

Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em indivíduos normais antes e após suspensão do tratamento com glicocorticóide sintético*



FERNANDO PRESTES CESAR¹, WALTER WILHELM LUTHOLD¹, BERNARDO LÉO WAJCHENBERG², HELENA OKADA³

INTRODUÇÃO

Para padronizarmos as respostas dos níveis de cortisol (F) plasmático aos vários testes de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) em indivíduos normais, foram estudados o ritmo circadiano e a resposta aos testes de hipoglicemia insulínica, ao estímulo com lisina-vasopressina e com ACTH. Um estudo comparativo foi feito nestes mesmos indivíduos 29 a 46 dias após a suspensão de um glicocorticóide sintético (prednisona ou deflazacort), usado por 16 a 24 dias consecutivos em doses farmacologicamente equipotentes⁽¹⁰⁻¹²⁾, para verificar possíveis anomalias residuais neste eixo após a retirada do esteróide.

Para avaliar o ritmo circadiano (RC), os níveis de F plasmático foram determinados em diversas horas do dia, assim determinando o controle hipotalâmico das variações do F plasmático durante o mesmo período^(5, 8).

O teste de tolerância à insulina (ITT) foi realizado para se avaliar a função do eixo HHA através do estímulo hipoglicêmico para liberação do ACTH por via serotoninérgica supra-hipofisária^(4, 8). Como para a interpretação desta prova dependemos, em última

instância, da secreção de F adrenal, realizamos também, em 10 pacientes, o teste de estímulo clássico com ACTH sintético (B¹⁻²⁴ ACTH) em dose farmacológica (250µg/IV)^(6, 8).

O teste da lisina-vasopressina (LVP) foi empregado para avaliar a reserva de ACTH hipofisário, considerando que as doses farmacológicas de LVP induzem a liberação de ACTH pela hipófi-

se^(2, 8, 9). A suspensão dos GCs) são comparáveis, podemos considerá-los como um único grupo de 12 pacientes.

O teste de tolerância à insulina foi realizado administrando-se insulina regular porcina monocomponente (Actrapid — “Novo”) na dose de 0,1U/kg/IV, com coletas de sangue nos tempos -30 e 0 (basal) e 5, 10, 15, 20, 30, 35, 45, 60, 90 e 120min. após injeção de insulina, para determinação dos níveis de glicose e cortisol plasmáticos.

Para avaliação do ritmo circadiano de F as amostras de sangue foram coletadas às 8, 16, 24 e 8h da manhã seguinte para determinação do F plasmático, mantendo-se o indivíduo em repouso pelo menos duas horas antes de cada coleta.

O teste da lisina-vasopressina foi feito colhendo sangue -30min., imediatamente antes (zero) e 30 e 60min. após a injeção IM de 10 UP de LVP para determinação de F plasmático.

No estímulo com ACTH amostras de sangue foram colhidas -30min., imediatamente antes (zero) e 30 e 60 min. após injeção IV de 250µg de ACTH B¹⁻²⁴ (cortrosina), para dosagem do F plasmático. Esta prova foi realizada somente em 10 dos indivíduos, em ambos os grupos, antes do uso do GC.

As alterações do F plasmático, seguindo todas as provas de estímulo, foram analisadas pelos níveis antes do estímulo (basal) e no pico, ou seja, incremento máximo acima do basal (Δ) e a relação entre o incremento máximo e o valor basal como resposta percentual acima do basal, isto é, a resposta

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos 12 mulheres normais, sem história familiar de diabetes e sem qualquer medicação. A idade variou de 20 a 40 anos, com média +/- DP de 28 +/- 6,36 anos, peso de 58 +/- 5,77kg (variação de 47 a 66kg) e altura de 1,59 +/- 0,06m (variação de 1,51 a 1,68m). Em seis destas mulheres usamos prednisona (20mg/dia/VO) — Grupo A — e nas outras seis foram administrados deflazacort — derivado oxazolinico da prednisolona (24mg/dia/VO) — Grupo B — por 16 a 24 dias em ambos os grupos. Todos os testes foram realizados em cada paciente de maneira randomizada. Os testes eram realizados após um período de 10 a 12 horas de jejum, entre oito e nove horas da manhã e repouso no leito de pelo menos duas horas antes do início de cada prova. Cada indivíduo submeteu-se ao teste antes (controle I) e 29 a 46 dias após a suspensão (controle II) do glicocorticóide (GC). Como os resultados das provas nos controles II (após sus-

* Trabalho realizado na Unidade de Diabetes e Adrenal, Disciplina de Endocrinologia, Depto. Clínica Médica, Hosp. Clínicas, FMUSP e Inst. Pesq. Energéticas e Nucleares de SP (IPEN). Pesquisa realizada com o auxílio do Gruppo Lepetit Spa (Milão, Itália).

1. Professores Assistentes da Unidade de Diabetes e Adrenal.
2. Professor Adjunto de Clínica Médica. Chefe da Unidade de Diabetes e Adrenal.
3. Doutora em Fisiologia (IPEN).

