a need for prospective studies to assess the true incidence of this problem and to propose rational strategies for preventing it. The current recommendation is that patients who have been on chronic and/or high dose glucocorticoids should be administered glucocorticoids during stress situations unless the integrity of the HPA axis has been established by dynamic tests.

*J Pediatr (Rio J). 2008;84(3):192-202: Adrenal insufficiency, Cushing's syndrome, steroid withdrawal therapy, corticosteroid.*

res de enfermidades graves, como doenças auto-imunes, processos alérgicos, transplantes de órgãos, insuficiência adrenal, hiperplasia adrenal congênita, entre outras<sup>3-5</sup>. Entretanto, a terapia prolongada e/ou com altas doses de corticóides, além dos importantes efeitos colaterais associados (síndrome de Cushing), pode causar três complicações

1. Doutor. Professor e Coordenador, Residência em Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA.
2. Mestre. Professora, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFBA, Salvador, BA. Membro, Departamento Científico de Reumatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria.
3. Acadêmica de Medicina, UFBA, Salvador, BA.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Alves C, Robazzi TC, Mendonça M. Withdrawal from glucocorticosteroid therapy: clinical practice recommendations. *J Pediatr (Rio J)*. 2008;84(3):192-202.

Artigo submetido em 13.11.07, aceito em 08.01.08.

doi:10.2223/JPED.1773

quando seu uso é interrompido ou retirado de maneira inadequada: insuficiência adrenal secundária à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), síndrome de retirada ou de privação dos corticóides e reativação da doença de base<sup>1,6</sup>.

Como o tratamento com corticóides é prescrito para um grande número de pacientes pediátricos, este artigo tem por objetivo apresentar uma revisão atualizada e prática sobre como efetuar de forma segura a suspensão da corticoterapia nos pacientes que a utilizaram por tempo prolongado ou em altas doses. Para isso, realizou-se uma breve revisão da fisiologia e farmacologia dos corticóides, descrevendo as principais síndromes associadas a sua retirada. A revisão da literatura utilizou os bancos de dados MEDLINE e LILACS, selecionando os artigos mais atuais e representativos do tema referentes ao período de 1997 a 2007, bem como livros-textos sobre o assunto.

### Fisiologia dos corticóides

A glândula adrenal é formada por duas unidades funcionais: a medula e o córtex. Na medula, são produzidos os hormônios adrenalina e noradrenalina. O córtex adrenal representa 90% da glândula, envolvendo a parte medular de localização central. Histologicamente, o córtex adrenal é subdividido em três zonas – glomerulosa, fasciculada e reticular – que produzem três classes de hormônios: mineralocorticóides, glicocorticóides e andrógenos<sup>7</sup>. A zona fasciculada é responsável pela síntese dos glicocorticóides, sendo o cortisol (hidrocortisona) seu principal representante. A secreção do cortisol está sob controle da corticotrofina ou hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), secretado pela hipófise anterior, que, por sua vez, é regulado por um hormônio hipotalâmico, o fator liberador de corticotrofina (CRH)<sup>8</sup>. Ambos – ACTH e CRH – são controlados pelo cortisol através de um mecanismo de retroalimentação, ou seja, quanto maior a concentração plasmática do cortisol, menor será a liberação de ACTH e CRH, e quanto menores os níveis séricos de cortisol, maior será a secreção do ACTH e CRH. O eixo HHA apresenta um ritmo circadiano ou nictemeral. Nos indivíduos com ritmo vigília/sono normal, os níveis máximos de ACTH e cortisol ocorrem, respectivamente, no início da manhã às 6 e às 8 horas, decrescendo pela tarde (50% do nível matinal às 16 horas) e alcançando níveis mínimos em torno da meia-noite<sup>9</sup>. Além dos estímulos endócrinos, a secreção do cortisol também é regulada por estímulos neurais provenientes do sistema nervoso central e desencadeados por situações de estresse, o que explica níveis séricos elevados de cortisol nessas situações<sup>8</sup>.

Uma vez na circulação, 75-80% do cortisol é ligado a uma proteína transportadora, uma alfa-globulina chamada de transcortina ou *cortisol binding globulin* (CBG). Apenas uma pequena fração (6%) existe como hormônio livre, que atravessa as membranas celulares, ligando-se a receptores plasmáticos específicos<sup>10</sup>. O complexo hormônio-receptor entra no núcleo onde irá estimular, deprimir ou influenciar o processo de síntese proteica através de interação com o DNA

(ação genômica) ou com proteínas implicadas no processo de transcrição (ação não genômica)<sup>8,11</sup>. Um terceiro mecanismo não dependente de ação intranuclear pode explicar a ação rápida de alguns corticóides, o que apóia seu uso nas pulsoterapias<sup>9</sup>. O cortisol é metabolizado pelas células hepáticas e seus produtos, mais polares e hidrossolúveis, excretados pelos rins e pelo fígado<sup>7</sup>. Pesquisas preliminares relatavam que, em um adulto normal, não submetido a estresse, a adrenal secretava em média 20 mg/dia de cortisol<sup>12</sup>. Entretanto, estudos recentes indicam que esta produção é ainda menor, situando-se em torno de 5-7 mg/m<sup>2</sup>/dia, ou aproximadamente 8-15 mg/dia<sup>11,13,14</sup>. Esta secreção corresponde a aproximadamente 10-12 mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona administrada por via oral, para compensar a biodisponibilidade incompleta da absorção intestinal e o metabolismo hepático<sup>14-16</sup>.

### Farmacologia dos corticóides

Os análogos sintéticos dos corticóides são produzidos a partir de modificações estruturais na sua molécula básica com finalidade de ressaltar determinada atividade farmacológica<sup>17</sup>. Os diversos tipos de corticóides e suas preparações farmacológicas variam em sua potência glicocorticóide, mineralocorticóide e antiinflamatória. Porém, a tendência a causar supressão adrenal correlaciona-se com sua atividade glicocorticóide.

O cortisol é considerado o referencial para análise da atividade glicocorticóide, sendo atribuído valor igual a 1, e a dexametasona, o mais potente, com um valor igual a 25 com base no mecanismo de ação clássico ou genômico. Assim, se a dose do cortisol (hidrocortisona) for de 20 mg/dia, a da dexametasona será 25 vezes menor ou de 0,8 mg/dia para obter efeitos semelhantes<sup>1</sup>. A atividade mineralocorticóide está relacionada à manutenção do equilíbrio eletrolítico do líquido extracelular, determinando, principalmente, retenção de água e sódio, depleção de potássio e alcalose metabólica. Essas ações ocorrem após a ligação dos corticóides a receptores 1 das células renais que, por sua vez, se ligam à aldosterona<sup>17</sup>. A dexametasona é o único glicocorticóide desprovido de atividade mineralocorticóide.

