

Corticosteróides

Introdução

Em cuidados paliativos os corticosteroides usam-se com vários objectivos. Usam-se como analgésicos adjuvantes em vários tipos de dor associada ao cancro e produzem efeitos benéficos no apetite, nas náuseas, na astenia, na febre, no humor, na sensação de bem-estar e na qualidade de vida [1-7]. Os detalhes no uso dos corticosteróides em diferentes situações em cuidados paliativos são abordados nos temas específicos neste blog.

Não se conhece o mecanismo de acção dos corticosteróides como analgésicos, mas provavelmente está relacionado com os seus efeitos anti-edema e anti-inflamatórios [8]. Em alguns casos pode dever-se ao efeito antineoplásico, como se mostrou num estudo de doentes com cancro da próstata em que a redução da dor e a melhoria do bem-estar se relacionou com a supressão dos androgénios supra-renais; deveu-se, portanto, a um efeito antineoplásico [4].

Além dos corticosteróides prescritos, as pessoas podem ingerir estes fármacos sem saber, porque podem estar incorporados em suplementos usados como tratamentos complementares ou alternativos. Além dos efeitos indesejáveis que o uso destas substâncias possam provocar, podem causar sintomas pela suspensão do seu uso com a consequente supressão do EHPS [32]. Dado o desconhecimento que frequentemente existe do uso destes fármacos nestas circunstâncias pode haver dificuldade em diagnosticar estes casos.

Efeitos indesejados

Os efeitos indesejáveis dos corticosteróides são bem conhecidos e podem ir de aumento de peso, edemas, hábito cushingóide, mioclonias, equimoses, estrias, acne, soluços, dispepsia, perturbações do sono e sensação de queimadura genital, até a situações graves, algumas potencialmente fatais, como diabetes, miopatia proximal, susceptibilidade às infecções (sobretudo candidíase oral), úlcera péptica, perfuração gastrointestinal e psicose [9].

O risco de efeitos indesejados está relacionado com a duração do tratamento e/ou a dose [10]. Num estudo com doses altas de dexametasona (dose inicial 96 mg/d) durante duas semanas para compressão medular por metástases epidurais, não se verificou toxicidade grave, enquanto noutros estudos em que os corticosteróides foram usados por mais tempo se verificou toxicidade clinicamente importante em alguns doentes [9]. Um factor de risco possível para a toxicidade dos corticosteróides é uma albumina baixa, sobretudo se for < 25 g/L [11]. Isto deve-se ao facto de que com albumina baixa a percentagem de esteróides livres aumenta, mas provavelmente também porque é um sinal de deterioração física.

Numa revisão de doentes com cancro avançado que receberam prednisolona ou dexametasona em várias doses, ocorreu candidíase da orofaringe em cerca de 1/3; edema ou hábito cushingóide em cerca de 20%; dispepsia, aumento de peso, alterações psicológicas e equimoses em 5 a 8%; outros efeitos como hiperglicemia, miopatia, mioclonias e exantema ocorreram numa percentagem menor [7].

Toxicidade gastrointestinal

Os corticosteróides provocam ulceração gastrointestinal aumentando a secreção ácida gástrica, reduzindo o muco gástrico, provocando hiperplasia das células da gastrina e parietais e retardando o processo de cura [10]. O risco de úlcera péptica é difícil de determinar e os dados da literatura não são coincidentes [12]. Numa revisão da literatura concluiu-se que o risco de úlcera péptica e de hemorragia digestiva parece estar associado à dose total de corticosteróides (mais de 1000 mg de prednisolona, equivalente a 140 mg de dexametasona), história prévia de úlcera péptica, doença maligna avançada e prescrição simultânea de AINE [13]. O uso de AINE parece ser o maior factor de risco, aumentando-o 15 vezes, estando o risco relativo de úlceras fatais aumentado 22 vezes e o de hemorragia digestiva alta de cerca de 11 [12]. O risco de úlceras gástricas e duodenais parece ser semelhante [12].

Numa meta-análise, o risco relativo de úlcera péptica e de hemorragia provocado pelos corticosteróides, na ausência de outros factores de risco, foi de cerca de 2, variando directamente com a dose [14]. Neste estudo 1,8% dos doentes tratados com corticosteróides tiveram úlcera, contra 0,8% dos controlos [14]. Estes dados têm importância no que respeita à prevenção visto que neste caso o aumento do risco é muito pequeno o que, na ausência de outros factores de risco, provavelmente não justifica o uso de protectores [15].

