

# BMJ Best Practice

## Supressão adrenal

Direto ao local de atendimento



Última atualização: Apr 12, 2022

# Índice

<b>Visão geral</b>	<b>3</b>
Resumo	3
Definição	3
<b>Teoria</b>	<b>4</b>
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Caso clínico	5
<b>Diagnóstico</b>	<b>6</b>
Abordagem	6
História e exame físico	11
Fatores de risco	12
Investigações	14
Diagnósticos diferenciais	18
<b>Tratamento</b>	<b>20</b>
Abordagem	20
Visão geral do algoritmo de tratamento	22
Algoritmo de tratamento	24
Prevenção primária	29
Prevenção secundária	29
Discussões com os pacientes	29
<b>Acompanhamento</b>	<b>31</b>
Monitoramento	31
Complicações	31
Prognóstico	31
<b>Diretrizes</b>	<b>33</b>
Diretrizes diagnósticas	33
Diretrizes de tratamento	34
<b>Referências</b>	<b>35</b>
<b>Imagens</b>	<b>42</b>
<b>Aviso legal</b>	<b>44</b>

## Resumo

Supressão adrenal é a produção adrenal inadequada de cortisol em decorrência da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Pode apresentar-se clinicamente como insuficiência adrenal em casos de esquema de retirada gradual rápida ou cessação de glicocorticoides exógenos ou retirada do excesso de glicocorticoides endógenos (por exemplo, após o tratamento da doença de Cushing ou de um tumor adrenal que cause a síndrome de Cushing).

O teste de estimulação do hormônio adrenocorticotrópico geralmente é o teste mais útil para detectar a supressão adrenal.

As medidas preventivas incluem a redução na dose e na duração dos corticosteroides, quando possível.

O tratamento consiste em corticoterapia suplementar e cuidados de suporte para qualquer estresse concomitante ou sinais observáveis de insuficiência adrenal.

## Definição

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

## Epidemiologia

A supressão adrenal é encontrada com maior frequência em populações de pacientes nas quais uma doença subjacente é tratada com glicocorticoides exógenos (por exemplo, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, artrite ou certas neoplasias malignas como a leucemia).[3] [4] A prevalência ou a incidência de supressão adrenal nessas diferentes subpopulações não são relatadas com frequência, mas podem ser mais comuns do que se pensa. A porcentagem de pacientes que desenvolvem insuficiência adrenal após o uso de corticosteroides varia de acordo com o modo de administração e a doença subjacente (por exemplo, 6.8% dos pacientes com asma apenas com corticosteroides inalatórios; 60% dos pacientes com neoplasias hematológicas e corticosteroides sistêmicos).[3] Em uma revisão da supressão adrenal sintomática em crianças no Canadá, a incidência anual estimada foi de 0.35 por 100,000 crianças entre 0-18 anos.[2] A revisão reconheceu que as taxas de incidência em grupos de risco, como indivíduos tratados com corticosteroides, devem ser muito maiores.[2] Quase 80% das crianças com supressão adrenal sintomática receberam corticosteroide inalatório.[2] Em um estudo realizado com crianças que recebiam doses médias, ou menos, de corticosteroide inalatório para o tratamento da asma, a prevalência da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal foi de 9.3%[5] Em crianças recebendo doses farmacológicas de glicocorticoides para doença inflamatória intestinal, até 20% exibiram supressão adrenal prolongada, mesmo após um esquema de retirada gradual lento.[6]

## Etiologia

Os glicocorticoides exógenos são citados como a causa mais frequente da supressão adrenal, provavelmente porque as doenças para as quais são administrados (por exemplo, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e artrite) são bastante comuns.[3] [7] Os glicocorticoides administrados sistemicamente são causas bem conhecidas da supressão adrenal.[1] [3] [4] [7] [8] A administração local de glicocorticoides (como as vias intra-articular, epidural, inalatória, intranasal ou tópica) também pode causar supressão adrenal, o que é pouco reconhecido.[9] [10] [11] [12] [13] [14] [15] Medicamentos que atuam no receptor de glicocorticoide, como megestrol e medroxiprogesterona, também são causas relatadas.[1] [16] [17] Além disso, como o CYP3A4 é a via primária para o metabolismo da maioria dos glicocorticoides prescritos, medicamentos concomitantes que são inibidores do CYP3A4 aumentarão a exposição aos glicocorticoides.[1] Por exemplo, o medicamento antirretroviral ritonavir é um inibidor do CYP3A4 e é conhecido por aumentar as concentrações plasmáticas dos metabólitos da prednisona (prednisolona).[1] Outros inibidores fortes do CYP3A4 incluem antifúngicos, como itraconazol e cetoconazol, e tratamentos contra o câncer, como ceritinibe e idelalisibe.[1] Mais recentemente, o agente de indução anestésico etomidato foi reconhecido como um medicamento que pode interferir na síntese de esteroide adrenal, e foi observado que ele aumenta o risco de insuficiência adrenal e de mortalidade em pacientes com sepse.[18]

O excesso de secreção de glicocorticoide oriundo de um adenoma ou carcinoma adrenal que provoca a síndrome de Cushing pode causar a supressão da glândula adrenal contralateral, resultando em insuficiência adrenal se o adenoma ou carcinoma autônomo for removido sem a suplementação de glicocorticoide.[19] [20] Além disso, após a remoção de um tumor hipofisário na doença de Cushing (síndrome de Cushing secundária a um tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrópico [ACTH]), as células secretoras de ACTH restantes na hipófise podem ter uma recuperação lenta, resultando em um período de supressão adrenal que necessita de suplementação com glicocorticoide.

A suscetibilidade à supressão adrenal induzida por corticosteroides pode estar ligada a uma variação genética específica no locus do gene PDGFD.[21] No entanto, testagem universal não é recomendada atualmente.

## Fisiopatologia

A exposição ao excesso de glicocorticoides, administrado por via exógena ou produzido por via endógena, resulta em feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.[1] O resultado é a redução na produção do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo e do hormônio adrenocorticotrópico pela hipófise, o que causa uma diminuição dos níveis de cortisol no sangue.[1] A supressão pode persistir mesmo depois de o medicamento desencadeante ou o quadro clínico de glicocorticoide em excesso cessar. No caso de administração de glicocorticoide em excesso, os pacientes podem apresentar sinais e sintomas da síndrome de Cushing. Quando o medicamento ou o quadro clínico desencadeantes são removidos de modo súbito, especialmente no cenário de estresse, podem ocorrer sintomas de insuficiência adrenal porque as adrenais não são capazes de produzir cortisol suficiente.

Não há estudos comparando diretamente a supressão adrenal induzida por corticosteroides em pacientes adultos versus pediátricos, mas a fisiopatologia é a mesma em ambas as populações. O risco é maior com doses mais altas e durações mais longas de terapia.[2]

## Caso clínico

### Caso clínico #1

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

### Outras apresentações

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

Os sintomas inespecíficos de supressão adrenal em crianças são semelhantes aos observados em adultos; no entanto, as crianças também podem apresentar déficit de crescimento e hipoglicemia.[2]

## Abordagem

A chave para o diagnóstico da supressão adrenal iatrogênica é constatar a exposição a glicocorticoides exógenos ou outros agentes desencadeantes.

Os pacientes que recebem doses suprafisiológicas de glicocorticoides orais para doença responsiva a corticosteroide e que apresentam uma aparência com características cushingoides (obesidade centrípeta com uma face redonda ou fácies de lua cheia, adiposidades dorsocervicais e estrias) devem ter um reconhecimento imediato de uma possível supressão no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Entretanto, a supressão do eixo HHA foi descrita após somente 4 a 5 dias de corticoterapia e como uma consequência da administração local de glicocorticoides.[24] [25] Em pacientes que recebem injeções intra-articulares de glicocorticoides, a recuperação do eixo HHA pode levar de 1 a 4 semanas, dependendo da dose e da frequência das injeções.[9] Embora alguns pacientes apresentem características cushingoides e alguns apresentem sintomas óbvios de insuficiência adrenal quando o agente corticosteroide desencadeador é rapidamente desmamado ou interrompido, a supressão do eixo HHA pode ser sutil. Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, sendo necessário um alto índice de suspeita.

Os pacientes com supressão adrenal correm risco de crise adrenal se o tratamento com glicocorticoide for suspenso subitamente ou se não for aumentado em períodos de estresse elevado (por exemplo, doença febril, trauma ou cirurgia). Os pacientes com uma história compatível com supressão adrenal e que apresentam características de crise adrenal (ou seja, hipotensão, insuficiência circulatória) devem ser tratados com urgência. Devem ser realizados exames como linha basal, mas os exames diagnósticos não devem protelar o tratamento.[32]

### História e sintomas

Os pacientes que recebem doses suprafisiológicas de glicocorticoides têm o risco de apresentar supressão adrenal, especialmente se forem potentes e/ou se foram administrados por um período prolongado.[1] [7] [33] No entanto, os corticosteroides não sistêmicos também podem causar supressão adrenal.[1] Os pacientes podem precisar ser questionados: por exemplo, sobre colírios, pulverizadores nasais, inaladores para problemas respiratórios ou injeções para a dor.

