

Artigo de Revisão

Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides

S. FAIÇAL, M.H. UEHARA

Disciplina de Endocrinologia – Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

UNITERMOS: Corticosteróide. Eixo adrenocortical. Síndrome de Cushing. Síndrome de retirada.

KEY WORDS: Corticosteroid. Adrenal axis. Cushing syndrome. Withdrawal syndrome.

A indicação do corticosteróide na terapêutica da artrite reumatóide, por Philip Hench, em 1949, foi um dos marcos dentro da medicina. O glicocorticóide é assim denominado pelos seus conhecidos efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos; porém, este hormônio possui outras ações além desta que é a mais lembrada¹. Essas propriedades são mediadas por receptores intracelulares denominados receptor de glicocorticóide²; entretanto, algumas delas são mediadas por meio de receptores mineralocorticóides³. O modo pelo qual o glicocorticóide atinge seu receptor parece ser devido à provável difusão passiva por meio da membrana lipídica, não necessitando de transporte específico para tal².

A utilização prolongada dos corticosteróides leva à síndrome de Cushing iatrogênica, caracterizada pela desfiguração cosmética (*moon face*, giba dorsal, estrias), ganho de peso com acúmulo de gordura centripetamente, redução da tolerância a carboidratos, fragilidade vascular, pele fina, miopatia e fraqueza muscular, hipertensão arterial, osteoporose, maior suscetibilidade a infecções, alterações psiquiátricas, e outros. A maior diferença desta síndrome exógena, em relação ao hipercortisolismo endógeno, constitui na maior ação mineralocorticóide existente neste último, resultando em mais hipertensão arterial e, ocasionalmente, hipocalcemia e hirsutismo e/ou virilização, principalmente quando secundário a tumores adrenais. Além disso, alguns efeitos menos comuns, como a hipertensão intracraniana benigna, necrose avascular óssea e glaucoma, teriam maior relação com a síndrome de Cushing iatrogênica do que com o hipercortisolismo endógeno⁴.

Os efeitos colaterais de uma mesma dose de

corticosteróide são heterogêneos entre os indivíduos de uma população; os motivos para esta heterogeneidade são, provavelmente, a cinética ou as diferentes concentrações plasmáticas das proteínas carreadoras desses fármacos⁴. Essas diferenças podem ser observadas em alterações da depuração, como sua diminuição encontrada em hepatopatias, nefropatias, terapia estrogênica, uso de cetoconazol, alguns antiinflamatórios e em idosos, ou sua aceleração secundária ao uso de fenitoína, fenobarbital e rifampicina^{5,6}.

Variados esquemas terapêuticos têm sido propostos com o intuito de minimizar os efeitos deletérios advindos de seu uso crônico, dos quais o mais efetivo é seu emprego em dias alternados, que, praticamente, não influi sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e a velocidade de crescimento das crianças. No entanto, a incidência de osteoporose não é reduzida, apesar dessas tentativas^{5,7,8}. Cabe realçar que a diferença observada entre os esquemas está na dependência de fatores como dose, horário, tipo da droga e tempo de uso dos corticóides.

EFEITOS NO METABOLISMO INTERMEDIÁRIO

O metabolismo intermediário é influenciado globalmente pelos glicocorticóides, não apenas sobre os glicídios, como sugere seu nome, mas também sobre protídios e lipídios.

A alteração mais comum no metabolismo dos hidratos de carbono devido ao excesso de glicocorticóides é tendência à diminuição da tolerância, podendo levar, em alguns casos, à hiperglicemia de jejum. A intensidade desse distúrbio dependerá da reserva pancreática de cada indivíduo e é conseqüente ao aumento da gliconeogênese hepática, que resulta: 1) da maior atividade de sua cascata enzimática; 2) em maior afluxo de substratos periféricos; e 3) da habilidade de outros hormônios em estimular esse processo¹⁰. Os mecanismos citados anteriormente são justificados em termos fisiopatológicos, respectivamente, por: aumento da atividade das enzimas fosfoenolpiruvato carboxiquina-

se e, possivelmente, glicose-6-fosfatase; incremento do fluxo de aminoácidos (principalmente alanina), de glicerol e de lactato advindos do tecido periférico, dentre eles o adiposo e o muscular; e uma sensibilização hepática aos efeitos do glucagon e catecolaminas^{9,10}.