Os corticóides são divididos em três grupos de acordo com a duração da supressão do ACTH causada por uma dose padrão (equivalente a 50 mg de prednisona): os de ação curta (hidrocortisona, cortisona, deflazacort), que suprimem o ACTH por menos de 36 horas; os de ação intermediária (triancinolona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona), que suprimem o ACTH por cerca de 48 horas; e os de ação prolongada (dexametasona, betametasona), que suprimem o ACTH por mais de 48 horas. A variação na duração desse efeito não se correlaciona diretamente com a vida média plasmática do hormônio. Por exemplo, o cortisol e a dexametasona, com vidas médias plasmáticas semelhantes de 90 e 100 minutos, possuem vidas médias biológicas (tissulares) muito diferentes, 8-12 horas para o cortisol e 36-54 horas para a dexametasona.

**Tabela 1** - Fatores de risco para supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal em pacientes submetidos à corticoterapia

<b>Maior risco de supressão do HHA</b>	<b>Menor risco de supressão do HHA</b>
Dose terapêutica	Dose de manutenção
Doses divididas	Dose única
Dose noturna	Dose matinal
Dose diária	Dose em dias alternados
Corticóides de longa ação	Corticóides de curta ação
Uso sistêmico	Uso tópico
Uso prolongado	Uso curto

HHA = eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal.

Os efeitos colaterais dos corticóides estão relacionados com o tipo de preparação, horário, dose, duração, via e esquema de administração, idade e sexo, doença de base, associação com medicamentos que interferem na sua ação e o perfil individual de sensibilidade<sup>17</sup>. Os efeitos adversos de uma mesma dose de corticóide são heterogêneos entre diferentes indivíduos, provavelmente devido à cinética, a diferentes concentrações plasmáticas das proteínas transportadoras desses medicamentos e a alterações da depuração<sup>18</sup>. A diminuição da depuração é observada nas hepatopatias, nefropatias, uso de estrógenos, cetoconazol e antiinflamatórios. Já a aceleração da depuração é encontrada em pacientes que fazem uso de fenitoína, fenobarbital e rifampicina<sup>18</sup>.

### Síndromes associadas à retirada dos corticóides

A diminuição rápida ou a retirada abrupta da corticoterapia prolongada ou em altas doses pode causar três problemas: insuficiência adrenal secundária (supressão do eixo HHA), síndrome de retirada ou deprivação dos corticóides e reativação da doença de base para a qual eles foram introduzidos<sup>5,18-20</sup>. A Tabela 1 mostra os principais fatores de risco relacionados ao desenvolvimento das síndromes associadas à retirada dos corticóides.

#### **Insuficiência adrenal secundária (supressão do eixo HHA)**

A complicação mais temida, quando da retirada abrupta da corticoterapia prolongada ou em altas doses, é a ocorrência de supressão do eixo HHA, a qual leva à insuficiência adrenal secundária<sup>16,21</sup>. A supressão pode ser parcial ou total, como resultado de atrofia das glândulas adrenais<sup>6</sup>. Como existe uma grande variabilidade individual na susceptibilidade para supressão do eixo HHA após o uso exógeno de corticóides, não se pode prever com segurança quais pacientes irão desenvolvê-la, até mesmo quando se levam em conta fatores como dose e duração da corticoterapia<sup>22-24</sup>. Portanto, sua real prevalência permanece desconhecida. Alguns estudos a consideram como pouco freqüente pelo fato de os médicos serem educados a reduzir gradualmente a dose dos corticóides, permitindo assim a recuperação da atividade do

eixo HHA<sup>22-25</sup>. Entretanto, relatos recentes apontam a retirada inadequada de corticóides em pacientes que fazem uso prolongado dos mesmos como a principal causa de crise adrenal e insuficiência adrenal secundária<sup>26,27</sup>.

A sintomatologia da insuficiência adrenal crônica é caracterizada por anorexia, náusea, vômito, dor abdominal, fraqueza, cansaço, astenia, prostração, mialgia, artralgia, perda de peso, hipotensão postural, sonolência e depressão<sup>14</sup>. A hiperpigmentação de pele e de mucosas, típica da doença de Addison, não está presente, uma vez que a secreção hipofisária de ACTH está inibida<sup>1,14,28</sup>. Alguns pacientes podem apresentar hipoglicemia. Hiponatremia e hiperpotassemia são incomuns porque a supressão do ACTH tem mínimos efeitos sobre a secreção da aldosterona<sup>11,29</sup>. Nos casos graves, pode ocorrer a crise adrenal aguda (vômito, diarreia, febre ou hipotermia, desidratação aguda, hipotensão, hipoglicemia, choque e coma), situação ameaçadora à vida.

O tratamento da insuficiência adrenal aguda é feito com a reposição de volume, se em choque, e administração de hidrocortisona na dose de 50-200 mg/m<sup>2</sup>/dia, via endovenosa, de 6/6 horas.

#### **Síndrome de retirada ou deprivação dos corticóides**

Quando o paciente não consegue tolerar a retirada do glicocorticóide, na ausência de reagudização da doença subjacente e na ausência de supressão do eixo HHA, ele é considerado como tendo a síndrome de retirada dos corticóides<sup>18,19,30</sup>. O quadro clínico é caracterizado por dependência física ou psíquica<sup>31</sup>. A dependência física se caracteriza por anorexia, náusea, vômito, perda de peso, astenia, cefaléia, mialgia, artralgia, hipotensão postural, taquicardia, febre e descamação da pele<sup>5,18,30,32</sup>. A dependência psicológica pode se manifestar por graus variáveis de efeitos psicológicos adversos. Mudanças do humor e labilidade emocional são as manifestações mais comuns, seguidas por delírio e estados psicóticos. Crianças e adolescentes também estão vulneráveis aos efeitos da síndrome da retirada dos corticóides, a qual pode ocorrer mesmo quando a dose do medicamento ainda está em níveis suprafisiológicos<sup>6,33,34</sup>.

**Tabela 2** - Recuperação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal após a suspensão da corticoterapia crônica (modificado de Graber et al.<sup>38</sup>)

Tempo em meses	Cortisol sérico matinal basal	ACTH sérico basal	Teste de estímulo do eixo HHA
0-1	↓	↓	Anormal
2-5	↓	Normal ou ↑	Anormal
6-9	Normal	Normal	Anormal
> 9	Normal	Normal	Normal

↓ = nível sérico diminuído; ↑ = nível sérico aumentado.