A história deve ser direcionada para detectar o padrão do uso de glicocorticoides. É importante perguntar sobre doenças para as quais os corticosteroides são comumente prescritos e sobre vias de administração oral ou alternativas como:

- Corticosteroides inalatórios para asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica[11] [12]
- Corticosteroides intranasais para rinite alérgica[13]
- Corticosteroides tópicos para o tratamento de quadros clínicos dermatológicos[14] [15]
- Corticosteroides intra-articulares e epidurais para doenças reumatológicas ou distúrbios relacionados à dor.[9] [10]

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

## Dose equivalency for glucocorticoids

Hydrocortisone	20 mg
Prednisone	5 mg
Prednisolone	5 mg
Dexamethasone	0.75 mg

*Equivalência de dose para glicocorticoides*

*Criada por MC Lansang e SL Quinn*

Fontes de corticosteroides não prescritos como tratamentos de venda livre para eczema, cremes para clareamento da pele e medicamentos fitoterápicos podem conter corticosteroides. Outras fontes de corticosteroides prescritos, como enemas ou espumas retais para doença inflamatória intestinal, também devem ser buscadas. Também devem ser obtidas informações adicionais como o tipo, a dose, a via de administração e a duração do tratamento com corticosteroide. De forma menos comum, os pacientes fornecem uma história de tomar medicamentos que atuam no receptor de glicocorticoide, como o acetato de megestrol ou medroxiprogesterona.[1] [16] [17] Os pacientes também devem ser questionados sobre medicamentos concomitantes que podem interferir no metabolismo de glicocorticoides.[1] O CYP3A4 é a via primária para o metabolismo da maioria dos glicocorticoides prescritos e, portanto, os inibidores do CYP3A4 aumentarão a exposição aos glicocorticoides.[1] Por exemplo, o medicamento antirretroviral ritonavir é um inibidor do CYP3A4 e é conhecido por aumentar as concentrações plasmáticas dos metabólitos da prednisona (prednisolona).[1] Outros inibidores fortes do CYP3A4 incluem antifúngicos, como itraconazol e cetoconazol, e tratamentos contra o câncer, como ceritinibe e idelalisibe.[1] Esta lista não é exaustiva e você deve consultar o formulário de medicamentos local. Raramente, os pacientes apresentam uma história de remoção de carcinoma ou adenoma hipofisário que causou a síndrome de Cushing.[19] [20]

Sintomas de insuficiência adrenal podem estar presentes, especialmente quando o agente desencadeante é rapidamente reduzido ou interrompido. Em pacientes com supressão adrenal induzida por glicocorticoides, a interação com medicamentos que induzem o CYP3A4 diminuirá os níveis de glicocorticoides sintéticos e também pode causar sintomas de insuficiência adrenal. Exemplos de agentes que induzem o CYP3A4 incluem carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rifampicina e nafcilina.[1] Esta lista não é exaustiva e você deve consultar o formulário de medicamentos local. Os sintomas de insuficiência adrenal geralmente são vagos. Eles incluem fadiga, anorexia, náuseas e/ou vômitos e perda de peso.[32] Tontura, sintomas ortostáticos, mialgias e artralgias também podem estar presentes. A dor abdominal pode ser leve ou intensa o suficiente para levar ao diagnóstico equivocado de abdome agudo.

Os pacientes podem relatar sintomas consistentes com a síndrome de Cushing, incluindo sintomas do sistema nervoso central como depressão, agitação ou distúrbios do sono.[34] Pode haver uma história prévia de ganho de peso e aumento no apetite, face redonda, adiposidades dorsocervicais e facilidade de formação de hematomas. Outras afecções médicas como hipertensão e diabetes podem se tornar mais difíceis de controlar e menos responsivas aos medicamentos.

A supressão adrenal na população pediátrica pode se manifestar como uma crise adrenal em momentos de estresse, mas tem maior probabilidade de ser sutil. Os sintomas inespecíficos de supressão adrenal em crianças são semelhantes aos observados em adultos; no entanto, as crianças também podem apresentar déficit de crescimento e hipoglicemia.[2]

## Exame físico

Pacientes com risco de supressão adrenal que interromperam repentinamente medicamentos glicocorticoides ou não aumentaram a dose durante períodos de estresse aumentado podem apresentar uma crise adrenal aguda com colapso devido a choque hipovolêmico, hipotensão, tontura postural e taquicardia.[32]

Em casos menos agudos, os pacientes podem ou não ter aparência cushingoide, e a hipertensão pode estar presente. Também pode haver fraqueza muscular. A cor da pele pode ser pletórica com estrias pigmentadas; pele fina com fácil formação de hematomas; e acne. Características associadas a elevações do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) como hiperpigmentação mucosal e cutânea não estarão presentes. Também estão provavelmente ausentes outros estigmas de doenças autoimunes associadas à insuficiência adrenal autoimune, como o vitiligo. Essas características ajudam a distinguir a supressão adrenal induzida endogenamente da supressão adrenal iatrogênica.

## Exames diagnósticos

Em casos de crise adrenal aguda, os exames diagnósticos não devem protelar o tratamento.[32] As investigações incluirão o monitoramento rigoroso da pressão arterial, equilíbrio hídrico e sangue em linha basal (hemograma completo, eletrólitos, ureia, creatinina, função tireoidiana [o hipertireoidismo pode desencadear crise adrenal], cortisol e nível de ACTH). Se o paciente estiver estável hemodinamicamente, considere um rápido teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico.[32]

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

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

Se os corticosteroides foram descontinuados, um cortisol aleatório no início da manhã é o teste diagnóstico mais simples, mas os resultados geralmente são inconclusivos, sendo necessária a realização de um dos mais incômodos, embora mais confiáveis, testes de estimulação para a confirmação. Devido ao fato de o ACTH ter sido suprimido por corticosteroide exógeno, espera-se que o cortisol sérico esteja baixo. Valores abaixo de 110 nanomoles/L (4 microgramas/dL) são consistentes com a supressão do eixo HHA. Valores entre 110 e 469 nanomoles/L (4 e 17 microgramas/dL) são

inconclusivos.[35] Os valores indeterminados exigem confirmação com um dos testes de estimulação para a descontinuação segura da corticoterapia. Os níveis de cortisol sérico aleatório ou níveis de ACTH não são recomendados como indicadores confiáveis do estado adrenal. Em vez de realizar um dos exames de estimulação, muitos médicos preferem prosseguir com um programa de redução gradual de corticosteroide. Quando o valor do cortisol sérico matinal for >497 nanomoles/L (18 microgramas/dL), os corticosteroides podem ser descontinuados com segurança.

O cortisol salivar da meia noite foi reconhecido como uma excelente ferramenta diagnóstica para a identificação da síndrome de Cushing, mas tem havido um crescente interesse no cortisol salivar da manhã como meio para rastrear a insuficiência adrenal. Estudos constataram que os níveis de cortisol sérico de manhã são equivalentes aos níveis de cortisol salivar para diferenciar a insuficiência adrenal da função adrenal normal.[36] [37] O cortisol salivar pode ser especialmente útil em pacientes com doença hepática que apresentam hipoalbuminemia e cirrose, nas quais os níveis de cortisol salivar se correlacionam melhor com a função adrenal e com o cortisol livre no plasma que o cortisol total no plasma.[38] [39] O cortisol salivar também pode ser útil como um substituto para o cortisol livre no plasma durante o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico em pacientes com outras formas de níveis de proteína de ligação plasmática aumentados ou diminuídos.[40] Em pacientes na unidade de terapia intensiva (UTI), o cortisol salivar e sérico livres têm uma correlação próxima, quando são obtidas amostras salivares adequadas. No entanto, a coleta inadequada de amostras e a contaminação são problemas frequentes.[41] [42] Embora seja provável que o cortisol salivar será usado mais amplamente no futuro, é preferível usar um aumento no cortisol sérico total <9 microgramas/dL após 250 microgramas de ACTH ou um cortisol total aleatório <10 microgramas/dL para confirmar insuficiência adrenal em pacientes na UTI.[43]

Os testes de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico são os métodos preferenciais para detectar a supressão adrenal. Os testes convencionais com ACTH e os testes de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico de baixa dose usam o ACTH (ACTH sintético, como injeções ou infusões de cosintropina) para medir o débito de cortisol adrenal e são geralmente confiáveis. A dose de 250 microgramas é a mais usada e o teste pode ser realizado até mesmo no ambiente de consultório.[44] Sugeriu-se que o uso de 1 a 10 microgramas de ACTH comparado a 250 microgramas é mais sensível na identificação da hipofunção adrenal, mas essas preparações exigem diluições e infusões intravenosas em vez de injeções intramusculares e intravenosas mais simples, por meio das quais a dose de 250 microgramas é administrada.[45] [46] [47] [48] [49] Historicamente, os valores de corte de 30 minutos para o teste com 1 micrograma foram reconhecidos como <18 a 20 microgramas/dL em pacientes não estressados e <25 microgramas/dL ou um aumento de <9 microgramas/dL a partir da linha basal em pacientes criticamente enfermos.[50] No entanto, ensaios monoclonais mais recentes ou métodos de espectrometria de massa por cromatografia líquida para medir as concentrações de cortisol sérico estão associados a uma reatividade cruzada reduzida com outros glicocorticoides e, portanto, foi proposto um corte mais baixo de cortisol sérico em picos de 30 ou 60 de <15 microgramas/dL.[1] [51] Uma metanálise comparando o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico de 1 mcg versus a dose de 250 mcg mostrou baixa sensibilidade e alta especificidade de cada para diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, com precisão diagnóstica semelhante das duas doses.[52] O teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico pode não ser confiável em pacientes com início recente de supressão do eixo HHA, em que as glândulas adrenais ainda não tiveram tempo suficiente para atrofiar. Se os pacientes estão tomando hidrocortisona ou prednisolona, é recomendável manter o tratamento durante 24 horas antes do teste para evitar falso-positivos. Outras preparações com corticosteroides, como a dexametasona, não apresentam reação cruzada com o ensaio de cortisol usado pelo teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico.

O teste de tolerância à insulina (TTI) e o teste de metirapona noturna, apesar de um pouco incômodos, avaliam todo o eixo HHA e são capazes de avaliar a supressão adrenal parcial.[44] O teste de tolerância à insulina (TTI) pode ser usado se houver a necessidade concomitante de determinar se o paciente também tem deficiência do hormônio do crescimento, para a qual o TTI também é um teste diagnóstico. Tanto o TTI quanto os testes de metirapona podem ser usados se for pertinente saber se o paciente apresenta insuficiência adrenal secundária devido a uma lesão recente da hipófise (por exemplo, cirurgia da hipófise). Nessa situação, as glândulas adrenais ainda podem produzir uma resposta normal ao teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico por até 2 a 3 semanas após a lesão hipofisária em decorrência da reserva adrenal. Entretanto, o TTI pode revelar que a hipófise não é capaz de responder ao estresse. Devido ao fato de o TTI se basear na produção de hipoglicemia sintomática para estimular a liberação de cortisol, ele avalia todo o eixo HHA, mas tem o risco associado de convulsões hipoglicêmicas e, portanto, deve ser realizado sob observação estrita. Não é recomendado para pacientes frágeis ou idosos com doença cardiovascular ou convulsões. O teste de metirapona também avalia todo o eixo HHA, mas está associado ao potencial teórico, embora improvável, de precipitar insuficiência adrenal aguda.