A resistência insulínica, presente nesses casos e que contribui para a intolerância aos hidratos de carbono, pode ser vislumbrada pela mensuração dos níveis de insulina basal e estimulada, levando, a longo prazo, à hiperplasia das células beta-pancreáticas¹¹.

A distribuição diferenciada da gordura em pacientes em uso crônico de corticosteróides é quase que constante. Os motivos pelos quais isso ocorre podem ser devidos à perda de tecido celular subcutâneo de modo dissociado, tendo como resultado uma redução em extremidades e um acúmulo centripetamente. Desse modo, a variabilidade dos tecidos em responder à ação de glicocorticóides (catabólica) e da insulina (anabólica) deve ser a causa da heterogeneidade da gordura corporal¹².

A alteração lipídica observada no hipercortisolismo baseia-se na elevação de lipoproteínas de baixa densidade (VLDL e LDL), tendo como consequência um incremento dos níveis séricos de colesterol e triglicérides; a base disso, provavelmente, é multifatorial, sendo as causas mais observadas a influência na síntese do VLDL, produção de ácidos graxos e atividade da lipase endotelial hepática¹³.

A síntese protéica corporal encontra-se reduzida em tomadores crônicos de corticosteróides, sendo documentada pelo balanço nitrogenado negativo observado nesses indivíduos. A influência sobre a síntese de proteínas está fundamentada na ação desses fármacos sobre a expressão do DNA e RNA celular. Quanto ao RNA, há aumento de sua síntese no fígado e inibição de sua produção em tecidos periféricos; em relação ao DNA, ocorre aumento de sua degradação em nível de tecidos periféricos^{9,14,15}.

EFEITOS NO BALANÇO HIDROELETROLÍTICO

1) Cálcio

O metabolismo do cálcio é alterado pela ação dos glicocorticóides em diferentes sítios, como intestino, rim e unidade de remodelação óssea.

A influência mais evidente em nível intestinal seria a diminuição da absorção desse íon; um dos mecanismos defendidos para esse efeito seria a inibição do transporte ativo transcelular, que pode ser explicada pela diminuição da síntese de proteínas ligadoras de cálcio, diminuição da produção de cálcio pela mitocôndria, estimulação da bomba Na-K-ATPase, e outros¹⁶. Entretanto, estudos em ca-

mundongos demonstraram uma correlação inversa entre dose do hormônio e metabolismo do cálcio pelo duodeno, isto é, baixas doses de glicocorticóides aumentam, enquanto altas doses reduzem a absorção do íon.

De modo semelhante, a corticoterapia influencia negativamente o metabolismo do cálcio em nível renal. Inicialmente, os glicocorticóides aumentam a excreção urinária de cálcio¹⁷, provavelmente, devido à redução da sua reabsorção tubular renal¹⁸. Essa ação se deve à maior carga filtrada de cálcio (devido ao aumento da reabsorção óssea ou ao efeito vasodilatador dos corticóides, levando ao aumento do fluxo renal sanguíneo e da taxa de filtração glomerular) ou a uma redução das proteínas ligadoras de cálcio, dependente de vitamina D, presentes nas células tubulares¹⁹. Esse efeito renal associado ao intestinal induzirá, conseqüentemente, ao hiperparatiroidismo secundário.