Os mecanismos responsáveis pela síndrome de retirada dos corticóides ainda são incertos. Entretanto, acredita-se que vários mediadores estejam envolvidos, dentre os quais CRH, vasopressina, proopiomelanocortina, citocinas (interleucina 1 e 6, fator de necrose tumoral alfa) prostaglandinas (fosfolipase A2) e modificações nos sistemas noradrenérgico e dopaminérgico<sup>19,30</sup>.

O diagnóstico é estabelecido pela demonstração da integridade do eixo HHA na presença de sintomas que sugerem insuficiência adrenal<sup>6</sup>. Esta síndrome é autolimitada, com duração variável de 6-10 meses e facilmente tratada com um aumento temporário na dose do corticóide, seguido por uma retirada lenta do mesmo<sup>19</sup>.

#### Reativação da doença de base

O recrudescimento da doença de base é diagnosticado pelo reaparecimento das manifestações da enfermidade que estava sendo tratada com os corticóides. Tomando como exemplo a artrite idiopática juvenil, a retirada da corticoterapia deve ser gradual, estando-se alerta para os sinais e sintomas que indiquem reativação da doença, como sinais inflamatórios articulares, febre, hepatoesplenomegalia, adenomegalia e aumento das provas de atividades inflamatórias, as quais, se surgirem no processo de retirada dos corticóides, podem indicar a necessidade de aumento de suas doses<sup>17,35,36</sup>.

#### Avaliação da recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

A identificação dos indivíduos com supressão do eixo HHA causada pela corticoterapia é fundamental, porque esta condição pode levar ao desenvolvimento de insuficiência adrenal quando o paciente for submetido a situações de estresse. Uma vez que a sintomatologia da insuficiência adrenal não é específica, torna-se necessária a sua documentação laboratorial<sup>6,37</sup>. Graber et al.<sup>38</sup>, em 1965, estudando a recuperação do eixo HHA em usuários crônicos de corticóides, mostraram que o primeiro parâmetro a se normalizar foi o ACTH basal (após 2-5 meses), seguido do cortisol sérico basal (após 6-9 meses) e finalmente do cortisol pós-estímulo com ACTH (após 9 meses) (Tabela 2).

Testes não provocativos, como a medida do ACTH, cortisol sérico e salivar matinal e a dosagem de cortisol livre na

urina, têm sensibilidade limitada para diagnosticar insuficiência adrenal secundária, mas podem ser realizados antes de se solicitar os testes de estímulo para verificar se seus níveis basais já retornaram à normalidade – primeiro o ACTH, depois o cortisol<sup>21</sup>.

A medida do ACTH sérico matinal não é muito útil para avaliar insuficiência adrenal porque a precisão dos ensaios é limitada para valores inferiores e porque os níveis séricos do ACTH matinais em crianças são menores do que os de adultos (5-20 *versus* 20-80 pg/mL), dificultando a diferenciação entre os valores normalmente baixos daqueles verdadeiramente diminuídos no caso de supressão do eixo HHA<sup>28</sup>.

A determinação do cortisol sérico matinal basal (antes das 9 horas da manhã) sugere insuficiência adrenal induzida pela corticoterapia quando seus valores são inferiores a 3-5 mcg/dL e função adrenal normal se os valores forem maiores que 20 mcg/dL<sup>6,32</sup>. Valores intermediários indicam a necessidade de outra forma de avaliação, uma vez que variáveis fisiológicas como alterações da concentração da transcortina, puberdade, exercício e até mesmo estresses emocionais, tão discretos quanto a antecipação da punção venosa, podem influenciar seus resultados<sup>28</sup>. Ou seja, o teste só é útil quando os valores obtidos estão nos extremos da normalidade<sup>32</sup>. É importante que a dosagem do cortisol sérico (basal ou pós-estímulo) seja realizada após a suspensão da corticoterapia, ou pelo menos 24-48 horas após a última dose, uma vez que, com exceção da dexametasona, os outros corticóides interferem com sua dosagem<sup>6,39</sup>.

A medida do cortisol livre na saliva, método não-invasivo e de fácil obtenção, ainda não está validada para avaliar o eixo HHA devido a dificuldades técnicas dos ensaios e necessidade de controle das variáveis que interferem nos resultados (por exemplo, ingestão alimentar, medicamentos)<sup>40,41</sup>. Recentemente, Silva et al. utilizaram esse método para avaliar o eixo HHA em crianças brasileiras de 45 dias a 36 meses, estabelecendo valores de referência úteis para futuros estudos que o utilizem na investigação de insuficiência adrenal<sup>42</sup>.

A dosagem do cortisol livre na urina de 24 horas não é indicada para avaliar a hipofunção do eixo HHA pelo fato de menos de 1% do cortisol livre ser excretado na urina<sup>28</sup>. Por isso, esse

teste é mais utilizado na avaliação do hipercortisolismo, situação na qual ocorre a saturação da transcortina, permitindo assim uma maior excreção de cortisol livre pela urina.

Por essas razões, a inibição e recuperação do eixo HHA é melhor avaliada por testes provocativos (insulina, metirapona, CRH, ACTH) ou, em alguns casos, durante situações de estresse clínico, como cirurgia, trauma ou infecções graves<sup>5,6,10,32</sup>. Apesar da dificuldade de interpretação dos testes que avaliam a função do eixo HHA devido à incapacidade de se relacionar evidência bioquímica da supressão com seu significado clínico, tais testes continuam a ser o único dado objetivo disponível para avaliar a recuperação do eixo HHA e devem ser analisados criteriosamente<sup>32</sup>.

O teste de tolerância com insulina (0,1-0,15 UI/kg, de insulina regular, via endovenosa, dosando o cortisol sérico e glicemia no tempo zero e aos 60 minutos; resposta normal: cortisol > 18 mcg/dL, assumindo que a glicemia seja < 45 mg/dL ou inferior a 50% do nível basal) que mimetiza um estresse grave tem sido abandonado devido ao risco de convulsão hipoglicêmica e hipocalemia após tratamento com solução glicosada<sup>14,23,43</sup>. O teste da metirapona (30 mg/kg, via oral, de metirapona à meia-noite medindo o 11-desoxicortisol e cortisol sérico na manhã seguinte; resposta normal: 11-desoxicortisol > 5 mcg/dL e cortisol > 7 mcg/dL) baseia-se na inibição da 11-beta-hidroxilase, enzima que converte 11-desoxicortisol para cortisol<sup>14,23</sup>. Em um indivíduo normal, haverá elevação do ACTH e do 11-deoxicortisol, ao passo que naqueles com supressão do eixo HHA tal elevação não ocorrerá<sup>28</sup>. Apesar de ser um excelente teste, seu uso é limitado pela dificuldade em se obter o medicamento e pelo risco de precipitar uma crise adrenal<sup>14</sup>. O teste do CRH (1 mcg/kg, de CRH, via endovenosa rápida, dosando o cortisol sérico basal e após 30 minutos; resposta normal: elevação do cortisol de 3-4 vezes o valor basal) não é muito utilizado devido ao seu alto custo, efeitos colaterais e ausência de superioridade em relação aos outros métodos disponíveis<sup>14,23</sup>.