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

最有用的检查	结果
<b>ACTH兴奋试验</b> • 250µg IV 或 IM • 获得在0、30和60min时的血浆皮质醇水平	如果在任何时间点皮质醇≥ 497nmol/L (18µg/dL)则正常。
<b>有用但不太实用的检查</b>	<b>结果</b>
<b>胰岛素耐量试验(ITT)</b> • 短效胰岛素0.1-0.15U/kg IV • 获得在0、30和60min时的血浆葡萄糖和皮质醇水平	如果皮质醇≥497nmol/L (18µg/dL)、伴有症状性低血糖且血糖 ≤ 2.2mmol/L (40mg/dL)则正常。
<b>甲吡酮试验</b> • 30mg/kg (最多3g), 午夜口服 • 获得第二天上午8时的皮质醇和11-脱氧皮质醇水平	无论皮质醇水平如何, 只要11-脱氧皮质醇≥200nmol/L (7µg/dL)则正常。
<b>小剂量ACTH兴奋试验</b> • 1µg IV或10µg IV • 获得在0、30和60min时的血浆皮质醇水平	如果在任何时间点皮质醇≥497nmol/L (18µg/dL)则正常。
<b>在不确定情况下有用的检查</b>	<b>结果</b>
<b>尿筛查合成糖皮质激素</b>	如果阳性, 则显示外源性糖皮质激素的全身吸收。
<b>有用但确定性不太高的检查</b>	<b>结果</b>
<b>清晨血清皮质醇</b>	• ≥497nmol/L (18µg/dL): 正常 • 110~469nmol/L (4~17µg/dL): 不确定, 最好进行刺激试验 • ≤110nmol/L (4µg/dL): 提示肾上腺皮质功能不全
<b>用处最小的检查</b>	<b>结果</b>
<b>随机血清皮质醇</b>	• ≥497nmol/L (18µg/dL): 正常 • ≤497nmol/L (18µg/dL): 不确定
<b>血清ACTH水平</b>	通常正常或偏低, 但在下丘脑-垂体-肾上腺轴正在恢复时有可能偏高。
<b>24小时尿游离皮质醇</b>	没有用

Tabela de testes para a supressão adrenal

Criada por MC Lansang e SL Quinn

# História e exame físico

## Principais fatores diagnósticos

### presença de fatores de risco (comuns)

- Uma história de exposição à terapia com glicocorticoides é fundamental para o diagnóstico da supressão adrenal. Doses suprafisiológicas de alta potência de glicocorticoides e a duração prolongada do tratamento com glicocorticoides aumentam o risco. Os pacientes podem precisar ser questionados: por exemplo, sobre colírios, pulverizadores nasais, inaladores para problemas respiratórios ou injeções para a dor.

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

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

### colapso circulatório agudo com hipotensão e taquicardia (incomuns)

- Pacientes em risco de supressão adrenal podem apresentar uma crise adrenal aguda se o tratamento com glicocorticoides for interrompido repentinamente ou se não aumentar durante períodos de estresse aumentado (por exemplo, doença febril, trauma ou cirurgia). Pacientes com crise adrenal apresentam colapso devido a choque hipovolêmico, hipotensão, tontura postural e taquicardia e devem ser tratados com urgência.[32] Devem ser realizados exames como linha basal, mas os exames diagnósticos não devem protelar o tratamento.[32]

## Outros fatores diagnósticos

### lassidão e sintomas constitucionais generalizados (comuns)

- Estes são sintomas inespecíficos associados à insuficiência adrenal. Eles incluem fadiga, anorexia, perda de peso, náuseas e vômitos, tontura ou sintomas ortostáticos, mialgia ou artralgia. A dor abdominal pode estar presente e pode ser leve ou intensa o suficiente para levar ao diagnóstico equivocado de abdome agudo.[7] [32]

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

- Esses são sintomas inespecíficos associados à síndrome de Cushing.[34] Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, de modo que é necessário um alto índice de suspeita para a supressão adrenal.

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

- Esses são sintomas inespecíficos associados à síndrome de Cushing.[34] Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, de modo que é necessário um alto índice de suspeita para a supressão adrenal.

### características cushingoides ao exame (comuns)

- Pacientes que recebem doses suprafisiológicas de glicocorticoides orais para doenças responsivas a corticosteroides podem desenvolver uma aparência cushingoide (fácies de lua cheia, pletora facial, coxim gorduroso dorsocervical, hematomas, estrias abdominais violáceas, pele fina, fraqueza

muscular proximal e obesidade centrípeta).[34] Isso deve levar ao reconhecimento de uma possível supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). A supressão do eixo HHA foi descrita após apenas 4 a 5 dias de corticoterapia.

- Nem todos os pacientes apresentam características cushingoides, de modo que é necessário um alto índice de suspeita para a supressão adrenal.

### **história de diabetes de difícil controle ou hipertensão (comuns)**

- Afecções médicas como hipertensão e diabetes podem se tornar menos responsivas aos medicamentos em indivíduos com síndrome de Cushing.[7] [34]

### **ausência de hiperpigmentação ou estigmas autoimunes (comuns)**

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

### **uso de medroxiprogesterona (incomuns)**

- Embora o evento desencadeante mais frequente da supressão adrenal seja o uso de glicocorticoides exógenos, a medroxiprogesterona também foi associada à supressão adrenal.[17]

### **história de tratamento endógeno para a síndrome de Cushing (incomuns)**

- Um adenoma ou carcinoma adrenal unilateral que causa a síndrome de Cushing pode suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A supressão adrenal pode se manifestar por um período após a remoção cirúrgica.[19] [20]
- Além disso, após a remoção de um tumor hipofisário na doença de Cushing (síndrome de Cushing secundária a um tumor hipofisário secretor de hormônio adrenocorticotrópico [ACTH]), as células secretoras de ACTH restantes na hipófise podem ter uma recuperação lenta, resultando em um período de supressão adrenal que necessita de suplementação com glicocorticoide.

## **Fatores de risco**

### **Fortes**

#### **administração sistêmica de glicocorticoide**

- Os glicocorticoides sistêmicos (administrados por via oral ou intravenosa) em doses suprafisiológicas são causas bem conhecidas da supressão adrenal.[1] [7]
- Doses de glicocorticoides equivalentes a 5 a 7.5 mg/dia de prednisolona (5 mg uma vez ao dia pela manhã ou 5 mg pela manhã e 2.5 mg no fim do dia) ou menos geralmente são consideradas doses fisiológicas de substituição. As doses fisiológicas são usadas, por exemplo, para tratar a insuficiência adrenal oriunda da doença de Addison ou da cirurgia da hipófise.

#### **alta potência ou dose de glicocorticoides exógenos**

- Os glicocorticoides potentes (como dexametasona ou betametasona) têm maior probabilidade de provocar supressão adrenal que formulações menos potentes (como prednisolona).[22] Altas doses de glicocorticoides podem provocar supressão adrenal mesmo após uma breve exposição.
- A dose de corticosteroides exógenos suprafisiológicos que pode resultar em supressão adrenal é variável e pode depender de uma variedade de fatores como a duração da exposição e a saúde do

paciente.[1] Em estudos sobre os efeitos de corticosteroides inalatórios, o risco de supressão adrenal aumenta com doses mais altas.[11] [12]

### **tratamento prolongado com glicocorticoide (por exemplo, >3 semanas)**

- Em um estudo de pacientes que receberam glicocorticoides sistêmicos para exacerbação da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), um número maior de pacientes apresentou queda na resposta de pico de cortisol após estimulação por hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) no dia 14 em comparação com o dia 1.[23] Alguns relatos sugeriram que a supressão adrenal pode ocorrer precocemente em 4 a 5 dias após o início dos glicocorticoides, mas a recuperação também é rápida quando a duração do tratamento com corticosteroides é <1 semana.[24] [25] Entretanto, relatou-se que mesmo uma única injeção intra-articular pode provocar supressão adrenal.[26] [27] Além disso, a administração intra-articular repetida de glicocorticoides pode resultar em supressão adrenal por vários meses.[9]

### **administração local de glicocorticoide**

- Vias locais de administração foram desenvolvidas com a expectativa de atingir o órgão ou o quadro clínico subjacente específico para o qual o corticosteroide é necessário. Entretanto, a administração local pode provocar supressão adrenal.
- Em relação às vias de administração local, os corticosteroides inalatórios parecem ser citados com maior frequência, mas isso pode ser decorrente da consciência do médico e do paciente.[11] [12] As vias de administração intra-articular e epidural são menos reconhecidas, talvez por causa da infrequência do uso ou da diminuição da atenção por parte dos pacientes de que receberam glicocorticoides.[9] [10] [28]
- As vias de administração intranasal e tópica também são causas relatadas de supressão adrenal.[14] Aqueles com maior risco de absorção sistêmica de corticosteroides tópicos incluem crianças, aqueles com barreira cutânea comprometida e aqueles com corticosteroides aplicados em grandes áreas ou sob oclusão.[15]

### **uso de megestrol**

- Há relatos de que o megestrol, geralmente usado como estimulador de apetite, provoca respostas atenuadas de cortisol após o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico.[16] Os pacientes podem apresentar a síndrome de Cushing ou insuficiência adrenal.

## **Fracos**

### **programação não fisiológica da dose de glicocorticoide**

- A mimetização do ritmo circadiano normal por meio da administração de glicocorticoides de ação rápida pela manhã diminui a chance de desenvolver supressão adrenal.[7] O agendamento em dias alternados também confere menos risco de supressão.[1] A administração de corticosteroides no final do dia ou à noite pode inibir o pico diurno de liberação do hormônio adrenocorticotrópico, o que aumenta o risco de supressão adrenal.

### **uso de medroxiprogesterona**

- Há relatos de que a medroxiprogesterona diminui os níveis plasmáticos de cortisol ou de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), e alguns relatos mostram queda na resposta ao teste de estímulo com ACTH.[17] Os relatos foram feitos em sua maioria em pacientes que receberam medroxiprogesterona como parte da terapia para câncer, especialmente mulheres.