Toxicidade neuropsiquiátrica

Os efeitos indesejáveis dos corticosteróides a nível neurológico resulta da sua passagem para o SNC através da barreira hematoencefálica. Essa passagem é fácil devido ao pequeno tamanho e à lipossolubilidade dos corticosteróides [10]. As manifestações neuropsiquiátricas são variáveis, mas as mais comuns são alterações afectivas (depressão, euforia, mania), reacções psicóticas (psicose dos esteróides) caracterizadas por ilusões, alucinações, estupor e catatonia, e deterioração cognitiva global (delirium) [16,17]. Alterações frequentes são tremor, hipercinésia, nervosismo, alterações subtis das sensações e percepções e alterações do sono [17]. Pode haver alterações cognitivas detectáveis em avaliação formal, muitas vezes não relatadas espontaneamente pelos doentes [16]. O delirium relacionado com os corticosteróides parece caracterizar-se por factos típicos de delirium (alucinações, ilusões, alterações agudas do comportamento, labilidade emocional, agitação psicomotora, distúrbio do ciclo sono-vigília) com cognição relativamente intacta (memória, orientação, linguagem, etc.) [18]. Há alguns casos descritos de suicídio relacionado com depressão induzida pelos corticosteróides. Nos doentes com cancro as perturbações psiquiátricas major ocorrem em 5 a 10%, sendo as mais frequentes os distúrbios mentais orgânicos, como delirium [17].

Estes sintomas parecem estar associados à dose e não à duração do tratamento [16,17]. Doses inferiores a 40 mg de prednisolona parecem não causar estas perturbações [16]. No entanto, pela dose administrada não é possível prever o tipo, início, duração ou gravidade dos sintomas

[16]. O desenvolvimento de reacções neuropsiquiátricas a um curso de corticosteróides não implica reacções em cursos subsequentes, assim como a sua ausência não garante que não se venham a desenvolver no futuro [17]. Perturbações psiquiátricas anteriores não predispõem para alterações provocadas pelos corticosteróides [16]. A idade e o sexo também não são preditivos deste tipo de complicações [17]. Os doentes com lúpus eritematoso sistémico, com pênfigo e cancro são os que têm maior susceptibilidade às alterações neuropsiquiátricas, comparativamente a outras doenças.

Os distúrbios psiquiátricos ocorrem geralmente nas primeiras 2 semanas de tratamento, mas podem ocorrer tão cedo como o primeiro dia, por vezes após uma única dose, ou só ao fim de 3 meses [17]. Estes sintomas são reversíveis com a sua redução ou interrupção. Há poucos relatos de distúrbios persistentes [17].

Quando ocorrem efeitos indesejáveis neurológicos podem tentar-se as seguintes alterações: dividir a dose em várias doses durante o dia, diminuir a dose, mudar de IV para a via oral, evitar doses perto da hora de dormir e minimizar a duração do tratamento, se possível. No caso da dexametasona pode ser apropriado mudar para um corticosteróide menos potente [10].

Toxicidade endócrina

Os corticosteróides podem produzir hiperglicemia, por vezes dentro de horas do início do tratamento, e diabetes mellitus por diminuírem a produção de insulina pelas células β e reduzirem a eficácia da insulina em estimular a captação de glicose nos tecidos muscular e adiposo. Estimulam também a gliconeogénese pelo fígado [10]. Depois de se desenvolver pode ser difícil reestabelecer a normoglicemia, mesmo depois da redução dos corticosteróides, podendo levar vários dias ou semanas.

Os corticosteróides também pioram o controlo glicémico em doentes com diabetes tipo 2. É importante monitorizar a glicemia regularmente, sobretudo nos doentes diabéticos.

Outros

Doses altas de dexametasona e de metilprednisolona podem provocar soluços [19]. As doses descritas para a dexametasona foram iguais ou superiores a 8 mg por dia. Os soluços podem aparecer durante a infusão IV até 12 horas após a última dose, podendo persistir por vários dias [19]. A metoclopramida na dose de 10 mg de 6 em 6 horas, por via oral, parece ser eficaz [19].