Por essas razões, o teste de estímulo com ACTH (Cortrosina®, Synacthen®) realizado com dose baixa (1 mcg) ou alta (250 mcg) é o estudo dinâmico mais utilizado, apesar das controvérsias relacionadas ao fato de que ele avalia apenas a função adrenal, não fornecendo informações sobre a integridade do eixo HHA<sup>39</sup>. O teste com baixa dose, "mais fisiológico", embora relatado como mais sensível que o com dose alta (teste padrão)<sup>14,44</sup>, é pouco usado devido à necessidade de diluição e de sua pouca familiaridade entre os médicos<sup>37</sup>.

O teste de estímulo com alta dose de ACTH é realizado da seguinte maneira: após a suspensão da corticoterapia por pelo menos 24 horas, determina-se o cortisol sérico matinal basal entre 7-8 horas (Valor de referência: 5-25 mcg/dL), administra-se 250 mcg de ACTH sintético via endovenosa e, após 30 e 60 minutos, repete-se a dosagem do cortisol sérico<sup>6,11,44</sup>. A resposta normal é aquela em que o cortisol pós-estímulo eleva-se para 20 mcg/dL ou aumenta mais que 10 mcg/dL em relação ao seu valor basal<sup>3,21</sup>. O teste é quase

sempre positivo no paciente com insuficiência adrenal secundária de maior duração ou gravidade, ao passo que resultados falso-negativos podem ser observados naqueles com doença recente ou leve, pois as adrenais irão responder a doses suprafisiológicas de ACTH<sup>22,44</sup>. Assim, testes negativos não afastam a possibilidade de insuficiência adrenal secundária, sendo necessária reavaliação clínica e, se a suspeita persistir, indicar a realização de testes adicionais, geralmente utilizando metirapona ou insulina<sup>21,44</sup>. Quando o teste do ACTH for normal, pode-se considerar que a recuperação do eixo HHA está restabelecida<sup>32</sup>. Alternativamente, caso não seja possível a realização do teste do ACTH, considera-se que o paciente que fez uso prolongado de corticóide esteja sob risco de insuficiência adrenal até 1 ano após a sua suspensão<sup>1,3,6,37</sup>.

### Planejamento para retirada da corticoterapia

A interrupção bem sucedida da corticoterapia seria aquela na qual haveria uma rápida transição de um estado de hipercortisolismo tissular para um de total privação dos corticosteróides exógenos sem recrudescimento da doença de base e sem o surgimento de insuficiência adrenal ou dependência do corticóide<sup>1</sup>. Infelizmente, os estudos disponíveis são limitados no que se refere à predição de quais pacientes desenvolverão insuficiência adrenal após corticoterapia prolongada. As principais variáveis que interferem nesta análise são: idade, variabilidade individual, doença de base, tipo de corticóide, via de administração e duração do tratamento.

Devido a essas limitações, ao se planejar a suspensão da corticoterapia é prudente partir-se do princípio de que o eixo HHA esteja suprimido. Quatro perguntas básicas devem ser respondidas antes de se iniciar a retirada dos corticóides, as quais serão apresentadas a seguir.

#### **Qual a doença de base para a qual os corticóides estão sendo usados?**

A maioria dos pacientes que apresentam dificuldade para retirada da corticoterapia são aqueles portadores de graves doenças hematológicas, inflamatórias ou imunológicas. Portanto, o médico assistente deve conhecer os sinais e sintomas que indiquem recrudescimento da doença subjacente, o que lhe fornecerá informações sobre a velocidade de retirada do corticóide, ou mesmo se incrementos temporários nas doses serão necessários. Se, por outro lado, não houver doença de base a ser tratada, como, por exemplo, nas situações em que o corticóide foi utilizado para tratar uma reação alérgica já resolvida, pode-se reduzir abruptamente sua dose antiinflamatória para uma dose fisiológica sem que haja risco de insuficiência adrenal<sup>9</sup>.

#### **Quais as razões para se iniciar e interromper a corticoterapia?**

As razões para se iniciar a terapia com corticóides são as mais variadas em vista dos múltiplos usos terapêuticos desta classe de drogas. Sua retirada é considerada quando seu uso

não é mais recomendado ou quando surgem efeitos colaterais importantes. A exacerbação de ceratite herpética é uma das raras contra-indicações à continuação da corticoterapia<sup>1</sup>. Outras condições nas quais a retirada da terapia com corticóides deve ser considerada são: diabetes melito de difícil controle, hipertensão severa, osteoporose incapacitante, pseudotumor cerebral, inibição acentuada do crescimento, psicose induzida pelo corticóide e úlcera péptica<sup>1,12,29</sup>.

A decisão de se interromper os corticóides é o resultado do balanço entre os benefícios de sua continuação e a severidade dos seus efeitos adversos. Não existe uma simples regra que seja aplicável a todos os casos.

### **Qual corticóide está sendo utilizado, por quanto tempo, em qual dose, via de administração e esquema terapêutico?**

Pacientes que receberam preparações de longa ação, em altas doses, por período prolongado, por via oral ou parenteral, e em uma maior frequência de administração são aqueles com maior risco de virem a desenvolver complicações associadas à retirada dos glicocorticóides<sup>3</sup>.

As preparações de longa duração possuem uma vida tissular mais prolongada, a qual induz um estado de hipercortisolismo tissular crônico, favorecendo a supressão do eixo HHA.

Em relação à duração da corticoterapia, não existe consenso na definição do que seria uma terapia aguda com corticóides. A literatura registra duração variável de 7-14 dias<sup>3</sup>.