# Investigações

## Primeiro exame a ser solicitado

Exame	Resultado
<p><b>perfil bioquímico sérico abrangente</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Apesar de não serem diagnósticos, achados de exames laboratoriais incidentais como hipoglicemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia e alcalose de contração podem levantar suspeita de uso de glicocorticoides.</li> <li>• Anormalidades eletrolíticas consistentes com a deficiência de mineralocorticoides como hipercalemia estão ausentes porque o sistema renina-angiotensina-aldosterona permanece intacto.</li> </ul>	<p><b>possível hipoglicemia, hiperglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, alcalose de contração</b></p>
<p><b>cortisol sérico matinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O cortisol sérico matinal tem sido usado como teste de rastreamento, mas não é confiável para prever a reserva adrenal. Devido ao fato de o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH) ter sido suprimido pelo corticosteroide exógeno, espera-se que o cortisol sérico seja baixo.</li> <li>• Resultados: <math>\geq 497</math> nanomoles/L (18 microgramas/dL): prevê uma resposta normal de cortisol sérico à hipoglicemia induzida por insulina ou ao teste rápido de estimulação com ACTH; 110-469 nanomoles/L (4-17 microgramas/dL): inconclusivo, melhor prosseguir para um teste de estimulação; <math>&lt; 110</math> nanomoles/L (4 microgramas/dL): provável insuficiência adrenal.[35]</li> <li>• Geralmente, os valores ficam dentro do intervalo no qual o estado adrenal é inconclusivo. A confirmação posterior com um teste de estimulação é sugerida se houver qualquer dúvida que um esquema de corticosteroide exógeno possa ser descontinuado.</li> </ul>	<p><b><math>&lt; 110</math> nanomoles/L (4 microgramas/dL): provável insuficiência adrenal</b></p>
<p><b>cortisol salivar matinal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Assim como o cortisol sérico matinal, o cortisol salivar matinal pode ser usado como um teste de rastreamento, mas não é confiável para prever a reserva adrenal.[36] [37] Espera-se que o cortisol salivar seja baixo em consequência da supressão do hormônio adrenocorticotrópico por corticosteroide exógeno.</li> <li>• Resultados: <math>\geq 1849</math> nanomoles/L (<math>\geq 0.67</math> micrograma/dL): prevê uma resposta normal de cortisol sérico à hipoglicemia induzida por insulina; 414 a 1849 nanomoles/L (0.15-0.67 micrograma/dL): inconclusivo, melhor proceder para um teste de estimulação; <math>&lt; 414</math> nanomoles/L (<math>&lt; 0.15</math> micrograma/dL): provável insuficiência adrenal.</li> <li>• Os valores geralmente ficam dentro do intervalo de resultados duvidosos. A confirmação posterior com um teste de estimulação é sugerida se houver qualquer dúvida.</li> </ul>	<p><b><math>&lt; 414</math> nanomoles/L (<math>&lt; 0.15</math> micrograma/dL): provável insuficiência adrenal</b></p>
<p><b>teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativamente fácil de realizar e confiável.</li> <li>• Um derivado sintético do ACTH é injetado por via intravenosa ou intramuscular em uma dose de 250 microgramas.[44] Essa dose é a mais comumente usada na prática e pode ser preparada até mesmo no ambiente de consultório.[44] Os níveis de cortisol são medidos em 0, 30 e 60 minutos após a administração de cosintropina. Normal se houver um aumento <math>&gt; 497</math> nanomoles/L (18 microgramas/dL) a qualquer momento durante o teste.</li> <li>• Foi sugerido que o uso de 1 ou 10 microgramas de ACTH comparado a 250 microgramas é mais sensível na identificação</li> </ul>	<p><b>o aumento do cortisol para um nível absoluto <math>&gt; 497</math> nanomoles/L (18 microgramas/dL) exclui a insuficiência adrenal</b></p>

Exame	Resultado
<p>da hipofunção adrenal. Entretanto, essas preparações exigem diluições e infusões intravenosas em vez de injeções intramusculares e intravenosas mais simples, por meio das quais a dose de 250 microgramas é administrada.[45] [46] [47] [48] [49] Uma metanálise comparando o teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico de 1 mcg versus a dose de 250 mcg mostrou baixa sensibilidade e alta especificidade de cada para diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, com precisão diagnóstica semelhante das duas doses.[52]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico pode não ser confiável em pacientes com início recente de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, no qual as glândulas adrenais ainda não tiveram tempo suficiente para atrofiar. Se os pacientes estão tomando hidrocortisona ou prednisolona, é recomendável manter o tratamento durante 24 horas antes do teste para evitar falso-positivos. Outras preparações com corticosteroides, como a dexametasona, não apresentam reação cruzada com o ensaio de cortisol usado pelo teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico.</li> </ul>	
<p><b>Hemograma completo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em casos de crise adrenal aguda, os exames diagnósticos não devem protelar o tratamento.[32]</li> <li>• Sugere-se realizar um hemograma completo inicial em indivíduos com suspeita de crise adrenal, e pode ser anormal se houver infecção subjacente.[32]</li> </ul>	<p><b>leucócitos possivelmente elevados</b></p>
<p><b>testes da função tireoidiana</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Em casos de crise adrenal aguda, os exames diagnósticos não devem protelar o tratamento.[32]</li> <li>• Os testes de função tireoidiana são sugeridos no início em indivíduos com suspeita de crise adrenal, pois o hipertireoidismo pode desencadear a crise adrenal.[32]</li> </ul>	<p><b>tiroxina livre possivelmente elevada</b></p>

## Outros exames a serem considerados

Exame	Resultado
<p><b>teste de tolerância à insulina (TTI)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apesar de ser um pouco incômodo, o TTI avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e é capaz de avaliar a supressão adrenal parcial.<sup>[44]</sup></li> <li>O teste de tolerância à insulina (TTI) pode ser usado se houver a necessidade concomitante de determinar se o paciente também tem deficiência do hormônio do crescimento, para a qual o TTI também é um teste diagnóstico. Ele também pode ser usado para avaliar se o paciente apresenta insuficiência adrenal secundária devido a uma lesão recente da hipófise (por exemplo, cirurgia pituitária). Nessa situação, as glândulas adrenais ainda podem produzir uma resposta normal ao teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico por até 2 a 3 semanas após a lesão hipofisária em decorrência da reserva adrenal; entretanto, o TTI pode revelar que a hipófise não é capaz de responder ao estresse.</li> <li>Insulina de ação rápida em uma dose de 0.1 a 0.15 unidade/kg é administrada por via intravenosa. Os níveis de glicose e cortisol no plasma são medidos em 0, 30 e 60 minutos. O teste é interrompido quando o paciente apresenta hipoglicemia sintomática com nível de glicose &lt;2.2 mmol/L (40 mg/dL).<sup>[44]</sup></li> <li>Normal é um aumento do cortisol sérico para um nível maior ou igual a 497 nanomoles/L (18 microgramas/dL). Anormal é um nível de cortisol &lt;497 nanomoles/L (18 microgramas/dL).</li> <li>Exige vigilância porque a hipoglicemia é um valor-limite. Contraindicado em pacientes idosos e em pessoas com doença cardiovascular ou transtorno convulsivo.</li> </ul>	<p><b>cortisol sérico &lt;497#nanomoles/L (18#microgramas/dL) com hipoglicemia sintomática e glicose &lt;2.2#mmol/L (40#mg/dL)</b></p>
<p><b>teste da metirapona noturna</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Apesar de ser um pouco incômodo, avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e é capaz de avaliar a supressão adrenal parcial.<sup>[44]</sup></li> <li>Pode ser usado para avaliar se o paciente apresenta insuficiência adrenal secundária devido a uma lesão recente da hipófise (por exemplo, cirurgia da hipófise).</li> <li>A metirapona é administrada em uma dose de 30 mg/kg, com um máximo de 3 g administrado por via oral à meia noite. O cortisol sérico e o 11-desoxicortisol são medidos às 8 da manhã do dia seguinte.</li> <li>Normal se o 11-desoxicortisol for &gt;200 nanomoles/L (7 microgramas/dL) independentemente do nível de cortisol. Anormal quando o 11-desoxicortisol for &lt;200 nanomoles/L (7 microgramas/dL) independentemente do nível de cortisol.</li> <li>Esse teste avalia todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Há um risco de precipitação da insuficiência adrenal porque a metirapona bloqueia uma etapa da síntese de cortisol. A fenitoína e o fenobarbital podem conduzir a resultados falso-negativos.</li> </ul>	<p><b>anormal quando o 11-desoxicortisol for &lt;200#nanomoles/L (7#microgramas/dL) independentemente do nível de cortisol</b></p>
<p><b>glicocorticoides sintéticos urinários</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Realizado se houver dúvida de que o paciente recebeu glicocorticoides exógenos, os quais poderiam ter causado a supressão adrenal. Um exemplo seria um paciente que recebeu injeções intra-articulares para dor alguns meses atrás e que</li> </ul>	<p><b>pode ser positiva</b></p>

Exame	Resultado
<p>apresenta fadiga e um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico anormal.<a href="#">[28]</a></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Não muito bem estudado, mas pode ser útil como marcador da absorção. Um teste negativo não é útil.</li></ul>	

## Diagnósticos diferenciais

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
<b>Insuficiência adrenal primária</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Características associadas a elevações do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), como hiperpigmentação da mucosa e cutânea, podem estar presentes.</li> <li>• Estigmas de doenças autoimunes (por exemplo, vitiligo) associadas a insuficiência adrenal autoimune podem estar presentes.</li> <li>• Características cushingoides como fâcies de lua cheia, adiposidades dorsocervicais, obesidade centrípeta ou estrias estão ausentes.</li> <li>• Nenhuma história de uso de corticosteroides exógenos.</li> <li>• Pode apresentar uma história de tuberculose ou uso de anticoagulante.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode verificar-se hipercalemia.</li> <li>• O ACTH sérico é alto.</li> <li>• O rastreamento da urina para corticosteroides exógenos é negativo.</li> <li>• A tomografia computadorizada das adrenais pode exibir doença infiltrante ou hemorrágica.</li> </ul>
<b>Compressão da hipófise, tumor, trauma cranioencefálico e cirurgia (não Cushing)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefaleias e perda da visão podem ocorrer.</li> <li>• Características cushingoides como fâcies de lua cheia, adiposidades dorsocervicais, obesidade centrípeta ou estrias estarão ausentes.</li> <li>• O paciente pode apresentar história de trauma cranioencefálico ou cirurgia que afeta a hipófise.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A tomografia computadorizada ou a ressonância nuclear magnética pode exibir compressão.</li> <li>• O rastreamento da urina para corticosteroides exógenos é negativo.</li> </ul>
<b>Síndrome de abstinência de corticosteroides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pouco compreendida. Caracterizada por uma variedade de sintomas vagos como fadiga, dor abdominal e mialgias, que são muito similares aos sintomas da insuficiência adrenal.</li> <li>• Entretanto, quando a função adrenal é avaliada, esses pacientes demonstram função normal e reserva da adrenal. Portanto, eles não correm o risco de crise adrenal se os corticosteroides forem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Os testes do hormônio adrenocorticotrópico ou outros testes de estimulação exibem reserva adrenal normal.</li> <li>• Se o teste não mostrar evidência de insuficiência adrenal, os sintomas provavelmente são decorrentes da síndrome de abstinência de corticosteroides.</li> </ul>

Condição	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
	descontinuados, mas muitos são relutantes ao tratamento de redução gradual. A ação apropriada exige uma grande discussão entre o paciente e o médico. Não há estudos bem controlados sobre a síndrome de abstinência de corticosteroides.	