Pedidos de separata: Dr. Fernando Prestes Cesar — Unidade de Diabetes e Adrenal, Hospital das Clínicas da FMUSP — Caixa Postal 8.091, São Paulo-SP.

relativa máxima. O cálculo da resposta relativa máxima ($\Delta/\text{basal} \times 100 = \Delta\%$) permitiu avaliação da resposta de F independente do(s) fator(es) que poderia(m) influenciar o nível basal.

A glicose plasmática foi determinada pelo método do ferrocianeto, no *auto-analyser*⁽³⁾. O F plasmático foi medido por RIE específico⁽⁷⁾. O antissor usado foi fornecido pela Miles-Yeda Ltda. (Rehovot, Israel) e preparado contra o cortisol 21-hemisuccinil-tireoglobulina, tendo um alto grau de especificidade ao F, apresentando reação cruzada significativa apenas com 11-desoxicortisol (10%).

Para análise dos resultados, a média dos valores de -30 e de zero min. foi considerada como os "níveis basais". Todos os dados foram expressos com a média +/- desvio padrão de média (DP). A significância da diferença entre as médias dos grupos foi determinada usando-se o teste de t pareado e não-pareado de Student⁽¹⁾, sendo o nível crítico de significância estabelecido em 5% e a análise de variância foi realizada para as comparações no ritmo circadiano de cortisol.

RESULTADOS

Ritmo circadiano de cortisol

Para a interpretação do ritmo circadiano de cortisol, os dados foram analisados pela análise de variância (ANOVA) com dois critérios de classificação, tempo e tratamento.

No grupo A, a avaliação dos controles I e II mostrou diferença significativa da média dos valores de cortisol entre os tempos de coleta ($F = 43,58$; $p < 0,001$), indicando a presença de um ritmo circadiano de cortisol. Entretanto, não se observaram diferenças entre os dois grupos-controles ($F = 0,6$; $p > 0,05$). Do mesmo modo, no grupo B se observou diferença entre as médias de cortisol plasmático nos horários de coleta nos dois controles ($F = 39,63$; $p < 0,001$), indicando a presença de um ritmo circadiano de F e como no grupo A, não havendo diferença significativa entre os dois controles ($F = 0,38$; $p > 0,05$).

Finalmente, não se observaram diferenças significativas entre os controles dos estudos A e B.

Teste de tolerância à insulina

No estudo inicial (tabela 2 e fig. 2) o valor basal da glicose plasmática (GP) foi de $95 \pm 7,23$ mg/dl. O nadir da glicemia, após a injeção de insulina, ocorreu aos 20min., com um valor de $35 \pm 8,36$ mg/dl, retornando aos níveis basais no tempo 120min. ($90 \pm 14,98$ mg/dl). O valor de F basal foi de

| Ritmo circadiano de cortisol em 12 controles normais | | | | | | | | | |
|--|--|------|------|-------|--|------|------|-------|--|
| Antes do glicocorticóide | | | | | Após suspensão do glicocorticóide | | | | |
| Horas | 8 | 16 | 24 | 8 | 8 | 16 | 24 | 8 | |
| Paciente n° | Cortisol plasmático ($\mu\text{g/dl}$) | | | | Cortisol plasmático ($\mu\text{g/dl}$) | | | | |
| 1 | 10,17 | 4,55 | 1,10 | 8,95 | 10,14 | 5,30 | 5,03 | 10,66 | |
| 2 | 7,09 | 3,96 | 1,68 | 6,35 | 7,49 | 5,66 | 2,84 | 7,26 | |
| 3 | 9,02 | 4,43 | 1,92 | 9,90 | 8,06 | 2,41 | 1,46 | 11,48 | |
| 4 | 6,52 | 2,60 | 1,71 | 6,70 | 5,24 | 2,30 | 1,33 | 7,76 | |
| 5 | 10,10 | 8,20 | 1,80 | 13,10 | 8,90 | 3,40 | 1,42 | 7,30 | |
| 6 | 7,93 | 4,26 | 1,50 | 7,33 | 7,62 | 4,42 | 3,17 | 8,56 | |
| 7 | 10,44 | 6,80 | 3,76 | 10,47 | 7,87 | 5,67 | 2,00 | 8,82 | |
| 8 | 12,21 | 4,41 | 1,56 | 8,81 | 9,59 | 3,36 | 0,45 | 7,90 | |
| 9 | 10,87 | 7,33 | 4,20 | 10,06 | 10,76 | 6,03 | 1,16 | 9,09 | |
| 10 | 8,60 | 3,70 | 1,10 | 6,80 | 8,90 | 3,40 | 1,42 | 7,30 | |
| 11 | 17,80 | 8,60 | 2,90 | 15,60 | 12,30 | 9,00 | 3,20 | 15,30 | |
| 12 | 12,28 | 6,37 | 2,59 | 10,96 | 9,02 | 6,02 | 2,21 | 10,47 | |
| Média | 10,25 | 5,43 | 2,15 | 9,59 | 8,82 | 4,74 | 2,14 | 9,32 | |
| DP | 2,99 | 1,94 | 1,01 | 2,77 | 1,80 | 1,91 | 1,24 | 2,36 | |
| t | 2,80* | 1,43 | 0,02 | 0,43 | | | | | |
| Antes vs após GC | | | | | | | | | |

* $p < 0,05$

$9,49 \pm 2,10 \mu\text{g/dl}$, caindo progressivamente até os 15min., quando passou a se elevar, atingindo o acme de $17,48 \pm 5,09 \mu\text{g/dl}$ aos 90min. com um Δ de $9,16 \pm 4,29 \mu\text{g/dl}$ e $\Delta\%$ de $100\% \pm 49,07\%$, permanecendo ainda elevado aos 120 min.