E, por último, em relação à unidade de remodelação óssea, tem-se demonstrado ação tanto na reabsorção quanto na formação. No que tange à primeira, estudos histomorfométricos sugerem um aumento da sua atividade conseqüente ao hiperparatiroidismo secundário²⁰ e, também, segundo alguns estudos em ratos, um efeito estimulante dos glicocorticóides sobre a função e a produção, transitória, dos osteoclastos^{21,22}; enquanto na segunda notou-se uma redução em torno de 30% da quantidade de osso reposto em cada ciclo (explicada pela diminuição da vida média dos osteoblastos ativos devido a ação inibitória dos corticóides na sua replicação e diferenciação)²³.

Além dos efeitos diretos exercidos pelos glicocorticóides na remodelação óssea, também se observa um efeito indireto, não menos importante, devido à sua ação no eixo hipotálamo-hipófise-adrenogonadal. Sabidamente, os hormônios sexuais são potentes reguladores de remodelação óssea. Assim, os glicocorticóides, por bloquearem, em nível hipofisário, a resposta do LH ao estímulo do LHRH e, também, do ACTH ao CRH, reduzirão a produção de estrógenos ou testosterona gonadal e andrógenos adrenais (de particular importância em mulheres menopausadas, tratadas com corticóide, quando os níveis estrogênicos dependem da conversão de androstenediona no tecido adiposo)^{24,25}. Além desse efeito central, em nível ovariano e testicular, observa-se inibição de produção de estrógeno ou testosterona pelas células da granulosa ou de Leydig, respectivamente²⁶.

2) Sódio e potássio

A excreção de sal e água encontra-se elevada quando do uso de glicocorticóides conseqüente aos

seus efeitos na produção do peptídeo atrial natriurético e no fluxo glomerular renal. Como exemplo disso, a dexametasona, um esteróide com ação predominantemente glicocorticóide em preferência à mineralocorticóide, produz intensa natriurese, contrastando com aqueles retentores de sal²⁷.

Em relação ao potássio, o que se observa é que em altas doses ocorre hipocalemia, que é resultado da ação mineralocorticóide e/ou de caliurese transitória decorrente do aumento do fluxo urinário. Apesar disso, as concentrações de potássio plasmático podem estar normais ou apenas levemente diminuídas por estarem contrabalançadas pelo aumento dos seus níveis circulantes provenientes do catabolismo protéico celular.

A alcalose metabólica, nos indivíduos tomando corticosteróides, resulta de elevada excreção ácida renal, com mínimas influências sobre o pH urinário, devido ao incremento da excreção de fosfatos, por bloqueio na reabsorção, e de amônia, por aumento de produção²⁸.

EFEITOS NA PRESSÃO ARTERIAL SANGUÍNEA

Hipertensão arterial desenvolve-se em 70-80% dos pacientes com síndrome de Cushing endógeno e em 15-20% em indivíduos em uso crônico de corticosteróides, e os mecanismos básicos para que isso ocorra são a retenção salina e o aumento da reatividade vascular. Em relação à hiperatividade vascular, contribui nesse sentido a ação na musculatura lisa vascular e das células endoteliais, o aumento da atividade de substâncias vasoativas, dentre as quais catecolaminas²⁹, e a supressão da síntese e/ou ação de vasodilatadores endógenos que, somados a ação direta em nível cardíaco, resultam em elevação dos níveis pressóricos. Embora controversa, a redução da síntese de prostaglandinas, potentes vasodilatadores e principal produto do ácido araquidônico em artérias e veias, que vem ao encontro com o achado de produção diminuída de prostaglandina urinária em pacientes em corticoterapia prolongada³⁰, favorece o predomínio das substâncias vasoconstritoras.

Além dos já citados, outro mecanismo envolvido na fisiopatologia da hipertensão arterial é o sistema renina-angiotensina-aldosterona. Nesse eixo, os corticosteróides atuam aumentando os níveis da renina 326 e dos substratos da renina 314 e, somados a isso, existe um incremento da atividade da enzima conversora responsável pela geração de angiotensina II³¹. Apesar disso, os níveis de renina são normais ou levemente elevados na terapia prolongada, e tais concentrações são inapropriadamente altas em face da hipertensão arterial vigen-

te, inferindo uma responsividade à terapêutica com inibidores da enzima de conversão de renina-angiotensina nesses indivíduos³⁰.