## Rastreamento

Não há diretrizes nacionais de rastreamento para a supressão adrenal. No entanto, o rastreamento é recomendado para todos os pacientes com sintomas consistentes com supressão adrenal, bem como para aqueles que receberam corticosteroides sistêmicos por >2 semanas consecutivas ou >3 semanas cumulativas nos últimos 6 meses, bem como para indivíduos que receberam corticoterapia inalatória em altas doses por 3 a 6 meses.[7] [11] A abordagem de rastreamento sugerida é medir o cortisol no início da manhã. Se o cortisol estiver normal pela manhã, mas o paciente apresentar sintomas de supressão adrenal, um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrópico em baixas doses deve ser realizado para confirmar o diagnóstico.[7]

## Abordagem

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

### Manejo da crise adrenal

Os pacientes com uma história compatível com supressão adrenal e que apresentam características de crise adrenal (ou seja, hipotensão, insuficiência circulatória) devem ser tratados com urgência.[32] Se um diagnóstico ainda não foi estabelecido, ele pode ser adiado até que o paciente esteja estabilizado.

- A hidrocortisona deve ser administrada por via intravenosa ou intramuscular imediatamente e, depois, mantida como infusão ou em doses intermitentes. Se houver melhora dentro de 24 horas, o que é comum, a dose de hidrocortisona pode ser reduzida. Ela pode ser alterada para uma formulação oral sempre que o paciente estiver estável. A dose pode ser reduzida em um terço ou até pela metade, diariamente, até que uma dose de manutenção seja atingida.
- Fluidoterapia intravenosa, na forma de dextrose a 5% em soro fisiológico, deve ser administrada para tratar a depleção de volume que muitas vezes está presente.
- Deve ser realizada uma pesquisa da condição clínica que precipitou a crise, como uma infecção. O tratamento da causa subjacente deve ser instituído.
- Os pacientes não irão necessitar de substituição de mineralocorticoide, porque o eixo renina-angiotensina-aldosterona está intacto.

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

A administração adicional de glicocorticoides é realizada a pacientes com insuficiência adrenal em momentos de estresse devido à possível falha da secreção de cortisol em lidar com as necessidades aumentadas de cortisol, o que pode resultar em instabilidade hemodinâmica e risco de crise adrenal.[32] No entanto, as evidências para o cronograma e a dosagem de corticosteroides em dose de estresse perioperatório são limitadas, mesmo em pacientes com supressão adrenal confirmada, e se beneficiarão de estudos comparando diferentes estratégias.[53] [54] [55]

#### Estresse secundário

- Os pacientes que apresentam estresse intercorrente leve (por exemplo, enfermidade febril; procedimento/cirurgia de pequeno porte que não requer jejum, como extração dentária ou procedimentos que necessitam de anestesia local) devem ser instruídos a duplicar sua dose de manutenção crônica de corticosteroide no dia do procedimento e pela duração da doença.[1]

#### Estresse intenso

- Pacientes que passam por situações de estresse intenso (por exemplo, que não podem tomar glicocorticoide oral, como gastroenterite aguda ou jejum prolongado para colonoscopia; cirurgia com anestesia geral ou local; doença crítica que requer ventilação; trauma maior; fase ativa do trabalho de parto e parto) precisam de um corticosteroide parenteral (geralmente hidrocortisona).[1] [56]
- Em pacientes ainda doentes, mas passada a fase crítica em menos de 1 semana, a dose de corticosteroide pode ser reduzida gradualmente, usando uma formulação oral, voltando à dose

pré-doença. A redução gradual pode ser interrompida mais cedo (ou seja, em uma dose maior) se a dose pré-doença já tiver sido atingida.

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

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

Dose equivalency for glucocorticoids	
Hydrocortisone	20 mg
Prednisone	5 mg
Prednisolone	5 mg
Dexamethasone	0.75 mg

*Equivalência de dose para glicocorticoides*

*Criada por MC Lansang e SL Quinn*

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

Os relatos sobre a dose e a duração da terapia que resultam em supressão adrenal variam e não há bons preditores de suscetibilidade.[57] Portanto, vários protocolos de redução gradual foram oferecidos.[57] [58] Embora não formalmente testado, o regime de redução gradual a seguir fornece uma estrutura básica para a prática clínica. Esta é uma abordagem razoável com base na literatura sobre a dose e a duração de corticosteroides que causaram supressão e sobre o tempo para recuperação após a interrupção do corticosteroide:[57] [58]

- Duração <1 semana: pode interromper, independentemente da dose
- Duração de 1 a 3 semanas: controverso em relação à necessidade de um esquema de retirada gradual. Depende da dose e da saúde/constituição geral do paciente. Considere a redução

gradual se a dose for maior que o equivalente a 7.5 mg/dia de prednisolona ou a 30 mg/dia de hidrocortisona

- Duração >3 semanas: reduza gradualmente a dose de hidrocortisona em 10 mg (equivalente a 2.5 mg de prednisona) a cada 3 a 4 dias até a dose fisiológica e, depois, deve-se considerar uma redução mais gradual de 2.5 mg de hidrocortisona a cada 2 a 4 semanas. Sugeriu-se que um nível de cortisol matinal ou um teste de estimulação devem ser realizados quando a dose estiver em um nível equivalente a 10 mg/dia de hidrocortisona, com descontinuação dos corticosteroides se o nível de cortisol estiver normal.[57] [58] O corticosteroide também pode ser descontinuado se um teste de estimulação realizado em qualquer ponto durante o intervalo com dose fisiológica na redução gradual revelar níveis de cortisol normais. Se o paciente desenvolver sinais e sintomas de insuficiência adrenal em qualquer momento, a redução na dose poderá ser mais lenta.

## Visão geral do algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

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

## Contínua

( Resumo )

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

- |  |     |  |
|--|-----|--|
| ■ duração de corticosteroides <1 semana        | 1a. | descontinuação do corticosteroide                    |
| ■ duração de corticosteroides de 1 a 3 semanas | 1a. | descontinuação ou redução gradual de corticosteroide |
| ■ duração de corticosteroides >3 semanas       | 1a. | redução gradual de corticosteroide                   |

# Algoritmo de tratamento

Observe que as formulações/vias e doses podem diferir entre nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. As recomendações de tratamento são específicas para os grupos de pacientes: [consulte o aviso legal](#)

## Inicial

### características da crise adrenal

#### 1a. hidrocortisona parenteral

##### Opções primárias

» **succinato sódico de hidrocortisona**: 100 mg por via intravenosa/intramuscular em dose única, seguidos por 200 mg por 24 horas em infusão contínua (ou 50 mg por via intravenosa/intramuscular a cada 6 horas), com esquema de retirada gradual da dosagem de acordo com a resposta, à medida que o paciente se torna estável

» Os pacientes com uma história compatível de supressão adrenal e que apresentam características de crise adrenal (hipotensão, insuficiência circulatória) devem ser tratados com hidrocortisona com urgência.[32]

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

» Assim que estiverem estáveis, os pacientes podem passar a ser tratados com um esquema terapêutico por via oral. Consulte as diretrizes locais para obter informações sobre o esquema de retirada gradual adequado do corticosteroide.

#### associado a medidas de suporte

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

» Os pacientes com uma história compatível com supressão adrenal e que apresentam características de crise adrenal (ou seja, hipotensão, insuficiência circulatória) devem ser tratados com urgência.[32]

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

#### associado a tratamento de qualquer evento precipitante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

**Inicial**

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

**associado a corticosteroide oral com esquema de retirada gradual quando estável**

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

**Opções primárias**

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

» Consulte seus protocolos locais para um esquema de retirada gradual adequado. Um exemplo seria reduzir a dose em um terço ou até pela metade, diariamente, até que uma dose de manutenção de 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde ou à noite seja atingida. Alguns pacientes podem precisar apenas de uma dose de 20 mg/dia no total (ou seja, 20 mg todas as manhãs ou 15 mg pela manhã e 5 mg à tarde ou à noite).

## Aguda

### estresse intercorrente leve

#### 1a. duplicação temporária da dose de corticosteroide existente

» Os pacientes que apresentam estresse intercorrente leve (por exemplo, enfermidade febril; procedimento/cirurgia de pequeno porte que não requer jejum, como extração dentária ou procedimentos que necessitam de anestesia local) devem ser instruídos a duplicar sua dose de manutenção crônica de corticosteroide no dia do procedimento e pela duração da doença.[1] Depois, devem retornar à dose habitual, quando o estresse remitir.

### estresse intercorrente intenso

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

##### Opções primárias

» **succinato sódico de hidrocortisona**: 100 mg por via intravenosa/intramuscular em dose única, seguidos por 200 mg por 24 horas em infusão contínua (ou 50 mg por via intravenosa/intramuscular a cada 6 horas), com esquema de retirada gradual da dosagem de acordo com a resposta, à medida que o paciente se torna estável

» Pacientes que passam por situações de estresse intenso (por exemplo, que não podem tomar glicocorticoide oral, como gastroenterite aguda ou jejum prolongado para colonoscopia; cirurgia com anestesia geral ou local; doença crítica que requer ventilação; trauma maior; fase ativa do trabalho de parto e parto) precisam de um corticosteroide parenteral (geralmente hidrocortisona).[1] [56]

#### associado a corticosteroide oral com esquema de retirada gradual quando estável

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes no grupo de pacientes selecionado

##### Opções primárias

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

ou

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

## Aguda

- » Em pacientes ainda doentes, mas passada a fase crítica em menos de 1 semana, a dose de corticosteroide pode ser reduzida gradualmente, usando uma formulação oral, voltando à dose pré-doença.
- » Consulte seus protocolos locais para um esquema de retirada gradual adequado. Um exemplo desta redução gradual seria diminuir a dose de 100 mg de hidrocortisona por via oral três vezes ao dia (equivalente a uma dose de 25 mg de prednisona três vezes ao dia) para 75 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 50 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 25 mg duas vezes ao dia durante 1 a 2 dias, depois para 20 mg pela manhã e 10 mg à tarde durante 1 mês (uma dose considerada pela maioria como fisiológica). O esquema de retirada gradual pode ser interrompido mais cedo (ou seja, em uma dose maior) se a dose pré-doença já tiver sido atingida.