Após a suspensão do tratamento com GC por 35 ± 6 dias o valor basal da GP foi de $90 \pm 12,28$ mg/dl. O nadir da glicemia ocorreu aos 25min., com um valor de $38 \pm 11,89$ mg/dl, retornando aos níveis basais no tempo 120 min. ($88 \pm 9,80$ mg/dl). Os valores da glicemia não foram estatisticamente diferentes dos registrados no estudo inicial, com exceção do tempo 20min., quando a glicemia, após o período de suspensão do GC ($44 \pm 11,61$ mg/dl), foi significativamente maior ($p > 0,05$) do que no estudo inicial ($35 \pm 8,36$ mg/dl). A resposta do F plasmático foi similar à observada no controle I, ou seja, queda até os 15 min. e a seguir elevação progressiva atingindo o pico aos 90min., com $18,50 \pm 6,57 \mu\text{g/dl}$, com um Δ de

$10,72 \pm 5,11 \mu\text{g/dl}$, significativamente maior do que no estudo inicial. Por outro lado, o $\Delta\%$ de $115\% \pm 56,28\%$ não foi estatisticamente diferente nos dois estudos.

Teste da lisina-vasopressina

No estudo inicial (controle I) o nível basal de F foi de $10,29 \pm 3,38 \mu\text{g/dl}$, após a injeção IM de LVP, atingindo aos 30 e 60min. os valores de $20,76 \pm 7,13 \mu\text{g/dl}$ e $21,93 \pm 7,90 \mu\text{g/dl}$ respectivamente, com um Δ de $12,62 \pm 4,68 \mu\text{g/dl}$ e um $\Delta\%$ de $12\% \pm 56,49\%$ (tabela 3 e fig. 1).

Após a suspensão do GC por 33 ± 5 dias, o valor basal de F foi de $10,10 \pm 2,96 \mu\text{g/dl}$, atingindo após o estímulo com LVP os níveis de $19,75 \pm 3,04 \mu\text{g/dl}$ e $19,96 \pm 4,74 \mu\text{g/dl}$ nos tempos 30 e 60min., respectivamente, com um Δ de $11,28 \pm 3,20 \mu\text{g/dl}$ e um $\Delta\%$ de $122 \pm 55,05\%$.

Os parâmetros analisados em ambos os estudos não foram significativamente diferentes.