EFEITOS NAS RESPOSTAS IMUNOLÓGICA E INFLAMATÓRIA

A frequência e severidade das infecções elevam-se devido ao uso crônico de glicocorticóides decorrentes da supressão das respostas imunológica e inflamatória^{9,32}.

Em relação à supressão imunológica, não se sabe muito a respeito, mas sugere-se que o hipercortisolismo inibiria a resposta auto-imune contra antígenos produzidos por tecidos lesados³³; o achado de que corticóides suprimem reação de leucócitos autólogos sem afetar a reação alométrica é compatível com essa hipótese³².

Alterações da resposta inflamatória são decorrentes da inibição da produção e/ou atividade de agentes vasoativos, do movimento de leucócitos e da função de células imunocompetentes no local da inflamação, tais como macrófagos, linfócitos B e T, células polimorfonucleares e mononucleares e a liberação de prostaglandinas, interleucinas, cininas e proteases (por exemplo: ativador de plasminogênio).

A redução da síntese de prostaglandinas ocorre devido a ação da macrocortina ou lipoproteína, cujo nível está elevado pela corticoterapia e que tem função de inibir a fosfolipase A; outro efeito seria o bloqueio das ações da bradicinina, também reguladora da síntese de prostaglandinas; os esteróides ainda bloqueiam a produção de histamina e substâncias responsáveis pela anafilaxia, como os leucotrienos^{34,35}.

A administração de glicocorticóides em humanos causa linfocitopenia, monocitopenia e eosinopenia. As ações nos linfócitos e monócitos são máximas dentro de 4 a 6 horas após a administração, retornando à normalidade após 24 a 48 horas e persistindo com a administração contínua. Esses efeitos são devidos à redistribuição de células movimentando-se da circulação para dentro de compartimentos corporais (medula óssea, baço, linfonodos e ducto torácico)^{32,36}. Contrariamente, em relação aos neutrófilos, ocorre uma elevação da sua concentração, atingindo o pico em 4 a 6 horas, e tal fato é conseqüente à produção acelerada pela medula óssea, meia-vida aumentada e remarginalização reduzida^{9,32,35}.

No local do processo inflamatório ocorre redução dos níveis de leucócitos polimorfonucleares, macrófagos e linfócitos, notadamente por duas horas^{9,33}. Tais ações são devidas, em parte, ao fato de

que glicocorticóide inibe o fator ativador de plasminogênio, afetando o acúmulo dessas células no local da lesão, sendo este seu maior mecanismo de ação antiinflamatória^{32,35}.

EFEITOS NO SISTEMA REPRODUTOR

Neste sistema, os efeitos inibitórios são observados predominantemente com glicocorticóides em altas doses.

A diminuição da concentração plasmática de testosterona encontrada em pacientes masculinos resulta da inibição da produção de LH e a ações diretas nos testículos, além da potencialização do *feedback* negativo³⁷ exercido por esse andrógeno na produção das gonadotrofinas. Por outro lado, em pacientes femininos, ocorre supressão dos níveis plasmáticos de LH basal e após estímulo com LHRH, o que não ocorre com o FSH, dos níveis plasmáticos de estrógeno e progesterona, da ovulação e do início da puberdade; entretanto, paradoxalmente, nas células adiposas observa-se um aumento dos níveis da aromatase, induzindo conversão de andrógenos a estrógenos³⁸.

EFEITOS EM OUTROS SISTEMAS

1) *Gastrointestinal*

A corticoterapia prolongada induz a leve incremento da produção de ácido clorídrico pela mucosa gástrica; entretanto, não existe aumento na incidência de úlceras pépticas, de acordo com dados recentes, exceto naqueles indivíduos recebendo anti-inflamatórios não-esteróides concomitantemente³⁹.