Em um indivíduo normal, doses fisiológicas de corticóides referem-se à dose de 6-8 mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona, por via endovenosa, ou 10-15 mg/m<sup>2</sup>/dia, por via oral<sup>9</sup>. Doses altas diárias são definidas quando a posologia do corticóide, em adultos, é superior a 20-40 mg/dia de prednisona ou equivalente<sup>12,37</sup>. Doses alternadas referem-se ao uso do corticóide a cada 48 horas.

A administração do corticóide em várias doses ao dia faz com que a inibição do eixo HHA seja mais provável. Do mesmo modo, a prescrição de uma única dose à noite, ao deitar, inibirá o pico de liberação do ACTH nas primeiras horas da madrugada, resultando em uma maior supressão adrenal<sup>1</sup>. Sempre que possível, a dose do corticóide de ação intermediária ou prolongada (por exemplo, prednisona, prednisolona e dexametasona) deverá ser tomada em dose única pela manhã. Preparações de ação curta, como hidrocortisona e acetato de cortisona, podem ser tomadas em duas doses, ao acordar e no final da tarde, dividindo a dose total em 2/3 pela manhã e 1/3 à tarde<sup>6</sup>.

Embora corticóides administrados por via sistêmica, principalmente parenteral, sejam responsáveis por mais complicações, eles não são os únicos a causarem insuficiência adrenal<sup>40</sup>. As demais vias (transdérmica, intranasal, inalatória, intra-ocular e intra-articular) também podem causar efeitos sistêmicos, a depender da quantidade da droga que atinge

a circulação<sup>14</sup>. A corticoterapia dermatológica por tempo prolongado, ou utilizada em uma grande superfície corpórea, pode causar supressão do eixo HHA<sup>3</sup>. O mesmo ocorre com o uso prolongado e/ou em altas doses de corticóides intranasais<sup>45</sup>. Lima et al. (2002) relataram um paciente no qual a supressão adrenal após uso de dexametasona nasal demorou 15 meses para retornar ao normal<sup>46</sup>. Quando da necessidade do uso de corticóides intranasais ou inalatórios, deve-se preferir aqueles com maior inativação hepática e, portanto, menor biodisponibilidade sistêmica. Exemplos destes corticóides em ordem decrescente de potência são: fluticasona = mometasona > budesonida = beclometasona > triancinolona = flunisolida<sup>46,47</sup>.

### **O paciente está cushingóide?**

Pacientes com sintomatologia cushingóide devido à corticoterapia provavelmente apresentam supressão do eixo HHA e atrofia adrenal, requerendo um maior cuidado na retirada do corticóide<sup>1</sup>.

### **Esquemas para retirada da corticoterapia**

Existem vários esquemas para retirada da corticoterapia, não existindo nenhum consenso, diretriz, ou ensaio clínico controlado orientando sobre como proceder a sua retirada. Na prática clínica, a maioria dos médicos que prescrevem corticóides desenvolve seu próprio esquema empírico de retirada<sup>6,22</sup>. O que eles têm em comum é que a retirada nunca deve ser abrupta.

De modo geral, pacientes submetidos a terapia aguda com corticóides (< 7-14 dias) não desenvolvem supressão do eixo HHA. Por isso, o tratamento pode ser suspenso sem a necessidade de esquema de redução<sup>1,12,48,49</sup>.

Na terapia crônica, objetiva-se reduzir rapidamente a dose terapêutica para uma dose fisiológica e, em seguida, proceder à retirada mais lenta para permitir a recuperação do eixo HHA. Nessa situação, os pacientes são divididos em dois grupos: com e sem doença de base. Na categoria de terapia crônica com doença de base, encontram-se aqueles indivíduos com doenças graves e que vêm usando altas doses de corticóide por tempo prolongado. Antes de iniciar a suspensão da corticoterapia, recomenda-se obter todas as informações clínicas, bioquímicas e laboratoriais sobre a atividade da doença subjacente a fim de que sinais de reagudização possam ser prontamente identificados e aumentos das doses prescritos, se necessário. Pacientes que utilizaram corticóide por tempo "prolongado" e cuja doença de base está resolvida podem ter sua dose terapêutica reduzida para a dose fisiológica mais rapidamente, pois não há risco de reagudização dos sintomas que motivaram seu uso. Em qualquer dos grupos (terapia crônica com e sem doença de base), se houver surgimento de sintomatologia de retirada dos corticóides ou de insuficiência adrenal, a dose em uso deve ser elevada ou mantida por tempo mais prolongado.

Kountz & Clark<sup>3</sup> orientam reduzir o corticóide de modo gradual até atingir a dose de 5 mg/dia de prednisona equivalente. O paciente permanecerá usando essa dose por 4

**Tabela 3** - Esquema de retirada da corticoterapia de acordo com sua duração e a presença ou ausência de doença de base

## Terapia aguda (&lt; 7-14 dias)

Suspender corticoterapia de uma só vez sem necessidade de esquemas de redução.

## Terapia crônica sem doença de base

Substituir o corticóide de ação prolongada → ação intermediária → ação curta.

Modificar a posologia de doses diárias divididas para dose única matinal.

Passar de uso diário para dias alternados.

Reduzir 20% da dose a cada 2-4 dias até atingir a dose fisiológica. Em seguida, diminuir para metade da dose fisiológica em 2-4 semanas. Ao atingir metade da dose fisiológica (5-6 mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona ou 1-1,5 mg/m<sup>2</sup>/dia de prednisona), dosar o cortisol sérico matinal e ACTH mensalmente até atingirem valores normais. Quando o ACTH e cortisol sérico matinal basal forem normais, suspender o corticóide e realizar o teste de estímulo rápido com o ACTH mensalmente até a resposta do cortisol pós-estímulo ser normal (valor pós-estímulo > 20 mcg/dL ou > 10 mcg/dL em relação ao valor basal). Quando isto ocorrer, pode-se considerar que houve recuperação do eixo HHA.

Alternativamente, quando os exames laboratoriais acima não puderem ser realizados, o paciente que fez uso crônico de corticóide será considerado como tendo supressão do eixo HHA até 1 ano após a suspensão da corticoterapia.

## Terapia crônica com doença de base

Seguir esquema semelhante ao da terapia crônica sem doença de base, observando as seguintes ressalvas:

Velocidade de redução depende da doença de base (por exemplo: 10% a cada semana);

Se houver sinais de recrudescimento da doença de base, retornar à dose anterior.

Prosseguir redução de acordo com as limitações da doença, até que o teste do ACTH seja normal.

---

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; HHA = eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

semanas quando, então, realizará o teste do ACTH. Se a resposta for anormal, a dose deve ser modificada para 5 mg em dias alternados e o teste do ACTH repetido até que ocorra normalização do mesmo. Nesse esquema, as situações de estresse devem ser tratadas com incrementos da dose do corticóide para 25-300 mg/dia de hidrocortisona equivalente<sup>3</sup>.