TABELA 2

Teste de tolerância à insulina em 12 controles normais

| Antes do glicocorticoide | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------------------|-----------------|
| Minutos | basal | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 45 | 60 | 90 | 120 | basal | 5 | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 45 | 60 | 90 | 120 | Δ ($\mu\text{g/dl}$) | $\Delta\%$ % |
| Paciente | Glicemia plasmática (mg/dl) | | | | | | | | | | | | Cortisol plasmático ($\mu\text{g/dl}$) | | | | | | | | | | | | | |
| NS | 108 | 108 | 72 | 70 | 54 | 44 | 44 | 48 | 56 | 80 | 92 | 104 | 9,94 | 8,95 | 6,60 | 8,51 | 8,18 | 8,31 | 7,70 | 7,10 | 9,83 | 15,64 | 15,40 | 13,66 | 5,70 | 5,7 |
| PP | 100 | 100 | 76 | 66 | 40 | 36 | 40 | 52 | 68 | 82 | 94 | 100 | 3,47 | 5,71 | 5,28 | 4,74 | 4,90 | 3,82 | 6,59 | 6,74 | 10,37 | 12,69 | 13,58 | 10,93 | 7,11 | 109 |
| MS | 91 | 88 | 60 | 36 | 32 | 40 | 48 | 64 | 80 | 90 | 78 | 82 | 8,40 | 5,53 | 5,26 | 6,62 | 7,79 | 6,48 | 11,54 | 13,59 | 15,70 | 18,83 | 14,64 | 15,55 | 10,43 | 194 |
| MPA | 94 | 82 | 42 | 34 | 30 | 40 | 56 | 66 | 70 | 74 | 100 | 114 | 6,95 | 6,92 | 6,66 | 5,02 | 6,69 | 5,64 | 10,60 | 15,95 | 13,28 | 15,49 | 18,26 | 15,68 | 11,31 | 162 |
| JM | 93 | 96 | 76 | 56 | 44 | 36 | 38 | 48 | 64 | 70 | 84 | 98 | 8,70 | 7,52 | 8,06 | 8,00 | 8,20 | 10,70 | 12,80 | 12,00 | 12,80 | 14,90 | 14,30 | 14,00 | 6,20 | 71 |
| JS | 93 | 93 | 58 | 47 | 38 | 42 | 49 | 59 | 69 | 81 | 90 | 101 | 7,50 | 6,42 | 6,32 | 6,10 | 6,90 | 6,66 | 10,38 | 12,07 | 13,04 | 15,48 | 15,20 | 14,04 | 7,98 | 106 |
| MP | 102 | 104 | 56 | 46 | 36 | 32 | 36 | 40 | 60 | 72 | 80 | 100 | 12,05 | 12,07 | 12,76 | 10,32 | 11,27 | 9,84 | 12,48 | 12,46 | 19,04 | 18,11 | 15,32 | 16,92 | 6,99 | 58 |
| AF | 91 | 90 | 66 | 40 | 32 | 46 | 52 | 68 | 60 | 88 | 86 | 86 | 9,86 | 8,29 | 9,25 | 8,84 | 8,97 | 10,22 | 11,53 | 12,12 | 13,76 | 15,16 | 12,33 | 9,66 | 5,03 | 53 |
| LN | 98 | 92 | 54 | 32 | 24 | 16 | 20 | 30 | 42 | 48 | 46 | 70 | 13,37 | 12,10 | 11,73 | 11,19 | 11,17 | 9,26 | 10,94 | 14,23 | 15,76 | 18,74 | 16,11 | 15,11 | 5,37 | 40 |
| CR | 81 | 80 | 62 | 46 | 26 | 16 | 26 | 28 | 30 | 36 | 58 | 62 | 9,65 | 8,10 | 8,70 | 7,20 | 8,10 | 8,56 | 10,50 | 13,50 | 21,70 | 19,50 | 29,00 | 27,50 | 19,35 | 200 |
| VM | 101 | 88 | 62 | 49 | 41 | 50 | 55 | 62 | 69 | 72 | 82 | 88 | 10,35 | 12,40 | 9,60 | 8,20 | 6,10 | 10,20 | 12,40 | 18,80 | 23,10 | 23,00 | 25,00 | 23,20 | 14,65 | 141 |
| MA | 91 | 91 | 61 | 44 | 31 | 31 | 38 | 45 | 50 | 65 | 75 | 83 | 10,81 | 10,22 | 9,82 | 8,86 | 8,59 | 9,55 | 11,34 | 14,67 | 18,58 | 19,10 | 20,61 | 18,87 | 9,80 | 90 |
| Média | 95 | 92 | 62 | 47 | 35 | 36 | 42 | 51 | 60 | 71 | 80 | 90 | 9,49 | 8,68 | 8,33 | 7,80 | 8,07 | 8,27 | 10,73 | 12,77 | 15,57 | 17,18 | 17,48 | 16,26 | 9,16 | 100 |
| DP | 7,23 | 8,29 | 9,67 | 11,87 | 8,36 | 10,74 | 11,14 | 13,53 | 13,76 | 15,81 | 15,26 | 14,98 | 2,10 | 2,32 | 2,42 | 1,97 | 1,86 | 2,16 | 1,87 | 3,35 | 4,25 | 2,83 | 5,09 | 4,98 | 4,29 | 49,07 |
| Após a suspensão do glicocorticoide | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NS | 110 | 100 | 90 | 80 | 64 | 54 | 44 | 42 | 64 | 76 | 78 | 90 | 8,43 | 7,67 | 7,72 | 6,54 | 7,59 | 8,09 | 7,25 | 8,30 | 9,28 | 8,41 | 14,22 | 6,11 | 5,79 | 68 |
| PP | 90 | 88 | 64 | 52 | 38 | 32 | 30 | 34 | 56 | 58 | 78 | 82 | 7,19 | 10,80 | 8,46 | 8,67 | 7,84 | 7,97 | 7,68 | 10,76 | 11,21 | 12,60 | 9,76 | 8,74 | 5,41 | 75 |
| MS | 89 | 86 | 72 | 54 | 48 | 42 | 46 | 52 | 70 | 72 | 70 | 84 | 8,37 | 6,92 | 6,74 | 5,54 | 7,21 | 8,24 | 10,34 | 13,05 | 19,33 | 19,86 | 16,80 | 12,89 | 11,49 | 137 |
| MPA | 81 | 70 | 50 | 40 | 40 | 50 | 54 | 56 | 50 | 60 | 74 | 86 | 6,88 | 5,30 | 4,92 | 4,35 | 4,80 | 5,03 | 8,02 | 11,93 | 12,16 | 16,18 | 21,25 | 21,03 | 14,37 | 208 |
| JM | 81 | 90 | 89 | 71 | 57 | 50 | 46 | 40 | 42 | 64 | 74 | 85 | 9,10 | 7,25 | 6,50 | 6,00 | 8,60 | 8,00 | 11,70 | 9,90 | 10,50 | 19,70 | 20,20 | 13,70 | 11,10 | 121 |
| JS | 94 | 89 | 84 | 68 | 56 | 48 | 45 | 45 | 58 | 66 | 76 | 86 | 10,02 | 9,81 | 7,39 | 6,63 | 6,87 | 7,09 | 10,02 | 11,03 | 14,00 | 18,58 | 20,75 | 15,87 | 10,73 | 107 |
| MP | 107 | 100 | 76 | 60 | 46 | 36 | 38 | 36 | 36 | 54 | 92 | 110 | 21,55 | 23,94 | 18,65 | 17,35 | 16,46 | 21,46 | 19,03 | 21,24 | 24,03 | 32,06 | 17,05 | 19,00 | 10,51 | 48 |
| AF | 77 | 58 | 44 | 28 | 22 | 20 | 26 | 30 | 38 | 44 | 68 | 70 | 7,64 | 6,87 | 6,67 | 7,02 | 6,81 | 6,20 | 7,21 | 10,35 | 13,05 | 13,69 | 12,92 | 15,02 | 7,38 | 96 |
| LN | 73 | 80 | 60 | 42 | 36 | 30 | 30 | 40 | 56 | 58 | 72 | 92 | 5,61 | 2,72 | 3,02 | 3,20 | 3,66 | 4,87 | 3,87 | 3,22 | 9,08 | 8,41 | 8,84 | 5,22 | 3,47 | 82 |
| CR | 106 | 98 | 74 | 56 | 48 | 46 | 47 | 50 | 65 | 83 | 87 | 98 | 9,80 | 8,00 | 10,00 | 9,30 | 9,90 | 9,00 | 11,20 | 16,40 | 24,60 | 22,60 | 29,50 | 20,70 | 20,90 | 213 |
| VM | 89 | 84 | 54 | 40 | 34 | 20 | 32 | 44 | 58 | 70 | 76 | 86 | 10,55 | 10,90 | 3,80 | 5,40 | 8,00 | 9,00 | 5,70 | 20,95 | 20,80 | 22,00 | 28,50 | 26,00 | 17,95 | 170 |
| MA | 89 | 88 | 63 | 47 | 38 | 29 | 33 | 40 | 51 | 61 | 80 | 96 | 12,05 | 10,54 | 8,95 | 9,30 | 10,52 | 9,96 | 10,20 | 13,51 | 18,49 | 20,97 | 22,08 | 20,64 | 9,63 | 76 |
| Média | 90 | 86 | 68 | 53 | 44 | 38 | 39 | 42 | 53 | 64 | 77 | 88 | 9,81 | 9,22 | 7,73 | 7,52 | 8,18 | 8,74 | 9,35 | 12,00 | 15,54 | 17,91 | 18,50 | 16,24 | 10,72 | 115 |
| DP | 13,39 | 12,24 | 15,08 | 14,94 | 11,61 | 11,89 | 8,86 | 7,54 | 10,72 | 10,46 | 6,81 | 9,30 | 4,20 | 5,22 | 3,99 | 3,63 | 3,22 | 4,29 | 3,83 | 5,07 | 5,64 | 6,63 | 6,57 | 7,70 | 5,11 | 59,28 |
| t | 1,40 | 2,07 | 1,53 | 1,76 | 2,90* | 0,48 | 0,68 | 1,97 | 1,20 | 1,21 | 0,65 | 0,34 | 0,28 | 0,37 | 0,53 | 0,25 | 0,12 | 0,38 | 1,30 | 0,11 | 0,04 | 0,39 | 0,95 | 0,01 | 2,53* | 1,90 |
| Antes vs após GC. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