Os corticosteróides podem causar miopatia que se manifesta por mialgias ou por fraqueza. A fraqueza é sempre mais intensa nos músculos da cintura pélvica do que nos músculos da cintura escapular, estendendo-se depois distalmente [19]. A miopatia não é sempre dependente da dose, podendo desenvolver-se após uma exposição breve aos corticosteróides [19]. Pode também causar miopatia do diafragma e de outros músculos respiratórios em doentes com asma ou DPOC [20].

A densidade mineral óssea pode ser alterada pelos corticosteróides impedindo a formação óssea, pela inibição da diferenciação dos osteoblastos, a absorção de cálcio e aumentando a excreção de cálcio [10]. O grau de perda óssea deve-se a muitos factores, como a idade (se menor de 15 ou maior de 50 anos), sexo, estado hormonal ou menopausa, ingestão de nutrientes, mobilidade, estado da vitamina D e à genética. Desenvolve-se osteoporose em 30 a 50% dos doentes que usam prolongadamente corticosteróides. Parece haver uma perda rápida óssea inicial estabilizando após cerca de 6 meses [19]. A perda óssea é também dependente da dose, mas como foi dito há muitos outros factores envolvidos.

Os efeitos cardiovasculares mais frequentes associados aos corticosteróides são a hipertensão e a retenção de líquidos devido à retenção de sódio e consequente expansão do volume. A prednisolona é o que provoca este efeito mais frequentemente [10]. A dexametasona que não tem efeitos mineralocorticóides tem um potencial menor para provocar retenção de sódio.

A osteonecrose ou necrose asséptica é uma consequência grave dos corticosteróides que envolve geralmente as cabeças femorais ou umerais [19].

A dexametasona e o fosfato de hidrocortisona, mas não o succinato de hidrocortisona, produzem parestesias e irritação mais frequentemente na região anogenital. A administração rápida IV de metilprednisolona associou-se a colapso cardiovascular. Alterações hidroelectrolíticas possíveis são alcalose, hipocaliemia e edema.

As cataratas são outra das complicações possíveis, que podem não melhorar com a suspensão do tratamento, ou podem mesmo progredir após essa suspensão. Esta complicação parece relacionada com a duração e com a dose dos corticosteróides.

Efeitos indesejados sistémicos dos corticosteróides tópicos

Num estudo populacional recente, o uso prolongado dos corticosteróides tópicos para o tratamento de, por exemplo, dermatite atópica associou-se a complicações gastrointestinais superiores, incluindo úlceras gástricas e duodenais. O risco avaliado aos 90 dias e a 1 ano foi de 1, 676 e 1,738. Uma exposição cumulativa mais alta aumentou o risco em comparação com uma exposição mais baixa [30]. A análise de subgrupo mostrou que os doentes com ≥ 65 anos e os do sexo masculino tinham um risco maior. A combinação dos corticosteróides tópicos com corticosteróides sistémicos, AINE ou ácido acetilsalicílico aumentaram o risco acentuadamente.

Vários estudos mostraram o potencial para a supressão do EHPS por corticosteróides tópicos. A aplicação de corticosteróides a grandes superfícies, oclusão, concentrações mais altas ou formas mais potentes aumentam directamente o risco de supressão do EHPS [31]. A administração de corticosteróides tópicos pode causar síndrome de Cushing iatrogénico.

A absorção sistémica de corticosteróides tópicos pode causar hiperglicemia ou desmascarar diabetes mellitus latente, especialmente em doentes com doença hepática [31].

Um estudo mostrou doses cumulativas altas de corticosteróides tópicos estavam associadas ao aumento do risco de osteoporose, especialmente em populações susceptíveis como mulheres e jovens [32].

A maioria dos corticosteróides tópicos tem actividade mineralocorticóide mínima ou nula, mas a hidrocortisona, a prednisolona e a prednisona têm actividade mineralocorticóide mensurável. O tratamento prolongado pode causar edema e hipocalcemia [31].

A aplicação tópica prolongada de corticosteróides à volta dos olhos pode causar glaucoma porque a penetração dos corticosteróides nas pálpebras é cerca de 300 vezes superior à de outros locais de corpo [31]. Este é considerado um problema raro, mas grave, embora a real incidência não se conheça devido à insuficiente comunicação.

Interacções

A administração concomitante de barbitúricos, carbamazepina, fenitoína ou rifampicina pode aumentar o metabolismo dos corticosteróides e reduzir o seu efeito. A administração com diuréticos depletivos de potássio, como as tiazidas e a furosemida, ou com agonistas β_2 , pode potenciar o efeito hipocaliémico.