## Contínua

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

■ duração de corticosteroides <1 semana

### 1a. descontinuação do corticosteroide

- » Pode interromper, independente da dose.
- » Ao descontinuar a corticoterapia, o estado patológico subjacente pode ser reativado, limitando as reduções na dose de corticosteroide.

■ duração de corticosteroides de 1 a 3 semanas

### 1a. descontinuação ou redução gradual de corticosteroide

- » Controversa em relação à necessidade de redução gradual. Depende da dose e da saúde/constituição geral do paciente.
- » Considere a redução gradual se a dose for maior que o equivalente a 7.5 mg/dia de prednisona ou a 30 mg/dia de hidrocortisona.
- » Ao reduzir gradualmente e descontinuar a corticoterapia, o estado patológico subjacente pode ser reativado, limitando as reduções na dose de corticosteroide.

■ duração de corticosteroides >3 semanas

### 1a. redução gradual de corticosteroide

- » Reduza gradualmente a dose em 10 mg de hidrocortisona (equivalente a 2.5 mg de prednisona) a cada 3 a 4 dias até a dose fisiológica e, depois, deve ser considerada uma redução mais gradual de 2.5 mg de hidrocortisona a cada 2 a 4 semanas. Sugere-se que um nível de cortisol matinal ou um teste de estimulação devem ser realizados quando a dose estiver em um nível equivalente a 10 mg/dia de hidrocortisona, com descontinuação dos corticosteroides se o nível de cortisol estiver normal.<sup>[57] [58]</sup> O corticosteroide também pode ser descontinuado se um teste de estimulação realizado em qualquer ponto durante o intervalo com dose fisiológica na redução gradual revelar níveis de cortisol normais. Se o paciente desenvolver sinais e sintomas de insuficiência adrenal em qualquer momento, a redução na dose poderá ser mais lenta.
- » Enquanto os corticosteroides suprafisiológicos continuarem, a avaliação da função adrenal não é útil.

## Contínua

- » As doses de corticosteroide podem ser reduzidas rapidamente para o equivalente à reposição de níveis fisiológicos sem receio de insuficiência adrenal. Isso corresponde a uma dose de 5 a 7.5 mg/dia de prednisona ou seu equivalente. Entretanto, ao reduzir gradualmente e descontinuar a corticoterapia, o estado patológico subjacente pode ser reativado ou os pacientes podem apresentar a síndrome de abstinência de glicocorticoide, limitando as reduções na dose de corticosteroide.
- » Quando níveis fisiológicos de reposição forem atingidos, a redução gradual deve continuar em uma taxa mais lenta. Neste ponto, muitos médicos preferem trocar para um medicamento com uma meia-vida mais curta, como a hidrocortisona, porque os níveis séricos flutuantes permitem uma maior estimulação e recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

## Prevenção primária

É importante usar a dose mais baixa de glicocorticoide pelo menor tempo necessário para tratar uma doença subjacente e reavaliar a dose e a necessidade regularmente.[29] A administração de corticosteroides pela manhã em vez de à noite, especialmente com o uso de corticosteroides de ação rápida, mimetiza o ritmo de cortisol diurno normal e permite a secreção do hormônio liberador de corticotrofina e do hormônio adrenocorticotrópico. Um regime de corticosteroide em dias alternados também pode ser útil para prevenir a supressão adrenal.[30] O uso de corticosteroides tópicos superpotentes deve ser limitado a 50 gramas por semana, por no máximo 2 a 4 semanas, para reduzir o risco de síndrome de Cushing e supressão adrenal patológica.[31] Sempre que possível, devem ser consideradas vias de administração não sistêmicas alternativas e deverá ser feito todo o esforço para minimizar a absorção.

## Prevenção secundária

Em doenças para as quais os glicocorticoides tradicionalmente fazem parte do protocolo de tratamento, mas para as quais há opções de manejo sem corticosteroides, os medicamentos alternativos devem ser considerados após avaliar os possíveis riscos e benefícios. Um exemplo é o uso de medicamentos antirreumáticos modificadores de doença para artrite reumatoide.[59]

## Discussões com os pacientes

Os pacientes devem ser avisados sobre a possível recorrência dos sintomas de sua doença original. Como a dose de corticosteroides é reduzida para níveis fisiológicos ou para níveis abaixo disso, os pacientes também devem ser instruídos a fazer anotações dos sintomas de insuficiência adrenal. É importante que os pacientes mantenham a adesão terapêutica ao medicamento, pois uma diminuição abrupta ou descontinuação da corticoterapia pode produzir crise adrenal. Um subconjunto de pacientes pode exibir função adrenal basal com reservas adrenais limitadas. Portanto, os pacientes devem ser instruídos a informar os médicos imediatamente sobre o uso prévio de corticosteroides, para que seja avaliada por meios clínicos ou mediante teste a necessidade de doses de estresse. Os pacientes devem

transportar algum tipo de notificação de alerta médico para emergências. Os testes de cortisol matinal ou de estimulação podem ser repetidos em intervalos de alguns meses até que o nível de cortisol matinal seja >497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) ou que o teste de estimulação apropriado confirme a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

## Monitoramento

### Monitoramento

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

## Complicações

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

## Prognóstico

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

### Insuficiência adrenal

Com cuidado e persistência, a maioria dos pacientes pode ter a função adrenal recuperada, permitindo a descontinuação permanente da corticoterapia. Além disso, os pacientes que apresentaram supressão adrenal podem ter uma recuperação parcial ou uma reserva adrenal suficientes para sustentar suas necessidades basais diárias. Entretanto, eles podem não ter uma reserva adrenal suficiente para superar qualquer estresse intenso, como infecções sistêmicas, lesão ou cirurgia. Portanto, os pacientes devem ser

lembrados de informar a equipe médica sobre o uso prolongado de corticosteroides nos últimos meses, pois podem precisar de doses de estresse de corticosteroides durante esses eventos, seguidas por uma rápida redução gradual para doses fisiológicas e descontinuação dentro de 1 semana se possível.

## Diretrizes diagnósticas

### Reino Unido

**Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients (<https://www.endocrinology.org/clinical-practice/clinical-guidance/society-for-endocrinology-guidance>)**

**Publicado por:** Society for Endocrinology

**Última publicação:** 2016;  
reviewed 2019

**Adrenal suppression secondary to exogenous glucocorticoid: guidance for children on long term steroid therapy (<https://www.sprun.scot.nhs.uk/professionals/guidelines>)**

**Publicado por:** Scottish Paediatric Renal Urology Network

**Última publicação:** 2017

### América do Norte

**Adrenal suppression from exogenous glucocorticoids: recognizing risk factors and preventing morbidity (<https://www.cps.ca/en/documents/position/adrenal-suppression>)**

**Publicado por:** Canadian Paediatric Society

**Última publicação:** 2021

## Diretrizes de tratamento

### Reino Unido

**Adrenal insufficiency and adrenal crisis—who is at risk and how should they be managed safely (<https://www.endocrinology.org/clinical-practice/clinical-guidance/society-for-endocrinology-guidance>)**

**Publicado por:** Society for Endocrinology; British Association of Dermatologists

**Última publicação:** 2021

**Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency (<https://www.endocrinology.org/clinical-practice/clinical-guidance/society-for-endocrinology-guidance>)**

**Publicado por:** Association of Anaesthetists; Royal College of Physicians; Society for Endocrinology

**Última publicação:** 2020

**Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients (<https://www.endocrinology.org/clinical-practice/clinical-guidance/society-for-endocrinology-guidance>)**

**Publicado por:** Society for Endocrinology

**Última publicação:** 2016; reviewed 2019

**Adrenal suppression secondary to exogenous glucocorticoid: guidance for children on long term steroid therapy (<https://www.sprun.scot.nhs.uk/professionals/guidelines>)**

**Publicado por:** Scottish Paediatric Renal Urology Network

**Última publicação:** 2017

**Secondary care management of suspected adrenal crisis in children and young people (<https://www.speg.scot.nhs.uk/professional-pages/speg-guidelines>)**

**Publicado por:** Scottish Paediatric Endocrine Group

**Última publicação:** 2017

### Europa

**Management and prevention of acute adrenal insufficiency (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31003863>)**

**Publicado por:** Spanish Society of Endocrinology and Nutrition

**Última publicação:** 2020

### Oceania

**Adrenal insufficiency - emergency management#practice guideline (<https://www.schn.health.nsw.gov.au/our-policies/index/clinical>)**

**Publicado por:** Sydney Children's Hospital Network

**Última publicação:** 2020

## Principais artigos

- Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*. 2021 Jul 12;374:n1380. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1136/bmj.n1380\)](https://www.doi.org/10.1136/bmj.n1380) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34253540?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34253540?tool=bestpractice.bmj.com)
- Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2171-80. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jcem/article/100/6/2171/2829580\)](https://academic.oup.com/jcem/article/100/6/2171/2829580) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844620?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844620?tool=bestpractice.bmj.com)
- Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765115\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765115) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947590?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947590?tool=bestpractice.bmj.com)
- Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: a practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 Aug 25;7(1):13. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177893\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177893) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867553?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867553?tool=bestpractice.bmj.com)
- Arlt W, Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect*. 2016 Sep;5(5):G1-3. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314805\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314805) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27935813?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27935813?tool=bestpractice.bmj.com)

## Referências

1. Prete A, Bancos I. Glucocorticoid induced adrenal insufficiency. *BMJ*. 2021 Jul 12;374:n1380. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1136/bmj.n1380\)](https://www.doi.org/10.1136/bmj.n1380) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34253540?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34253540?tool=bestpractice.bmj.com)
2. Goldbloom EB, Mokashi A, Cummings EA, et al. Symptomatic adrenal suppression among children in Canada. *Arch Dis Child*. 2017 Apr;102(4):338-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320817?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28320817?tool=bestpractice.bmj.com)
3. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, et al. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2171-80. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jcem/article/100/6/2171/2829580\)](https://academic.oup.com/jcem/article/100/6/2171/2829580) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844620?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25844620?tool=bestpractice.bmj.com)
4. Rensen N, Gemke RJ, van Dalen EC, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression after treatment with glucocorticoid therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 6;(11):CD008727. [Texto completo \(https://www.cochranelibrary.com/\)](https://www.cochranelibrary.com/)

[cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008727.pub4/full](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008727.pub4/full)) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29106702?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29106702?tool=bestpractice.bmj.com)