* p < 0,05

Teste de estímulo com ACTH

O nível basal de F plasmático foi de $10,15 \pm 2,34 \mu\text{g/dl}$ (tabela 4). Após o estímulo com ACTH, o F atingiu aos 30 e 60min. os valores de $22,85 \pm 3,61 \mu\text{g/dl}$ e $24,93 \pm 2,58 \mu\text{g/dl}$ respectivamente, com um Δ de $15,21 \pm 1,88 \mu\text{g/dl}$ e um $\Delta\%$ de $156 \pm 42,66\%$. Esta prova não foi realizada após a suspensão do tratamento com GC.

Comparação entre os estímulos com ACTH, LVP e insulina (ITT)

A comparação entre as respostas dos dois testes de estímulo, LVP e ACTH, antes do uso do GC, avaliados através do Δ e do $\Delta\%$, mostrou que elas não foram significativamente diferentes.

$$\Delta: t_{\text{observado}} = 3,95;$$

$$\Delta\%: t_{\text{observado}} = 2,70; t_{0,05} = 2,20) \text{ e ACTH } (\Delta: t_{\text{observado}} = 4,40;$$

$$\Delta\%: t_{\text{observado}} = 2,83; t_{0,05} = 2,08), \text{ respectivamente. Entretanto, estas com-}$$

parações após a suspensão do GC não foram significativamente diferentes.