Utilização

O seu uso pode ser considerado em doentes com doença relativamente avançada com dor persistente, eventualmente associada a outros sintomas potencialmente tratáveis pelos corticosteróides, como náuseas e mal-estar. Têm sido usados na dor óssea metastática, dor neuropática devida a compressão nervosa, dor devida a obstrução de vísceras ocas ou a distensão da cápsula. De um modo geral, pode dizer-se que quando há efeito de massa e edema peritumoral, os corticosteróides podem ter um efeito benéfico.

O fármaco mais usado em cuidados paliativos é a dexametasona, por ser mais potente e por apresentar efeitos mineralocorticóides relativamente baixos, seguida da prednisolona e da metilprednisolona.

A dose inicial mais usada de dexametasona é a de 16 mg por dia. Na compressão medular tem sido usada também em doses altas: um bólus de 100 mg IV, seguido de 96 mg/d, geralmente por via oral, divididos em 4 doses, durante 3 dias, com redução durante 2 semanas, juntamente com radioterapia [21]. Não houve melhoria da função neurológica relativamente à dose convencional. Contudo, houve uma melhoria marcada na dor dentro de 24 horas em 64% dos doentes. Não há dados semelhantes quanto ao efeito analgésico de doses convencionais [9].

Há quem use as doses altas de dexametasona em todos os casos de compressão medular [22], enquanto outros as usam apenas nos casos de dano neurológico profundo ou rapidamente progressivo [23]. Em doentes com um episódio de dor muito intensa que não possa ser prontamente reduzida pelos opióides, como a associada a compressão medular epidural ou plexopatia aguda, um curto ciclo de doses altas pode ser útil - ex., 100 mg de dexametasona, seguida inicialmente por 96 mg/d divididos em 4 doses. Esta dose pode ser reduzida durante semanas, simultaneamente com o uso de outras medidas. Há dados que apontam para uma eficácia semelhante com doses baixas, mas a experiência clínica mostra que as doses altas, com redução rápida, são seguras e fiáveis. Não há estudos de qualidade suficiente que indiquem qual a melhor estratégia a seguir [22].

Em doentes com cancro avançado que têm dor apesar de doses altas de opióides, a administração de doses relativamente baixas a longo prazo pode ser benéfica, em particular na dor devida a infiltração ou compressão óssea ou de estruturas nervosas, ou na associada a outros sintomas (ver acima). Qualquer que seja a dose inicial esta deve ser reduzida até se alcançar a dose mínima eficaz, apesar de nestes doentes os riscos associados ao uso prolongado serem menos importantes do que a necessidade de aumentar o conforto. No caso de

não haver qualquer efeito positivo os corticosteróides devem ser suspensos para evitar a sua toxicidade.

Farmacologia

Os corticosteróides são, em geral rapidamente absorvidos por via oral. São absorvidos também dos locais de administração, principalmente se houver pensos oclusivos, se a pele não estiver intacta, se forem administrados como enema ou por inalação, podendo produzir efeitos sistêmicos [21].

Ligam-se extensamente às proteínas plasmáticas, principalmente à globulina e menos à albumina. São metabolizados principalmente no fígado, mas também noutros tecidos, sobretudo pela CYP3A4, e excretados na urina [21].

A dexametasona tem uma semivida de eliminação de 2 a 4 horas, mas a duração de acção é de 36 a 54 horas [10]. A prednisolona e a metilprednisolona tem uma duração de acção de 12 a 36 horas.

Potências relativas de alguns corticosteróides [10,24,25]

	Potência anti-inflamatória	Potência na retenção de Na ⁺	Equivalência de dose (mg)	Duração de acção (h)
Hidrocortisona	1	1	20	8-12
Prednisolona	4	0,25	5	12-36
Metilprednisolona	5	0,25	4	12-36
Dexametasona	25-50	<0,01	0,75	36-54