5. Smith RW, Downey K, Gordon M, et al. Prevalence of hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in children treated for asthma with inhaled corticosteroid. *Paediatr Child Health*. 2012 May;17(5):e34-9. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381924\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3381924) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633903?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633903?tool=bestpractice.bmj.com)
6. Sidoroff M, Kolho KL. Screening for adrenal suppression in children with inflammatory bowel disease discontinuing glucocorticoid therapy. *BMC Gastroenterol*. 2014 Mar 24;14:51. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1186/1471-230X-14-51\)](https://www.doi.org/10.1186/1471-230X-14-51) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661924?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24661924?tool=bestpractice.bmj.com)
7. Liu D, Ahmet A, Ward L, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15;9(1):30. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765115\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765115) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947590?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23947590?tool=bestpractice.bmj.com)
8. Bowden SA, Connolly AM, Kinnett K, et al. Management of adrenal insufficiency risk after long-term systemic glucocorticoid therapy in duchenne muscular dystrophy: clinical practice recommendations. *J Neuromuscul Dis*. 2019;6(1):31-41. [Texto completo \(https://content.iospress.com/articles/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd180346\)](https://content.iospress.com/articles/journal-of-neuromuscular-diseases/jnd180346) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30614808?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30614808?tool=bestpractice.bmj.com)
9. Johnston PC, Lansang MC, Chatterjee S, et al. Intra-articular glucocorticoid injections and their effect on hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function. *Endocrine*. 2015 Mar;48(2):410-6. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182149?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25182149?tool=bestpractice.bmj.com)
10. Iranmanesh A, Gullapalli D, Singh R, et al. Hypothalamo-pituitary-adrenal axis after a single epidural triamcinolone injection. *Endocrine*. 2017 Aug;57(2):308-13. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28674775?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28674775?tool=bestpractice.bmj.com)
11. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: a practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011 Aug 25;7(1):13. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177893\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3177893) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867553?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21867553?tool=bestpractice.bmj.com)
12. Wlodarczyk JH, Gibson PG, Caesar M. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Jan;100(1):23-30. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254478?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254478?tool=bestpractice.bmj.com)
13. Scutelnicu A, Panaitescu AM, Ciobanu AM, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome as a consequence of nasal use of betamethasone spray during pregnancy. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020 Oct-Dec;16(4):511-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34084246?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34084246?tool=bestpractice.bmj.com)
14. Güven A. Different potent glucocorticoids, different routes of exposure but the same result: iatrogenic Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Nov

- 25;12(4):383-92. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0220\)](https://www.doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2020.2019.0220)  
[Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32431136?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32431136?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
15. Nieman LK. Consequences of systemic absorption of topical glucocorticoids. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jul;65(1):250-2. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679844?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21679844?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
16. Delitala AP, Fanciulli G, Maioli M, et al. Primary symptomatic adrenal insufficiency induced by megestrol acetate. *Neth J Med.* 2013 Jan;71(1):17-21. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412818?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23412818?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
17. Malik KJ, Wakelin K, Dean S, et al. Cushing's syndrome and hypothalamic-pituitary adrenal axis suppression induced by medroxyprogesterone acetate. *Ann Clin Biochem.* 1996 May;33 (Pt 3):187-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791979?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791979?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
18. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis\*. *Crit Care Med.* 2012 Nov;40(11):2945-53. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971586?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22971586?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
19. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med.* 1981 Nov;71(5):855-75. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6272575?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6272575?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
20. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med.* 1990 Apr 26;322(17):1195-201. [Texto completo \(https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199004263221705#t=articleTop\)](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199004263221705#t=articleTop) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2325710?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2325710?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
21. Hawcutt DB, Francis B, Carr DF, et al. Susceptibility to corticosteroid-induced adrenal suppression: a genome-wide association study. *Lancet Respir Med.* 2018 Jun;6(6):442-50. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30058-4\)](https://www.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30058-4) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29551627?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29551627?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
22. Mebrahtu TF, Morgan AW, Keeley A, et al. Dose dependency of iatrogenic glucocorticoid excess and adrenal insufficiency and mortality: a cohort study in England. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 22;104(9):3757-67. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jcem/article/104/9/3757/5475553\)](https://academic.oup.com/jcem/article/104/9/3757/5475553)  
[Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31009052?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31009052?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
23. Schuetz P, Christ-Crain M, Schild U, et al. Effect of a 14-day course of systemic corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2008 Jan 26;8:1. [Texto completo \(https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-8-1\)](https://bmcpulmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2466-8-1) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221550?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221550?tool=bestpractice.bmj.com)
- 
24. Streck WF, Lockwood DH. Pituitary adrenal recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am J Med.* 1979 Jun;66(6):910-4. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/222143?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/222143?tool=bestpractice.bmj.com)
-

25. Villabona CV, Koh C, Panergo J, et al. Adrenocorticotrophic hormone stimulation test during high-dose glucocorticoid therapy. *Endocr Pract*. 2009 Mar;15(2):122-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289322?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19289322?tool=bestpractice.bmj.com)
26. Duclos M, Guinot M, Colsy M, et al. High risk of adrenal insufficiency after a single articular steroid injection in athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2007 Jul;39(7):1036-43. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596769?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17596769?tool=bestpractice.bmj.com)
27. Mader R, Lavi I, Luboshitzky R. Evaluation of the pituitary-adrenal axis function following single intraarticular injection of methylprednisolone. *Arthritis Rheum*. 2005 Mar;52(3):924-8. [Texto completo \(http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20884/full\)](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.20884/full) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15751089?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15751089?tool=bestpractice.bmj.com)
28. Lansang MC, Farmer T, Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorption of intra-articular and epidural steroid injections. *Endocr Pract*. 2009 Apr;15(3):225-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364690?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364690?tool=bestpractice.bmj.com)
29. Ahmet A, Rowan-Legg A, Pancer L. Adrenal suppression from exogenous glucocorticoids: recognizing risk factors and preventing morbidity. [in fre]. *Paediatr Child Health*. 2021 Jul;26(4):242-54. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1093/pch/pxab015\)](https://www.doi.org/10.1093/pch/pxab015) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34630779?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34630779?tool=bestpractice.bmj.com)
30. Schurmeyer TH, Tsokos GC, Avgerinos PC, et al. Pituitary-adrenal responsiveness to corticotropin-releasing hormone in patients receiving chronic, alternate day glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Jul;61(1):22-7. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2987294?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2987294?tool=bestpractice.bmj.com)
31. Nakamura M, Abrouk M, Zhu H, et al. Update on the systemic risks of superpotent topical steroids. *J Drugs Dermatol*. 2017 Jul 1;16(7):643-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697215?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28697215?tool=bestpractice.bmj.com)
32. Arlt W, Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect*. 2016 Sep;5(5):G1-3. [Texto completo \(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314805\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5314805) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27935813?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27935813?tool=bestpractice.bmj.com)
33. Henzen C, Suter A, Lerch E, et al. Suppression and recovery of adrenal response after short-term, high-dose glucocorticoid treatment. *Lancet*. 2000 Feb 12;355(9203):542-5. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683005?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10683005?tool=bestpractice.bmj.com)
34. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 May;93(5):1526-40. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jcem/article/93/5/1526/2598096\)](https://academic.oup.com/jcem/article/93/5/1526/2598096) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334580?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18334580?tool=bestpractice.bmj.com)
35. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2350-4. [Texto completo](#)

- (<https://academic.oup.com/jcem/article/83/7/2350/2865342>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9661607?tool=bestpractice.bmj.com>)
36. Restituto P, Galofré JC, Gil MJ, et al. Advantage of salivary cortisol measurements in the diagnosis of glucocorticoid related disorders. *Clin Biochem*. 2008 Jun;41(9):688-92. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18280810?tool=bestpractice.bmj.com>)
37. Deutschbein T, Unger N, Mann K, et al. Diagnosis of secondary adrenal insufficiency: unstimulated early morning cortisol in saliva and serum in comparison with the insulin tolerance test. *Horm Metab Res*. 2009 Nov;41(11):834-9. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585406?tool=bestpractice.bmj.com>)
38. Thevenot T, Borot S, Remy-Martin A, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients using concentration of serum-free and salivary cortisol. *Liver Int*. 2011 Mar;31(3):425-33. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21281437?tool=bestpractice.bmj.com>)
39. Galbois A, Rudler M, Massard J, et al. Assessment of adrenal function in cirrhotic patients: salivary cortisol should be preferred. *J Hepatol*. 2010 Jun;52(6):839-45. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385427?tool=bestpractice.bmj.com>)
40. Raff H. Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3647-55. Texto completo (<https://academic.oup.com/jcem/article/94/10/3647/2596462>) Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19602555?tool=bestpractice.bmj.com>)
41. Duplessis C, Rascona D, Cullum M, et al. Salivary and free serum cortisol evaluation. *Mil Med*. 2010 May;175(5):340-6. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20486506?tool=bestpractice.bmj.com>)
42. Pastores SM, Annane D, Rochweg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part II): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2018 Jan;46(1):146-8. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29095205?tool=bestpractice.bmj.com>)
43. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1937-49. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18496365?tool=bestpractice.bmj.com>)
44. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):923-31. Resumo (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7962298?tool=bestpractice.bmj.com>)
45. Abdu TAM, Elhadd TA, Neary R, et al. Comparison of the low dose short Synacthen test (1 microg), the conventional dose short Synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*.