A Tabela 3 ilustra o esquema de redução utilizado pelo nosso serviço. É importante estar atento para o fato de que nem todo paciente necessitará de aumento da dose em situações de estresse. Por exemplo, um paciente usando 50 mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona equivalente não necessitará aumentar a dose em uso na presença de estresses mínimos

ou leves, uma vez que a dose utilizada já "cobre" a situação de estresse. Por outro lado, um paciente usando doses fisiológicas de hidrocortisona necessitará aumentar a dose em três vezes para estresses leves, cinco vezes para moderados e até 10-15 vezes para estresses graves.

**Reposição de corticóides em situações de estresse**

O estresse surge na tentativa do organismo em manter sua homeostase diante de um evento adverso, sendo o eixo HHA e o sistema nervoso simpático os principais mediadores desta resposta. Praticamente todas as formas de estresse, físico ou psicológico, cursam com aumento na secreção de

ACTH, que é seguido por uma importante elevação nos níveis sanguíneos de cortisol (3-5 vezes nos quadros moderados e 10-15 vezes nos quadros graves)<sup>12,14</sup>. Esta produção aumentada do cortisol é a base teórica para a reposição de corticóides em doses supra-fisiológicas nos pacientes com insuficiência adrenal, confirmada ou presumida, submetidos a situações de estresse<sup>39</sup>. O valor de cortisol sérico que indica uma resposta adequada ainda é incerto e varia, provavelmente, de acordo com o evento desencadeador do estresse e com a funcionalidade do eixo HHA<sup>7</sup>.

Existem inúmeros esquemas de reposição de corticóide em situações de estresse. Essas recomendações são geralmente empíricas e não fundamentadas em estudos clínicos controlados<sup>14,40</sup>. O único consenso entre eles é que a hidrocortisona é o corticóide de escolha devido a sua ação mineralocorticóide. Como a prednisona necessita ser convertida para prednisolona e o acetato de cortisona convertido para cortisol, através da enzima 11-beta-hidroxilase tipo I no fígado, antes que eles tenham atividade glicocorticóide, eles não são indicados em hepatopatas<sup>11</sup>.

Embora o esquema ideal (dose, frequência e duração) seja sujeito a debate, atualmente têm-se recomendado doses menores do que as prescritas no passado, tendo em vista que doses excessivas podem levar a efeitos colaterais, como dificuldade de cicatrização, hiperglicemia, imunossupressão e retenção hídrica<sup>39</sup>.

Um dos estudos mais citados, uma revisão de Salem et al., de 1994, baseia suas recomendações em diferentes "graus" de estresse cirúrgico, os quais têm sido adaptados para seus equivalentes clínicos em termos de gravidade<sup>50</sup>. De acordo com esses autores, adolescentes e adultos deveriam receber 25 mg/dia de hidrocortisona quando submetidos a procedimentos cirúrgicos considerados como estresse leve (herniorrafia inguinal, por exemplo); 50-75 mg/dia quando submetidos a cirurgias de estresse moderado (colecistectomia não laparoscópica, por exemplo); e 100-150 mg/dia quando da realização de cirurgias de estresse elevado (cirurgia cardíaca, por exemplo). A hidrocortisona deve ser administrada de 8/8 horas durante 1-3 dias, suspendendo seu uso ou retornando a dose usual assim que o estresse esteja resolvido<sup>50</sup>. Outro esquema orienta, também para indivíduos adultos, dobrar ou triplicar a dose do glicocorticóide durante estresses leves a moderados, utilizando 100-150 mg de hidrocortisona em infusão venosa contínua na presença de estresse grave ou incapacidade de ingestão oral<sup>6,16</sup>. Krasner orienta dobrar ou triplicar a dose do corticóide em situações de estresse moderado<sup>6</sup>. Apesar de essa recomendação ser útil para pacientes em uso de doses fisiológicas, ela é desnecessária para aqueles em uso de doses anti-inflamatórias.

Shulman et al., em recente revisão, recomendam o seguinte esquema de suplementação para a população pediátrica: 30-50 mg/m<sup>2</sup>/dia de hidrocortisona, via endovenosa, 6/6 horas para estresses moderados e até 100 mg/m<sup>2</sup>/dia para estresses graves, por um período de 24-48 horas, a

não ser que a condição geradora do estresse se prolongue<sup>14</sup>. Key et al. relataram um esquema de suplementação de corticóide para procedimentos cirúrgicos da cavidade oral, no qual pacientes usando doses maiores que 10 mg/dia de prednisona receberão as seguintes doses de hidrocortisona: 25 mg, endovenosa, antes de pequenas cirurgias (por exemplo, extração simples); 25 mg na indução + 100 mg em infusão venosa contínua, por 24 horas, nas cirurgias moderadas (por exemplo, cirurgia em mandíbula); e prolongando esse tratamento, por 48-72 horas, nas grandes cirurgias (por exemplo, cirurgias de cabeça e pescoço)<sup>51</sup>.

Entretanto, nem todos concordam que a reposição de doses elevadas de corticóide em situações de estresse seja sempre necessária, uma vez que não existe consenso sobre a definição de estresse, nem como quantificar sua gravidade. Alguns autores postulam que, em pacientes com insuficiência adrenal comprovada, não há indicação de doses suplementares de corticóides, além da dose usual, quando da ocorrência de estresses leves (por exemplo, temperatura < 38 °C, infecção de vias aéreas superiores, otite média e imunização), desde que o paciente esteja clinicamente bem<sup>14</sup>. Apoiando esses dados, outros estudos indicam que a reposição de corticóides durante estresses cirúrgicos tem sido superestimada e que a manutenção das doses habituais de corticóides pode ser suficiente para pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de menor gravidade<sup>52</sup>.

Enquanto não se documenta a recuperação do eixo HHA em pacientes que fizeram uso de corticóides por tempo prolongado, recomenda-se sua reposição em situações de estresse, como, por exemplo, fraturas, cirurgia, trauma, parto, procedimentos dentários invasivos, infecções sistêmicas graves, queimaduras importantes e temperatura axilar > 38,5 °C<sup>12</sup>.

Estes pacientes devem ser orientados a portar uma identificação (colar, pulseira, cartão) informando sobre sua situação clínica e corticodependência e ter um relatório médico instruindo que medidas devem ser tomadas para tratá-la, incluindo quanto ao uso de hidrocortisona intramuscular. As doses de estresse devem ser revistas periodicamente para ajustes secundários ao aumento do peso. A Tabela 4 ilustra as recomendações de nosso serviço quanto à suplementação de corticóides em diferentes situações de estresse.