Suspensão do tratamento com corticosteróides

O córtex supra-renal faz parte do eixo hipotálamo-pituitária-supra-renal (EHPS). A secreção de cortisol é controlada pela hormona pituitária, adrenocorticotrofina (ACTH), que por sua vez é controlada pela hormona hipotalâmica, factor de libertação da corticotrofina. Em condições normais a homeostasia é mantida por um mecanismo de *feedback* negativo pelo qual um aumento dos corticosteróides circulantes inibe a secreção do factor de libertação da

corticotrofina e da ACTH. A administração exógena de corticosteróides pode resultar na supressão hipotalâmico-pituitária-supra-renal e consequente atrofia supra-renal. Enquanto a administração dos esteróides continuar o doente mantém-se saudável, mas se forem interrompidos abruptamente ou se o doente tiver uma intercorrência aguda, a necessidade de esteróides não pode ser suprida pelas supra-renais atroficas [25]. O grau de supressão adrenérgica depende do corticóide específico, da duração, frequência, tempo e via de administração. Doses inferiores a 40 mg de prednisolona ou equivalente, administradas de manhã por menos de 5 a 7 dias ou terapêutica em dias alternados de menos de 40 mg de prednisolona geralmente não resultam em supressão supra-renal significativa. Com o uso prolongado, a suspensão súbita pode ser perigosa, podendo mesmo resultar em morte por insuficiência supra-renal. A redução/suspensão dos corticosteróides pode causar sintomas de privação. Estes sintomas incluem náuseas, vômitos, anorexia, mialgias, artralgias, depressão, astenia, letargia, emagrecimento, febre, descamação da pele, hipotensão e tonturas ortostáticas, dispneia, hipoglicemia, mal-estar e, por vezes, agitação, ansiedade e reações psicóticas.

As síndromes de abstinência dos corticosteróides podem dividir-se em 4 tipos [26]:

Tipo I – Há evidência sintomática e bioquímica de supressão do EHPS.

Tipo II – Há recrudescimento dos sintomas da doença para a qual os corticosteróides foram prescritos.

Tipo III – Há sintomas, mas não da doença subjacente nem supressão do EHPS. Os sintomas diminuem com doses superiores às fisiológicas (25 mg de cortisona/dia ou o equivalente).

Tipo IV – Insuficiência do EHPS, mas sem sintomas.

Estes sintomas controlam-se elevando novamente a dose do corticóide até controlar os sintomas, reduzindo-a depois mais lentamente. Pode levar até 9 meses a recuperação da função do EHPS depois da retirada completa dos esteroides. Até à recuperação completa é melhor

presumir-se que o doente necessitará terapêutica esteroide basal e terapêutica suplementar aquando de uma doença grave ou de uma operação [25].

Distinguir entre privação, agravamento da doença subjacente e insuficiência adrenal

Durante a redução de dose dos corticosteróides os doentes desenvolvem sintomas com frequência. Sintomas como mal-estar, fadiga, náuseas, dor muscular ou articular, alterações do sono e alterações do humor podem representar uma síndrome de privação devida à dependência de uma dose suprafisiológica do corticosteróide. Pode desenvolver-se em qualquer altura da redução da dose, mas geralmente apenas quando a prednisolona se reduz para menos de 15 mg/dia, ou equivalente [28].

É importante distinguir uma síndrome de privação de corticosteróides de uma agudização da doença subjacente ou de insuficiência adrenal. Os dados clínicos e bioquímicos podem ajudar a fazer a distinção. O reaparecimento dos sintomas da doença subjacente e o aumento dos parâmetros inflamatórios sugerem uma agudização da doença subjacente. Enquanto a hipotensão postural, a hiponatremia e a hipoglicemia podem indicar insuficiência adrenal. A síndrome de privação dos corticosteróides muitas vezes não produz dados laboratoriais relevantes [28].

A insuficiência adrenal geralmente só se desenvolve se a dose de prednisolona descer abaixo de 5 mg/dia, a não ser que haja uma doença intercorrente que possa precipitar uma crise adrenal. Os doentes com uma crise adrenal durante a redução da dose terão um cortisol e ACTH baixos de manhã. Os sintomas que se desenvolvem com uma dose suprafisiológica de corticosteróide, geralmente representam uma síndrome de privação ou um agravamento da doença subjacente. As 2 situações têm maior probabilidade de ocorrerem se a redução for rápida, o que se pode corrigir aumentando a dose até os sintomas se resolverem e depois reduzir a dose mais lentamente [28].