1999 Mar;84(3):838-43. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jcem/article/84/3/838/2864081\)](https://academic.oup.com/jcem/article/84/3/838/2864081)  
[Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084558?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10084558?tool=bestpractice.bmj.com)

46. Giordano R, Picu A, Bonelli L, et al. Hypothalamus-pituitary-adrenal axis evaluation in patients with hypothalamo-pituitary disorders: comparison of different provocative tests. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jun;68(6):935-41. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18031311?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18031311?tool=bestpractice.bmj.com)
47. Suliman AM, Smith TP, Labib M, et al. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Apr;56(4):533-9. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966747?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11966747?tool=bestpractice.bmj.com)
48. Gonzalez-Gonzalez JG, De la Garza-Hernandez NE, Mancillas-Adame LG, et al. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10 microg vs 250 microg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol*. 1998 Nov;159(2):275-80. [Texto completo \(https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/159/2/275.xml\)](https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/159/2/275.xml) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795368?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9795368?tool=bestpractice.bmj.com)
49. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al; Consortium for Evaluation of Corticotropin Test in Hypothalamic-Pituitary Adrenal Insufficiency. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4245-53. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jcem/article/93/11/4245/2627237\)](https://academic.oup.com/jcem/article/93/11/4245/2627237) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697868?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697868?tool=bestpractice.bmj.com)
50. Magnotti M, Shimshi M. Diagnosing adrenal insufficiency: which test is best - the 1-microg or the 250-microg cosyntropin stimulation test? *Endocr Pract*. 2008 Mar;14(2):233-8. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308665?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18308665?tool=bestpractice.bmj.com)
51. Ueland GÅ, Methlie P, Øksnes M, et al. The short cosyntropin test revisited: new normal reference range using LC-MS/MS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Apr 1;103(4):1696-703. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1210/jc.2017-02602\)](https://www.doi.org/10.1210/jc.2017-02602) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452421?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29452421?tool=bestpractice.bmj.com)
52. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):427-34. [Texto completo \(https://academic.oup.com/jcem/article/101/2/427/2810551\)](https://academic.oup.com/jcem/article/101/2/427/2810551) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649617?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26649617?tool=bestpractice.bmj.com)
53. Liu MM, Reidy AB, Saatee S, et al. Perioperative steroid management: approaches based on current evidence. *Anesthesiology*. 2017 Jul;127(1):166-72. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001659\)](https://www.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001659) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28452806?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28452806?tool=bestpractice.bmj.com)
54. Yong SL, Coulthard P, Wrzosek A. Supplemental perioperative steroids for surgical patients with adrenal insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD005367. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235622?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23235622?tool=bestpractice.bmj.com)

55. Arafah BM. Perioperative glucocorticoid therapy for patients with adrenal insufficiency: dosing based on pharmacokinetic data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgaa042. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31996925?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31996925?tool=bestpractice.bmj.com)
56. Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*. 2020 May;75(5):654-63. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1111/anae.14963\)](https://www.doi.org/10.1111/anae.14963) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32017012?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32017012?tool=bestpractice.bmj.com)
57. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's syndrome and glucocorticoid withdrawal. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2005 Jun;34(2):371-84;ix. [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850848?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15850848?tool=bestpractice.bmj.com)
58. Stewart PM. The adrenal cortex. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al., eds. *Williams textbook of endocrinology*. 10th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2003:491-551.
59. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):625-39. [Texto completo \(https://www.doi.org/10.1002/acr.21641\)](https://www.doi.org/10.1002/acr.21641) [Resumo \(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473917?tool=bestpractice.bmj.com\)](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22473917?tool=bestpractice.bmj.com)

## Imagens

Dose equivalency for glucocorticoids	
Hydrocortisone	20 mg
Prednisone	5 mg
Prednisolone	5 mg
Dexamethasone	0.75 mg

Figura 1: Equivalência de dose para glicocorticoides

Criada por MC Lansang e SL Quinn

最有用的检查	结果
<b>ACTH兴奋试验</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 250µg IV 或 IM</li> <li>• 获得在0、30和60min时的血浆皮质醇水平</li> </ul>	如果在任何时间点皮质醇≥ 497nmol/L (18µg/dL)则正常。
<b>有用但不太实用的检查</b>	结果
<b>胰岛素耐量试验(ITT)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 短效胰岛素0.1-0.15U/kg IV</li> <li>• 获得在0、30和60min时的血浆葡萄糖和皮质醇水平</li> </ul>	如果皮质醇≥497nmol/L (18µg/dL)、伴有症状性低血糖且血糖 ≤ 2.2mmol/L (40mg/dL)则正常。
<b>甲吡酮试验</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30mg/kg (最多3g) , 午夜口服</li> <li>• 获得第二天上午8时的皮质醇和11-脱氧皮质醇水平</li> </ul>	无论皮质醇水平如何, 只要11-脱氧皮质醇≥200nmol/L (7µg/dL)则正常。
<b>小剂量ACTH兴奋试验</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1µg IV或10µg IV</li> <li>• 获得在0、30和60min时的血浆皮质醇水平</li> </ul>	如果在任何时间点皮质醇≥497nmol/L (18µg/dL)则正常。
<b>在不确定情况下有用的检查</b>	结果
<b>尿筛查合成糖皮质激素</b>	如果阳性, 则显示外源性糖皮质激素的全身吸收。
<b>有用但确定性不太高的检查</b>	结果
<b>清晨血清皮质醇</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥497nmol/L (18µg/dL): 正常</li> <li>• 110~469nmol/L (4~17µg/dL): 不确定, 最好进行刺激试验</li> <li>• ≤110nmol/L (4µg/dL): 提示肾上腺皮质功能不全</li> </ul>
<b>用处最小的检查</b>	结果
<b>随机血清皮质醇</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥497nmol/L (18µg/dL): 正常</li> <li>• ≤497nmol/L (18µg/dL): 不确定</li> </ul>
<b>血清ACTH水平</b>	通常正常或偏低, 但在下丘脑-垂体-肾上腺轴正在恢复时有可能偏高。
<b>24小时尿游离皮质醇</b>	没有用

Figura 2: Tabela de testes para a supressão adrenal

Criada por MC Lansang e SL Quinn

## Aviso legal

O BMJ Best Practice destina-se a profissionais da área médica licenciados. A BMJ Publishing Group Ltd (BMJ) não defende nem apoia o uso de qualquer medicamento ou terapia contidos nesta publicação, nem diagnóstica pacientes. Como profissional da área médica, são de sua inteira responsabilidade a assistência e o tratamento dos seus pacientes, e você deve usar seu próprio julgamento clínico e sua experiência ao utilizar este produto.

Este documento não tem a pretensão de cobrir todos os métodos diagnósticos, tratamentos, acompanhamentos, medicamentos e contraindicações ou efeitos colaterais possíveis. Além disso, como os padrões e práticas na medicina mudam à medida que são disponibilizados novos dados, você deve consultar várias fontes. Recomendamos que você verifique de maneira independente os diagnósticos, tratamentos e acompanhamentos específicos para verificar se são a opção adequada para seu paciente em sua região. Além disso, em relação aos medicamentos que exijam prescrição médica, você deve consultar a bula do produto, que acompanha cada medicamento, para verificar as condições de uso e identificar quaisquer alterações na posologia ou contraindicações, principalmente se o medicamento administrado for novo, usado com pouca frequência ou tiver uma faixa terapêutica estrita. Você deve sempre verificar se os medicamentos referenciados estão licenciados para o uso especificado e às doses especificadas na sua região.

As informações incluídas no BMJ Best Practice são fornecidas "na maneira em que se encontram", sem nenhuma declaração, condição ou garantia de serem precisas ou atualizadas. A BMJ, suas licenciadoras ou licenciadas não assumem nenhuma responsabilidade por nenhum aspecto do tratamento administrado a qualquer paciente com o auxílio dessas informações. Nos limites da lei, a BMJ e suas licenciadoras e licenciadas não deverão incorrer em qualquer responsabilização, incluindo, mas não limitada a, responsabilização por eventuais danos decorrentes do conteúdo. São excluídas todas as condições, garantias e outros termos que possam estar implícitos por lei, incluindo, entre outros, garantias de qualidade satisfatória, adequação a um fim específico, uso de assistência e habilidade razoáveis e não violação de direitos de propriedade.

Caso o BMJ Best Practice tenha sido traduzido a outro idioma diferente do inglês, a BMJ não garante a precisão e a confiabilidade das traduções ou do conteúdo fornecido por terceiros (incluindo, mas não limitado a, regulamentos locais, diretrizes clínicas, terminologia, nomes de medicamentos e dosagens de medicamentos). A BMJ não se responsabiliza por erros e omissões decorrentes das traduções e adaptações ou de outras ações. Quando o BMJ Best Practice apresenta nomes de medicamentos, usa apenas a Denominação Comum Internacional (DCI) recomendada. É possível que alguns formulários de medicamentos possam referir-se ao mesmo medicamento com nomes diferentes.

Observe que as formulações e doses recomendadas podem ser diferentes entre os bancos de dados de medicamentos, nomes e marcas de medicamentos, formulários de medicamentos ou localidades. Deve-se sempre consultar o formulário de medicamentos local para obter informações completas sobre a prescrição.

As recomendações de tratamento presentes no BMJ Best Practice são específicas para cada grupo de pacientes. Recomenda-se cautela ao selecionar o formulário de medicamento, pois algumas recomendações de tratamento destinam-se apenas a adultos, e os links externos para formulários pediátricos não necessariamente recomendam o uso em crianças (e vice-versa). Sempre verifique se você selecionou o formulário de medicamento correto para o seu paciente.

Quando sua versão do BMJ Best Practice não estiver integrada a um formulário de medicamento local, você deve consultar um banco de dados farmacêutico local para obter informações completas sobre o medicamento, incluindo as contraindicações, interações medicamentosas e dosagens alternativas antes de fazer a prescrição.

### Interpretação dos números

Independentemente do idioma do conteúdo, os numerais são exibidos de acordo com o padrão de separador numérico do documento original em inglês. Por exemplo, os números de 4 dígitos não devem incluir vírgula ou ponto; os números de 5 ou mais dígitos devem incluir vírgulas; e os números menores que 1 devem incluir pontos decimais. Consulte a Figura 1 abaixo para ver uma tabela explicativa.

A BMJ não se responsabiliza pela interpretação incorreta de números que estejam em conformidade com o padrão de separador numérico mencionado.

Esta abordagem está alinhada com a orientação do [Bureau Internacional de Pesos e Medidas](#).

### Figura 1 – Padrão numérico do BMJ Best Practice

numerais de 5 dígitos: 10,000

numerais de 4 dígitos: 1000

numerais < 1: 0.25

Nosso site completo e os termos e condições de inscrição podem ser encontrados aqui: [Termos e Condições do site](#).

### Fale conosco

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ  
BMA House  
Tavistock Square  
London  
WC1H 9JR  
UK

# BMJ Best Practice

## Colaboradores:

---

### // Autores:

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

---

Staff Endocrinologist

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

Declarações: SLQM declares that she has no competing interests.

### // Agradecimentos:

Dr Suzanne L. Quinn Martinez would like to gratefully acknowledge Dr M. Cecilia Lansang, a previous contributor to this topic.

Declarações: MCL is a consultant for the Sanofi group of companies and is an author of several references cited in this topic.

### // Pares revisores:

#### **Diane Mary Donegan, MB BCh BAO, MRCPI, Ms**

---

Assistant Professor of Medicine

Indiana University, Indianapolis, MI

Declarações: DMD is a member of a paid advisory board for Recordati and Corcept. DMD is also a site investigator for Corcept and Chiasma.

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

---

Head

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

Declarações: AT declares that he has no competing interests.

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

---

Clinical Lecturer

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

Declarações: MD declares that she has no competing interests.