### Considerações finais

A corticoterapia tem importância fundamental na prática clínica. Entretanto, a retirada ou suspensão inadequada dos corticóides após tratamento prolongado e/ou com altas doses pode se associar a vários problemas, como insuficiência adrenal, síndrome da retirada dos corticóides e reativação da doença de base. Ao proceder à retirada da corticoterapia, o médico deve saber: 1) como identificar quais pacientes estão sob risco de desenvolver as síndromes associadas a sua retirada; 2) como avaliar e prescrever a retirada da terapia, reduzindo gradativamente e de forma individualizada a dose do corticóide nos pacientes que fizeram uso do mesmo por

**Tabela 4** - Suplementação de corticóide em situações de estresse (adaptado de Cooper & Stewart<sup>11</sup>, Goichot et al.<sup>23</sup>, Salem et al.<sup>50</sup>)

Intensidade do estresse	Exemplos de situações de estresse		Recomendação de suplementação <sup>†</sup>
	Clínico	Cirúrgico*	
Mínimo	Imunização, tosse, resfriado sem febre	-	Manter dose fisiológica = 10-12 mg/m <sup>2</sup> /dia de hidrocortisona, (VO, IM, 6/6 horas); ou dose equivalente de outro corticóide (VO, 12/12 horas) enquanto durar o estresse (24-48 horas). Depois retornar ao corticóide em uso na sua dose habitual.
Leve	Vômitos e diarreia leve, processo febril agudo, traumatismos leves	Extração dentária simples, pequenas suturas, cirurgia sob anestesia local	30-50 mg/m <sup>2</sup> /dia de hidrocortisona, (VO, IM, EV, 6/6 horas); ou dose equivalente de outro corticóide (VO, 12/12 horas) enquanto durar o estresse (24-48 horas). Depois retornar ao corticóide em uso na sua dose habitual.
Moderado	Vômitos e diarreia importantes, redução da ingestão oral, infecções sistêmicas, temperatura > 39 °C, fratura, parto	Extrações dentárias múltiplas, herniorrafia umbilical	50-75 mg/m <sup>2</sup> /dia de hidrocortisona, (IM, EV, 6/6 horas); ou dose equivalente de outro corticóide (IM, EV, 12/12 horas) enquanto durar o estresse (24-48 horas). Depois retornar ao corticóide em uso na sua dose habitual.
Grave	Choque séptico, politraumatismo ou queimadura grave, múltiplas fraturas, infecções sistêmicas graves	Cirurgia cardíaca, cirurgias de grande porte de outros órgãos e sistemas	100-150 mg/m <sup>2</sup> /dia de hidrocortisona, (EV, 6/6 horas, ou em infusão venosa contínua) enquanto durar o estresse (24-72 horas). Depois retornar ao corticóide em uso na sua dose habitual, reduzindo a dose de estresse 50% a cada dia.

EV = via endovenosa; IM = intramuscular; VO = via oral.

\* Em caso de cirurgias, administrar uma dose equivalente à dose diária, EV, antes da indução anestésica e depois manter a recomendação como acima prescrito.

† Doses equivalentes a 50 mg/m<sup>2</sup>/dia (aproximadamente quatro vezes a dose de manutenção) de hidrocortisona são: dexametasona (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dia), metilprednisolona (10 mg/m<sup>2</sup>/dia), prednisolona (12,5 mg/m<sup>2</sup>/dia).

tempo prolongado; e 3) ter em mente que, na impossibilidade de avaliar a integridade do eixo HHA, todo paciente que recebeu terapia prolongada e/ou com doses elevadas deverá ser considerado sob risco até 1 ano após a suspensão da corticoterapia.

A adequada educação e orientação dos pacientes e seus responsáveis, por escrito, quanto aos possíveis sinais e sintomas durante a retirada, a suplementação de corticóide em situações de estresse, bem como sua cooperação e entendimento, são de extrema importância. Seguindo essas orientações, na maioria dos casos, a retirada da terapia crônica com corticóides pode ser realizada pelo médico assistente e, em raras situações, é necessária a supervisão do endocrinologista.

## Referências

- Alves C, Moreira LA. Princípios para a retirada da corticoterapia. *Resenha Médica do Hospital São Rafael*. 1992;1:75-80.
- Glyn J. [The discovery and early use of cortisone](#). *J R Soc Med*. 1998;91:513-7.
- Kountz DS, Clark CL. [Safely withdrawing patients from chronic glucocorticoid therapy](#). *Am Fam Physician*. 1997;55:521-5.
- Chakrabarti P, Wong HY, Scantlebury VP, Jordan ML, Vivas C, Ellis D, et al. [Outcome after steroid withdrawal in pediatric renal transplant patients receiving tacrolimus-based immunosuppression](#). *Transplantation*. 2000;70:760-4.
- Hochberg Z, Pacak K, Chrousos GP. [Endocrine withdrawal syndromes](#). *Endocr Rev*. 2003;24:523-38.
- Krasner AS. [Glucocorticoid-induced adrenal insufficiency](#). *JAMA*. 1999;282:671-6.