Redução de dose dos corticosteróides [25,27-29]

- Nos doentes em terapêutica de curto prazo de < 3 a 4 semanas com corticosteróides não é necessário reduzir progressivamente a dose, independentemente da dose. Nesses casos, os corticosteróides podem ser suspensos sem testar o cortisol devido à baixa probabilidade de supressão do EHPS.
- Os doentes que receberam uma dose externa suprafisiológica de corticosteróides durante > 3 a 4 semanas podem ter suspenso a produção endócrina de cortisol. Se nesses doentes o tratamento com corticosteróides for suspenso abruptamente, há o risco de uma crise adrenal. Se o doente não tiver uma doença subjacente pituitária ou supra-renal, uma redução progressiva permite geralmente a recuperação do EHPS. A redução da dose deve ter em conta a probabilidade da supressão do EHPS, as comorbilidades e o risco de precipitar uma exacerbação da doença subjacente.
- É necessária atenção à possível insuficiência adrenal induzida nas seguintes circunstâncias:
 - Uso actual ou recente de formulações não orais de corticosteróides com sinais e sintomas indicativos de insuficiência adrenal.
 - Uso de múltiplas formulações de corticosteróides simultaneamente.
 - Uso de corticosteróides inalados ou tópicos em dose alta ou por mais de 1 ano.
 - Injecção intra-articular de corticosteróides nos 2 meses prévios.
 - Uso concomitante de inibidores potentes da isoenzima P450 3A4.
- Nos doentes em tratamento actual ou prévio com corticosteróides com sinais e sintomas de síndrome de Cushing deve-se presumir que têm insuficiência adrenal.
- Nos doentes a fazer corticosteróides > 3 a 4 semanas, a redução deve fazer-se em 2 fases.
 - Na fase inicial reduz-se a dose do corticosteróide para perto dos níveis fisiológicos (ex., prednisolona 5 mg/dia). Nesta fase, o determinante principal da velocidade de redução da dose é o efeito na doença subjacente para a qual foi prescrito o fármaco. A dose deve ser reduzida tão depressa quanto possível, tentando evitar a

exacerbação da doença subjacente. Em doentes com complicações do tratamento com corticosteróides, como hiperglicemia ou alterações do humor a redução da dose deve ser mais rápida.

- Uma vez reduzida a dose para concentrações perto das fisiológicas, a velocidade de redução da dose deve ser mais lenta para permitir a recuperação progressiva do EHPS com o objectivo de reverter a atrofia adrenal e o regresso a uma secreção normal de cortisol. A partir de se ter atingido a dose fisiológica, há 2 abordagens para continuar a reduzir a dose, com base em dosear ou não o cortisol para monitorizar a recuperação do EHPS.

Redução sem dosear o cortisol.

Nos doentes educados acerca das manifestações clínicas potenciais de insuficiência adrenal pode reduzir-se a dose sem dosear o cortisol. Não há muitos dados sobre a velocidade de redução dos corticosteróides nesta fase e há uma variabilidade entre a diversas situações para as quais foram prescritos e entre os indivíduos. No entanto, em geral, deve ser mais lenta nos doentes que os tomaram mais tempo ou em quem foram prescritas doses cumulativas mais altas. Por exemplo, um regime possível para um doente que fez prednisolona por mais de 6 meses, é reduzir a dose diária de prednisolona 1 mg por mês a partir da dose fisiológica de 5 mg/dia. Há quem recomende, nesta fase, a mudança para hidrocortisona porque a sua duração de acção mais curta facilitaria a recuperação do EHPS. No entanto, com a prednisolona é possível vir a suspender o tratamento, na mesma. Se se passar à hidrocortisona, segue-se o mesmo regime para uma redução de dose a partir dos 20 mg de 4 mg por dia em cada mês.

Redução doseando o cortisol

Chegando à dose fisiológica, a abordagem alternativa é reduzir a dose medindo a concentração matinal do cortisol. Esta abordagem pode beneficiar doentes a quem foi prescrito um

corticosteróide por um período relativamente curto ou doentes que tiveram sintomas de insuficiência adrenal quando a dose foi reduzida.