2) *Oculares*

A pressão intra-ocular, em indivíduos suscetíveis, apresentará uma elevação decorrente, provavelmente, de alteração na drenagem trabecular do humor aquoso, particularmente naqueles com glaucoma de ângulo aberto^{9,40}. A longo prazo e em altas doses, pode ocorrer a ligação covalente dos esteróides às proteínas do cristalino, induzindo a formação de catarata^{40,41}.

3) *Sistema nervoso central*

A barreira hematocefálica tem sua permeabilidade modulada a outras substâncias pelos glicocorticóides, o que torna possível seu uso na terapia antiedema cerebral⁴².

Várias alterações do humor são descritas no hipercortisolismo, e, inicialmente, existe um bem-estar geral, em oposição ao observado na síndrome de Cushing endógena, na qual mais comumente os

pacientes se apresentam deprimidos. Em relação ao sono, existe tendência à redução da fase REM e incremento da fase II⁴³.

SÍNDROME DE RETIRADA

Duas situações são extremamente delicadas ao manusearmos os corticosteróides: seus efeitos colaterais e a chamada "síndrome de retirada", consistindo em sinais e sintomas decorrentes da diminuição ou retirada total do corticóide.

A introdução da corticoterapia implica, durante seu uso, na ocorrência dos efeitos colaterais acima descritos; entretanto, sua suspensão é, também, potencialmente danosa devido à possibilidade de dois eventos: a síndrome de retirada e a insuficiência adrenocortical secundária (supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal — HHA). A primeira, descrita por Amatruda⁴⁴, caracteriza-se por anorexia, letargia, náuseas, artralgias, fraqueza, perda de peso, descamação da pele e febre, sendo marcada pela integridade do eixo HHA, estabelecido por vários índices, além de se documentar a ausência de recrudescência da doença de base.

Os mecanismos pelos quais a síndrome de retirada ocorre ainda são desconhecidos; entretanto, duas hipóteses são possíveis: 1) variação da concentração sérica devido à mudança de altas para baixas doses de glicocorticóide, induzindo sintomatologia semelhante à insuficiência adrenal secundária; ou 2) relativo grau de resistência aos glicocorticóides cursando com *status* hipocortisolêmico.

A classificação em quatro subtipos, para síndrome de retirada, foi proposta por Dixon⁴⁵, sendo caracterizadas, respectivamente, como:

Tipo I — evidências clínicas, bioquímicas e hormonais da supressão do eixo HHA, demonstradas de maneira rigorosa;

Tipo II — recrudescência dos sintomas da doença de base pela qual a corticoterapia foi instalada, com normal resposta do eixo HHA;

Tipo III — presença dos sintomas característicos da síndrome, porém com resposta normal do eixo HHA e sem recrudescência da doença de base e cujos sintomas melhoram com o retorno da administração do glicocorticóide acima da dose fisiológica (25mg de cortisona ou equivalente). Esse tipo pode ser definido como dependência, seja esta física ou psicológica;

Tipo IV — presença de demonstrada insuficiência do eixo HHA, porém sem sintomas da síndrome ou da doença de base.

Desse modo, a situação do paciente no momento da retirada do corticosteróide será extremamente variável, dependendo do esquema e da duração da terapia medicamentosa.

RECUPERAÇÃO DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-ADRENAL

A supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em pacientes em corticoterapia é bem estabelecida; anormalidades nos níveis basais de cortisol sérico e em resposta ao estímulo com ACTH exógeno⁴⁶ ou ao *stress*, como a hipoglicemia, já têm sido demonstradas. Melby⁴⁷ já dizia: "supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é um dos mais prevalentes e potencialmente danosos riscos induzidos pela corticoterapia". Entretanto, correlação entre parâmetros clínicos e hormonais da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal não tem sido demonstrada regularmente, enquanto que a administração de glicocorticóides por longo período mostra uma variação importante em suprimir a resposta do eixo HHA⁴⁸. Assim, essa variabilidade entre pacientes, no que diz respeito à recuperação do eixo, após a suspensão do medicamento, é dependente da dose e do tempo (vários estudos já documentaram esse fenômeno).