TABELA 3

Teste da lisina-vasopressina em 12 controles normais

| Antes do glicocorticóide | | | | Após a suspensão do glicocorticóide | | | | | | |
|--------------------------|-----------------------------|-------|-------|-------------------------------------|-------|-----------------------------|-------|-------|---------|-------|
| Minutos | 0 | 30 | 60 | | | | | | | |
| Paciente n.º | Cortisol plasmático (µg/dl) | | | Δ µg/dl | Δ% % | Cortisol plasmático (µg/dl) | | | Δ µg/dl | Δ% % |
| 1 | 9,04 | 17,81 | 12,72 | 8,77 | 97 | 11,55 | 19,41 | 20,31 | 8,76 | 75 |
| 2 | 7,21 | 17,87 | 18,50 | 11,29 | 156 | 6,66 | 12,75 | 12,10 | 6,09 | 91 |
| 3 | 9,76 | 20,22 | 23,55 | 13,58 | 139 | 11,56 | 25,51 | 23,56 | 13,59 | 120 |
| 4 | 7,17 | 17,70 | 13,18 | 10,53 | 146 | 8,11 | 18,20 | 20,94 | 12,83 | 158 |
| 5 | 12,30 | 19,50 | 18,70 | 7,20 | 58 | 9,66 | 18,30 | 21,00 | 11,34 | 117 |
| 6 | 9,75 | 18,81 | 18,49 | 9,06 | 93 | 9,77 | 20,67 | 21,83 | 12,06 | 123 |
| 7 | 11,17 | 21,89 | 20,64 | 10,72 | 96 | 15,26 | 20,06 | 21,72 | 6,46 | 42 |
| 8 | 8,54 | 16,26 | 18,69 | 10,15 | 118 | 8,22 | 18,62 | 12,64 | 10,04 | 126 |
| 9 | 10,86 | 12,97 | 22,25 | 11,39 | 104 | 8,32 | 19,20 | 15,42 | 10,89 | 130 |
| 10 | 6,45 | 19,20 | 24,90 | 18,45 | 286 | 6,23 | 23,00 | 18,30 | 16,77 | 269 |
| 11 | 19,05 | 40,60 | 42,30 | 23,25 | 122 | 13,75 | 20,20 | 28,80 | 15,05 | 128 |
| 12 | 12,22 | 27,23 | 29,28 | 17,06 | 139 | 11,75 | 21,09 | 22,94 | 11,19 | 95 |
| Média | 10,29 | 20,76 | 21,93 | 12,62 | 129 | 10,10 | 19,75 | 19,96 | 11,28 | 122 |
| DP | 3,38 | 7,13 | 7,90 | 4,68 | 56,49 | 2,96 | 3,04 | 4,74 | 3,20 | 55,05 |
| t | 0,41 | 90,48 | 1,03 | 1,21 | 0,62 | | | | | |
| Antes vs após GC | | | | | | | | | | |

Δ = Incremento máximo acima do basal
 Δ% = Δ / basal x 100

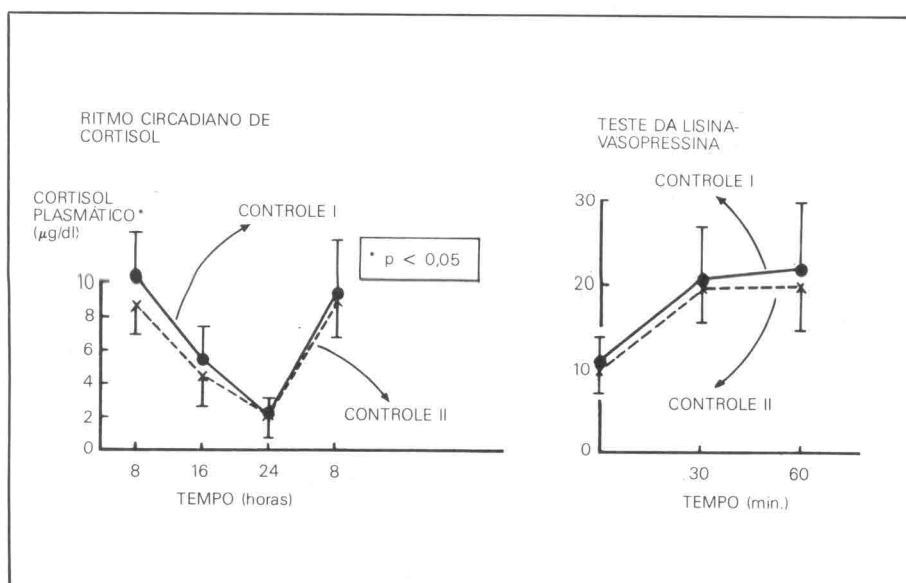


Fig. 1 — Níveis de cortisol plasmático durante o ritmo circadiano e após a injeção IM de 10 UP de LVP em 12 indivíduos normais antes do uso (controle I) e após a suspensão (controle II) do glicocorticóide (média ± DP).

DISCUSSÃO

O nosso estudo foi realizado para estabelecer os padrões de normalidade em condições basais dos testes dinâmicos de estímulo do eixo HHA em indivíduos normais do sexo feminino, para servir de referência na avaliação de pacientes suspeitos de alterações da secreção de cortisol. Outrossim, as provas foram repetidas após a suspensão do uso experimental, a médio prazo, de dois GC em doses farmacológicas equipotentes⁽¹²⁾, para verificar a recuperação da função do eixo HHA. Em todas as provas os valores basais foram similares. Além disso, a presença do ritmo nictemeral é outro indicativo de que a função hipofisária para liberação de ACTH, via CRF (fator de liberação de corticotrofina), está conservada. Entretanto, o valor basal normal de F não indica que a córtex adrenal esteja totalmente recuperada para aumen-