7. Prigent H, Maxime V, Annane D. [Clinical review: corticotherapy in sepsis](#). *Critical Care*. 2004;8:122-9.
8. Rhen T, Cidlowski JA. [Anti-inflammatory action of glucocorticoids - new mechanism for old drugs](#). *N Engl J Med*. 2005; 353:1711-23.
9. Damiani D, Kuperman H, Dichtchekenian V, Della Manna T, Setian N. [Corticoterapia e suas repercussões: a relação custo-benefício](#). *Pediatria (São Paulo)*. 2001;23:71-82.
10. de Castro M. [Efeitos antiinflamatórios e antiproliferativos dos glicocorticóides: concordância ou discordância?](#) *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005;49:334-6.
11. Cooper MS, Stewart PM. [Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients](#). *N Engl J Med*. 2003;348:727-34.
12. Longui CA. [Corticoterapia](#). In: Monte O, Longui CA, Calliari LE, Kochi C, editores. *Endocrinologia para o pediatra*. São Paulo: Atheneu; 2006. p.317-24.
13. Brandon DD, Isabelle LM, Samuels MH, Kendall JW, Loriaux DL. [Cortisol production rate measurement by stable isotope dilution using gas chromatography-negative ion chemical ionization mass spectrometry](#). *Steroids*. 1999;64:372-8.
14. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF; Lawson Wilkins Drug and Therapeutic Committee. [Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood](#). *Pediatrics*. 2007;119:e484-94.
15. Czock D, Keller F, Rasche FM, Haussler U. [Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids](#). *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:61-98.
16. Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH. [Corticosteroid therapy in severe illness](#). *N Engl J Med*. 1997;337:1285-92.
17. Laxer RA. [Pharmacology and drug therapy](#). In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 76-141.
18. Faigal S, Uehara MH. [Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides](#). *Rev Ass Med Bras*. 1998;44:69-74.
19. Bhattacharyya A, Kaushal K, Tymms DJ, Davis JR. [Steroid withdrawal syndrome after successful treatment of Cushing's syndrome: a reminder](#). *Eur J Endocrinol*. 2005;153:207-10.
20. Patradon-Ho P, Gunasekera H, Ryan MM, Ambler GR. [Inhaled corticosteroids, adrenal suppression and benign intracranial hypertension](#). *Med J Aust*. 2006;185:279-80.
21. Dorin RI, Qualls CR, Crapo LM. [Diagnosis of adrenal insufficiency](#). *Ann Intern Med*. 2003;139:194-204.
22. da Silva NA, Schiff D. [Adrenal insufficiency secondary to glucocorticoid withdrawal in patients with brain tumor](#). *Surg Neurol*. 2007;67:508-10.
23. Goichot B, Vinzio S, Luca F, Schlienger JL. [Do we still have glucocorticoid-induced adrenal insufficiency?](#) *Presse Med*. 2007; 36:1065-71.
24. Felner EL, Thompson MT, Ratliff AF, White PC, Dickson BA. [Time course of recovery of adrenal function treated for leukemia](#). *J Pediatr*. 2000;137:21-4.
25. Vollenweider P, Waeber G. [How to plan glucocorticoid withdrawal: diagnostic and therapeutic strategies](#). *Schweiz Rundsch Med Prax*. 2003;92:1675-82.
26. Zaloga GP, Marik PM. [Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency](#). *Crit Care Clin*. 2001;17:25-41.
27. Arlt W, Allolio B. [Adrenal insufficiency](#). *Lancet*. 2003; 361:1881-93.
28. Zöllner EW. [Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: part 1. Which test should be used?](#) *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:401-9.
29. Dichtchekenian V. [Doenças do córtex adrenal](#). In: Setian N, editora. *Endocrinologia Pediátrica*. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 374.
30. Margolin L, Cope DK, Bakst-Sisser R, Greenspan J. [The steroid withdrawal syndrome: a review of the implications, etiology and treatments](#). *J Pain Symptom Manage*. 2007;33:224-8.
31. Amatruda TT Jr, Hollingsworth DR, D'Esopo ND, Upton GV, Bondy PK. [A study of the mechanism of the steroid withdrawal syndrome. Evidence for integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal system](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 1960;20:339-54.
32. Silva IN, Cunha CF, Finch FL, Colosimo EA. [Avaliação da recuperação do eixo hipotálamico-hipofisário-adrenal após corticoterapia por meio do cortisol basal](#). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:118-23.
33. Saracco P, Bertorello N, Faarinaso L, Einaudi S, Barisone E, Altare F, et al. [Steroid withdrawal syndrome during steroid tapering in childhood acute lymphoblastic leukemia: a controlled study comparing prednisone versus dexamethasone in induction phase](#). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:141-4. Erratum in: *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:242.
34. Stuart FA, Segal TY, Keady S. [Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents](#). *Arch Dis Child*. 2005; 90:500-6.
35. Ilowite NT. [Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis](#). *Pediatrics*. 2002;109:109-15.
36. Petty RE, Cassidy JT. [Systemic Arthritis](#). In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, editors. *Textbook of pediatric rheumatology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005. p. 291-303.
37. Axelrod L. [Perioperative management of patients treated with glucocorticoids](#). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003; 32:367-83.
38. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. [Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids](#). *J Clin Endocrinol Metab*. 1965;25:11-6.
39. Mieux KD, Smith KM, Winstead PS. [Supplemental glucocorticoid therapy](#). *Orthopedics*. 2007;30:116-9.
40. Baid SK, Nieman LK. [Therapeutic doses of glucocorticoids: implications for oral medicine](#). *Oral Dis*. 2006;12:436-42.
41. Kiess W, Pfaeffle R. [Steroid analysis in saliva: a noninvasive tool for pediatric research and clinical practice](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83:97-9.
42. Silva ML, Mallozi MC, Ferrari GF. [Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary adrenal axis in healthy children under 3 years old](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:121-6.
43. Shah A, Stanhope R, Matthew D. [Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood](#). *BMJ*. 1992; 304:173-4.
44. Oelkers W. [Adrenal insufficiency](#). *N Engl J Med*. 1996; 335:1206-12.
45. Arend EA, Fischer GB, Debiasi M, Schmid H. [Inhaled corticosteroid treatment and growth of asthmatic children seen at outpatient clinics](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:197-203.
46. Lima JG, Nóbrega LH, Nóbrega ML, Rodrigues AB Jr, Pereira AF. [Supressão hipotálamohipófise-adrenal e risco de insuficiência adrenal secundária devido ao uso de dexametasona nasal](#). *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2002; 46:193-6.

47. Gulliver T, Eid N. [Effects of glucocorticoids on the hypothalamic-pituitary axis in children and adults](#). Immunol Allergy Clin North Am. 2005;25:541-55, vii.
48. Kuperman H. Corticoterapia. In: Setian N, (ed). Endocrinologia Pediátrica. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 404.
49. Deshmukh CT. [Minimizing side effects of systemic corticosteroid in children](#). Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2007;73:218-21.
50. Salem M, Tainsh RE Jr, Bromber J, Loriaux DL, Chernow B. [Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem](#). Ann Surg. 1994;219:416-25.
51. Key SJ, Hodder SC, Davies R, Thomas DW, Thompson S. [Perioperative corticosteroid supplementation and dento-alveolar surgery](#). Dent Update. 2003;30:316-20.
52. Goichot B, Wicky C, Grunenberger F, Schlienger JL. [Hypothalamic-pituitary-adrenocortical function during and after steroid therapy: recent data and critical review](#). Ann Endocrinol (Paris). 2000;61:452-8.

Correspondência:  
Crésio Alves  
Rua Plínio Moscoso, 222/601  
CEP 40157-190 – Salvador, BA  
Tel.: (71) 9178.4055  
E-mail: cresio.alves@uol.com.br