Livanou⁴⁹ demonstrou que a maioria dos pacientes que utilizavam 7,5 a 10mg/dia de prednisona ou equivalente possuía níveis normais de cortisol basal após um mês de suspensão da medicação; no entanto, a resposta do eixo ao *stress* (por exemplo, hipoglicemia induzida por insulina) só estaria recuperada totalmente após um ano de suspensão do hormônio; demonstrou, ainda, que pacientes recebendo menos de 7,5mg/dia de prednisona ou equivalente tinham níveis de cortisol basal e recuperação do eixo ao *stress* mais rápido que os que recebiam mais de 10mg/dia, principalmente naqueles em uso inferior a 18 meses.

Outros estudos em pacientes fazendo uso de 50 a 60mg/dia de prednisona por cinco dias⁵⁰ ou 40mg/dia por 21 dias⁵¹ demonstraram uma transitória supressão do eixo HHA, com recuperação total em 5 a 10 dias após a interrupção da droga.

Graber⁵² avaliou, prospectivamente, a recuperação do eixo HHA em tomadores crônicos e demonstrou que: um mês após suspensão do corticóide, os níveis séricos de cortisol basal e pós-estímulo com ACTH exógeno eram subnormais, assim como os níveis de ACTH endógeno; após 2 a 5 meses, os níveis de ACTH eram normais ou até elevados, com níveis de cortisol basal e pós-estímulo com ACTH exógeno permanecendo abaixo dos valores normais; após 6 a 9 meses, o nível de cortisol basal era normal, enquanto que a resposta ao ACTH exógeno ainda permanecia subnormal; após 9 meses, tanto os níveis basal e pós-estímulo com ACTH eram normais.

Os pacientes tomando glicocorticóide em dias

alternados ou em dose única têm níveis suprimidos de cortisol basal, porém possuem resposta normal ou quase normal ao *stress*.

Portanto, os corticosteróides, amplamente utilizados por médicos generalistas e de diferentes especialidades, são drogas com alto potencial de morbi-mortalidade, desde que não adequadamente manuseados. Por isso, sempre ao introduzir esses medicamentos, devemos ter em mente os seguintes princípios: utilizá-los o menor tempo possível, existência de outra alternativa terapêutica menos deletéria, associação com outra droga que diminua as doses necessárias dos corticosteróides, o esquema em dias alternados é viável como opção e, por último, prevenir efeitos colaterais se o indivíduo já é suscetível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaunt R. History of adrenal cortex. In Greep RO, Astwood EB. *Handbook of physiology: Endocrinology*. Washington, DC, American Physiological Society, 1975, section 7, vol 6, p 1.
2. Baxter JD, Tyrrel JB. The adrenal cortex. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE et al. *Endocrinology and metabolism*. New York, McGraw-Hill Book, 1988; 511-650.
3. Funder JW, Pearce PT, Smith R et al. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science* 1988; 242: 583-5.
4. Tyrrel JB, Baxter JD. Glucocorticoid therapy. In Felig P, Baxter JD, Broadus AE et al. *Endocrinology and Metabolism*. New York, McGraw-Hill Book, 1988; 788-817.
5. Tsay SY, Carlstedt-Duke J, Weigel NL et al. Molecular interactions of steroid hormone receptor with its enhancer element: evidence for receptor dimer formation. *Cell* 1988; 55: 361-9.
6. Gustavson LE, Benet LZ. Pharmacokinetics of natural and synthetic glucocorticoids. In Anderson DC, Winter JSD. *The adrenal cortex*. Stoneham, Mass, Butterworth Publishers, 1985; 235-79.
7. Ellis EF. Corticosteroid regimens in pediatric practice. *Hosp Pract* 1984; 19:143-51.
8. 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; 61: 22-7.
9. Baxter JD. Glucocorticoid hormone action. In Gill GN. *Pharmacology of adrenal cortical hormones*. Oxford, Pergamon, 1979; 67.
10. Exton JH. Regulation of gluconeogenesis by glucocorticoids. In Baxter JD, Rousseau GG. *Glucocorticoid hormone action*. New York, Springer-Verlag, 1979; 535.
11. Lenzen S, Bailey CJ. Thyroid hormones, gonadal and adrenocortical steroids and the function of the islets of Langerhans. *Endocrinol Rev* 1984; 5: 411.
12. Fain JN. Inhibition of glucose transport in fat cells and activation of lipolysis by glucocorticoids. In Baxter JD, Rousseau GG. *Glucocorticoid hormone action*. New York, Springer-Verlag, 1979; 7.
13. Taskinen M-R, Nikkila EA, Pelkonen R, Sane T. Plasma lipoproteins, lipolytic enzymes, and very low density lipoprotein triglyceride turnover in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 619.