- A concentração do cortisol deve ser medida entre as 8 e as 10 horas, antes de tomar a dose matinal de hidrocortisona ou prednisolona.
- Nos doentes a fazer dexametasona não se deve avaliar o cortisol, dada a sua longa duração de acção. Nestes doentes a dexametasona deve ser mudada para uma dose equivalente de prednisolona ou de hidrocortisona antes de dosear o cortisol.
- É necessário ter em conta os factores que podem alterar a interpretação do doseamento, como alteração do ciclo circadiano, situações que aumentem a transcortina, como os estrogénios orais e a gravidez.
- Se a concentração matinal do cortisol for $> 300 \text{ nmol/L}$ ou $10 \text{ } \mu\text{g/dL}$ durante a redução do corticosteróide, então o EHPS provavelmente recuperou e o fármaco pode ser suspenso sem mais redução progressiva da dose.
- Se a concentração do cortisol estiver entre os 150 e os 300 nmol/L ou 5 e $10 \text{ } \mu\text{g/dL}$, a recuperação do EHPS é possível. Deve manter-se a dose fisiológica do corticosteróide e dosear novamente o cortisol dentro de algumas semanas. Em alguns doentes pode ser razoável continuar a reduzir o fármaco, sobretudo se o nível de cortisol estiver na parte superior do intervalo.
- Uma concentração matinal de cortisol $< 150 \text{ nmol/L}$ ou $5 \text{ } \mu\text{g/dL}$ sugere a continuação da supressão do EHPS e deve manter-se a dose fisiológica do corticosteróide. Deve-se fazer novo teste do cortisol dentro de alguns meses para dar mais tempo à recuperação do EHPS.
- Nos doentes com testes intermédios persistentes
 - Teste da cosintropina (ACTH sintética) com $250 \text{ } \mu\text{g}$ IM ou IV
 - Níveis de cortisol, medidos 30 a 60 minutos depois, $< 500 \text{ nmol/L}$ ou $18,1 \text{ } \mu\text{g/dL}$ indicam insuficiência adrenal.

A redução da dose dos corticosteróides pode iniciar-se com reduções de 2,5 a 5 mg de prednisolona ou equivalente cada 3 a 7 dias. A rapidez da descida depende de haver ou não uma doença subjacente que se agrave com a redução. Se não for o caso, pode reduzir-se para a dose fisiológica (20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisolona, 4 mg de metilprednisolona ou 0,75 mg de dexametasona) [25].

Situações de *stress* fisiológico

Os doentes que usam corticosteróides ou os usaram recentemente e que não fizeram teste bioquímico para excluir insuficiência adrenal:

- Em *stress* menor, como febre, infecção necessitando de antibióticos, traumatismo físico ou *stress* emocional significativo, sem instabilidade hemodinâmica nem má absorção (vómitos, diarreia) ou submetidos a um procedimento cirúrgico com anestesia local, necessitam de dose de cobertura do *stress* de corticosteróides orais:
 - Devem receber uma dose dupla da dose fisiológica, isto é, 40 mg de hidrocortisona, geralmente divididos em 3 doses, 20 mg ao levantar, 10 mg às 12 horas e 10 mg à 17:00 horas.
 - Doentes a usar outros corticosteróides devem tomar uma dose equivalente aos 40 mg de hidrocortisona; ex., 10 mg de prednisolona numa dose ou divididos em 2 doses.
 - A medicação deve ser tomada até que o *stress* se resolva.
 - Não são necessárias doses extra em doentes já a tomar doses equivalentes a 10 mg de prednisolona/dia.
- *Stress* moderado a intenso, como doentes submetidos a cirurgia sob anestesia regional ou geral associada a tempo de recuperação longo, ou com vómitos e diarreia persistentes devem receber doses de *stress* de hidrocortisona ou doses equivalentes de outros corticosteróides por via parentérica.

- Hidrocortisona 100 mg IV, seguido de 200 mg em infusão contínua ou 50 mg IV de 6/6 horas
 - A duração do tratamento deve ser individualizada e baseada no tipo do factor de *stress* e no estado clínico do doente.
 - Se o doente já está a tomar ≥ 200 mg de hidrocortisona/dia, ≥ 50 mg de prednisolona ou ≥ 6 a 8 mg de dexametasona, não há necessidade de aumentar a dose.
- Uma crise adrenal pode ser fatal e requer tratamento urgente. Os sintomas sugestivos de uma crise adrenal são hipotensão, tonturas, náuseas e dor abdominal. Uma crise adrenal pode ser precipitada por qualquer stress médico ou cirúrgico num doente que não tenha um EHPS intacto. Não reconhecer uma crise adrenal pode levar a choque e a morte.
- Hidrocortisona 100 mg IV, seguido de 200 mg em infusão contínua de 24 horas ou 50 mg IV de 6/6 horas ou doses equivalentes de outros corticosteróides parentéricos.
 - Infusão de cloreto de sódio a 0,9% ou equivalente, guiado pelas necessidades individuais dos doentes e pelas comorbilidades.