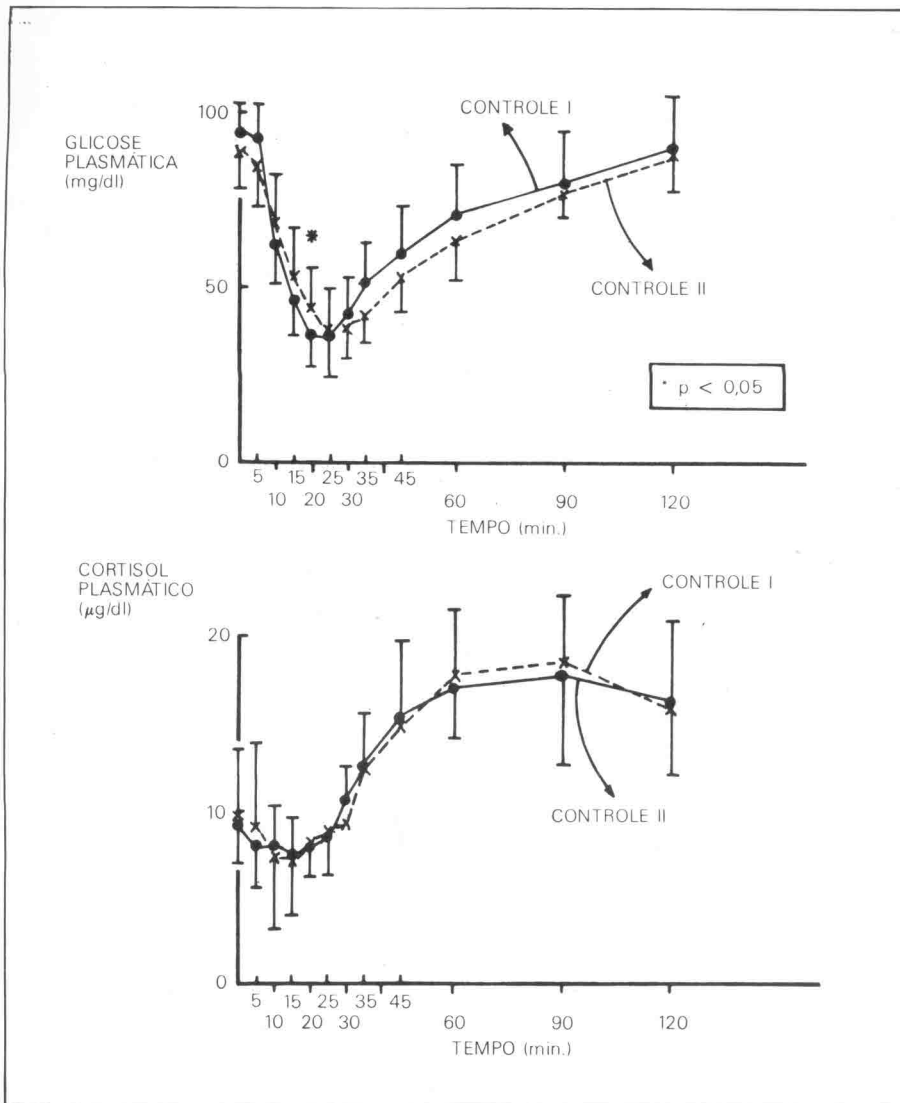


Fig. 2 — Níveis de glicose e cortisol plasmático após a injeção de 0,1U/kg/EV de insulina regular porcina monocomponente em 12 indivíduos normais antes do uso (controle I) e após a suspensão (controle II) do glicocorticoide (média \pm DP).

tar a secreção de F adequadamente em resposta ao *stress*. Este último pode ser avaliado pelas provas funcionais de estímulo do eixo HHA (ITT, LVP e ACTH), que foram realizadas nesta investigação.

Durante o ITT o nível de glicose plasmática atingiu o nadir entre 20 e 25min. retornando aos níveis basais no tempo 120min. nos 12 controles normais. A ativação do eixo HHA foi claramente indicada pela elevação do F plasmático, que atingiu um pico entre 45 e 90min. Após a suspensão do GC pelo período variável de 29 a 46 dias, as respostas glicêmicas e do F foram similares às observadas na prova controle. Do mesmo modo, após a injeção de LVP, os níveis máximos de F e os incrementos absolutos e percentuais foram similares antes e após o uso de GC.

Os níveis de F plasmático atingidos no ITT e no LVP, em nosso estudo, fo-

ram semelhantes aos descritos por outros^(2, 8, 9).

O retorno do ritmo circadiano e a resposta à hipoglicemia induzida pela insulina e ao LVP com um aumento normal dos níveis de F no plasma indicam que após a suspensão do GC houve completa recuperação da função do eixo HHA.