Referências

1. Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:751-754.
2. Della Cunn GR, Pellegrini A, Piazzzi. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-1821.
3. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1823-1829.
4. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7:590-597.
5. Willox JC, Corr J, Shaw J, Richardson M, Calman KC, Drennan M. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J* 1984;288:27.
6. Moertel CG, Schutt AJ, Reitmeier RJ, Hahn RG. Corticosteroid therapy of preterminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974; 33:1607-1609.
7. Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer – a prospective analysis of current practice. *Postgrad Med J* 1983;59:702-706.
8. Portenoy RK. Adjuvant analgesics in pain management. In *Oxford Textbook of palliative medicine*. Oxford medical publications 1ª edição 1993; 187-203.
9. Weissman DE. Glucocorticoid treatment for brain metastases and epidural spinal cord compression: a review. *J Clin Oncol* 1988;6:543-551.

10. Jaward LR, O'Neil TA, Marks A, Smith MA. Differences in adverse effect profiles of corticosteroids in palliative care patients. *Am J Hosp Palliat Med* 2019; 36:158-168.
11. Weissman DE, Dufer D, Vogel V, Abeloff MD. Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patients. *J Neurooncol* 1987; 5:125-128.
12. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991;114:735-740.
13. Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration. *Palliat Med* 1994;8:313-319.
14. Messer J, Reitman D, Sacks HS, Smith H, Chalmers TC. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-24.
15. Spiro HM. Is the steroid ulcer a myth? *N Engl J Med* 1983;309:45-47.
16. Milgrom H, Bender BG. Psychologic side effects of therapy with corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:471-473.
17. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest* 1989;7:479-491.
18. Breitbart W, Stiefel F, Kornblith AB, Pannullo. Neuropsychiatric disturbances in cancer patients with epidural spinal cord compression receiving high dose corticosteroids: a prospective comparison study. *Psychooncol* 1993;2:233-245
19. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990;112:352-364.
20. Gallagher CG. Respiratory steroid myopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:4-6.
21. Greenberg HS, Kim JH, Posner JB. Epidural spinal cord compression from metastatic tumor: results with a new treatment protocol. *Ann Neurol* 1980;8:361-366.

-
22. Loblaw DA, Laperriere NJ. Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *J Clin Oncol* 1998;16:1613-1624.
 23. Byrne TN. Spinal cord compression from epidural metastases. *N Engl J Med* 1992;327:614-619.
 24. Demoly P, Chung KF. Pharmacology of corticosteroids. *Respir Med* 1998;92:385-394.
 25. Byyny RL. Withdrawal from glucocorticoid therapy. *N Eng J Med* 1976;295:30-32.
 26. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980;68:224-230.
 27. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr* 2008;75:1039-1044.
 28. Khalili F, Burt MG. Practical guidance for stopping glucocorticoids. *Aust Prescr*. 2025 Aug;48(4):116-121. doi: 10.18773/austprescr.2025.037.
 29. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, Husebye ES, Karavitaki N, Prete A, Vaidya A, Yedinak C, Dekkers OM. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: Diagnosis and Therapy of Glucocorticoid-induced Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jun 17;109(7):1657-1683. doi: 10.1210/clinem/dgae250.
 30. Hsieh CH, Shen D, Cho YT, Tang CH, Chu CY, Chan TC. Association Between Topical Corticosteroids and Risk of Upper Gastrointestinal Complications. *Mayo Clin Proc*. 2025 Oct;100(10):1848-1850. doi: 10.1016/j.mayocp.2025.07.002.
 31. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Jan;54(1):1-15; quiz 16-8. doi: 10.1016/j.jaad.2005.01.010.

32. Hsieh BJ, Shen D, Chan TC, Cho YT, Tang CH, Chu CY. Higher cumulative dose of topical corticosteroids is associated with osteoporosis and major osteoporotic fracture: A nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2024 Jul;38(7):1347-1356. doi: 10.1111/jdv.19697.
33. Khine A, Najar A, Patzek S. When supplements turn dangerous: glucocorticoid-induced adrenal insufficiency from hidden steroids. *AIM Clinical Cases*. 2025;4:e241203. doi:10.7326/aimcc.2024.1203