Como não houvesse diferença entre os valores basais, antes e após o uso de GC nas diversas provas de estímulo, pudemos comparar os valores de Δ além dos $\Delta\%$ entre as diversas provas. Assim, demonstramos não haver diferença entre estes parâmetros quando comparamos o LVP ao ACTH, porém, as respostas ao LVP e ao ACTH foram maiores do que as obtidas com hipoglicemia, insulínica, sugerindo que a liberação de ACTH pós-insulina é menor do que aquela obtida quer por ação do LVP na hipófise quer por efei-

TABELA 4

Teste de estímulo com ACTH IV em 10 controles normais

Antes do glicocorticoide

| Paciente n.º | Cortisol plasmático (µg/dl) | | | Δ µg/dl | $\Delta\%$ |
|--------------|-----------------------------|-------|-------|----------------|------------|
| | 0 | 30 | 60 | | |
| 1 | 7,30 | 19,40 | 24,10 | 16,80 | 230 |
| 2 | 8,62 | 24,29 | 22,19 | 15,64 | 181 |
| 3 | 11,19 | 23,27 | 26,36 | 15,17 | 135 |
| 4 | 8,22 | 18,24 | 21,90 | 13,68 | 166 |
| 5 | 14,25 | 28,00 | 25,70 | 13,75 | 96 |
| 6 | 10,37 | 23,05 | 25,80 | 15,43 | 148 |
| 7 | 11,65 | 25,00 | 28,40 | 16,75 | 143 |
| 8 | 9,10 | 17,41 | 20,71 | 11,61 | 127 |
| 9 | 8,35 | 22,40 | 26,60 | 18,25 | 218 |
| 10 | 12,40 | 27,50 | 27,50 | 15,10 | 121 |
| Média | 10,15 | 22,85 | 24,93 | 15,21 | 156 |
| DP | 2,34 | 3,61 | 2,58 | 1,88 | 42,66 |

to da corticotrofina exógena sobre o córtex. Dados preliminares obtidos pelos autores estão de acordo com esta sugestão. Entretanto, após a suspensão do uso de GC as duas provas, LVP e ITT, não mostraram diferenças através das medidas do F plasmático, sugerindo que ainda havia um certo grau de bloqueio hipofisário, determinando resposta corticotrófica similar, na presença de córtex adrenal responsiva.

RESUMO

Os autores estabelecem os limites de normalidade das provas de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (ritmo circadiano de cortisol e testes de estímulo com lisina-vasopressina, insulina e ACTH sintético) em indivíduos normais antes e após o emprego, a médio prazo (16-24 dias), de doses farmacológicas equipotentes de um glicocorticoide sintético (prednisona ou deflazacort). Demonstram que após a suspensão do glicocorticoide por 29 a 46 dias os resultados das provas são comparáveis aos obtidos antes do uso destes produtos.

SUMMARY

The AA. standardize the normal values of the tests for evaluation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: cortisol circadian rhythm and stimulation tests with insulin, lysine-vasopressin and synthetic ACTH in 12 normal subjects before and after stopping the use of pharmacologically equipotent doses of two synthetic glucocorticoids (prednisone and deflazacort) for 16-24 days. The AA. show that the results of tests before and after stopping the use of the two glucocorticoid for 29-46 days were comparable.

REFERÊNCIAS

1. DIXON, W.J. & MASSEY Jr. — *Introduction to statistical analysis*. 2nd ed., New York, Mc Graw-Hill, 1957.
2. GWINUP, G. — Studies on the mechanism of vasopressin-induced steroid secretion in man. *Metabolism*, 14:1282, 1965.
3. HOFFMAN, W.S. — Rapid photoelectric method for the determination of glucose in blood and urine. *J. Biol. Chem.*, 120:51, 1937.
4. KRIEGER, H.P. & KRIEGER, D. — Chemical stimulation of the brain: effect on adrenal corticoid release. *Am. J. Physiol.*, 28:1632, 1970.
5. KRIEGER, D.T. — Rhythms in CRF, ACTH and corticosteroids. In: Krieger, D.T. (ed.) — *Endocrine rhythms*. New York, Raven Press, 1979, p. 123.
6. KRUKAJA, S.C. & WILLIAMS, G.A. — Corticotrophin stimulation test: inverse correlation between basal serum cortisol and its response to corticotrophin. *Acta Endocrinol.*, 97:522, 1981.
7. OKADA, H.; MALERBI, D.A.C. & WAJCHENBERG, B.L. — Radioimmunoassay of plasma aldosterone and cortisol. *Arq. Brasil. Endocrinol. Metabol.*, 23:1238, 1979.
8. STREETEN, D.H.P.; ANDERSON Jr., G.H. *et al.* — Normal and abnormal function of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system in man. *Endocrine Reviews*, 5:371, 1984.
9. TOFT, H.; BUUS, S. & NIELSEN, E. — Vasopressin in the diagnostic evaluation of pituitary and hypothalamic function. *Acta Endocrinol.*, 67:393, 1971.
10. WAJCHENBERG, B.L.; CESAR, F.P. *et al.* — In: *Glucocorticoid effects and their biological consequences*. Plenum Publishing Corporation, 1984, p. 25.
11. WAJCHENBERG, B.L.; CESAR, F.P. *et al.* — I. Comparison of subacute effects of prednisone and deflazacort on carbohydrate metabolism in healthy subjects. *Arq. Brasil. Endocrinol. e Metabol.*, 1985, In press.
12. WAJCHENBERG, B.L.; CESAR, F.P. *et al.* — II. Comparison of the subacute effect of a new glucocorticoid deflazacort and prednisone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in normal subjects. *Brazilian J. Medical and Biol. Research.*, 1985, In press.