14. Baxter JD. Mechanisms of glucocorticoid inhibition of growth. *Kidney Int* 1978; 14: 330.
15. Loeb JN. Corticosteroids and growth. *N Engl J Med* 1976; 295: 547.
16. Lukert BP, Raisz LR. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-64.
17. Hahn TJ, Halstead LR, Strates B, Imbimbo B, Baram DT. Comparison of subacute effects of oxazacort and prednisolone on mineral metabolism in man. *Calcif Tissue Int* 1980; 30: 109-15.
18. Reid IR, Ibbertson HK. Evidence for decreased tubular reabsorption of calcium in glucocorticoid treated asthmatics. *Hormone Res* 1987; 27: 200-4.
19. Delorme AC, Danan JL, Mathieu H. Biochemical evidence for the presence of two vitamin D dependent calcium-binding proteins in mouse kidney. *Biochem Chem* 1993; 258: 1.878-84.
20. Meunier PJ, Bressot C. Endocrine influences on bone cells and bone remodeling evaluated by clinical histomorphometry. In Parsons JA (ed). *Endocrinology of calcium metabolism*. New York, Raven Press, 1982; 445-65.
21. Reid IR, Katz JM, Ibbertson HK, Gray DH. The effects of hydrocortisone, parathyroid hormone, and the bisphosphonate, APD, on bone resorption in neonatal mouse calvaria. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 38-43.
22. Gronowicz G, McCarthy MB, Woodiel F, Raisz LG. Effects of corticosterone and parathyroid hormone on formation and resorption in cultured fetal rat parietal bones [Abstract] *Am Soc Bone Min Res* 1988; 3(suppl 1): 5.114.
23. Dempster DW, Arlot MA, Meunier PJ. Mean wall thickness and formation periods of trabecular bone packets in corticosteroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1983; 35: 410-7.
24. Sarakura M, Takebe K, Nakagowa S. Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 774-9.
25. Crilly RG, Cawood M, Marshall DH, Nordin BEC. Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid treated post menopausal women. *JR Soc Med* 1978; 71: 733-6.
26. Hsueh AJ, Erickson GF. Glucocorticoid inhibition of FSH induced oestrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids* 1978; 32: 639-48.
27. Gardner DG, Hane S, Trachewsky D, Schenk D, Baxter JD. Atrial natriuretic peptide mRNA is regulated by glucocorticoids *in vivo*. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 139: 1.047.
28. Freiberg JM, Kinsella J, Sacktor B. Glucocorticoids increase the Na-H exchange and decrease the Na gradient-dependent phosphate-uptake systems in renal brush border membrane vesicles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 4.932
29. Nichols NR, McNally M, Campbell JH, Funder JW. Overlapping but not identical protein synthetic domains in cardiovascular cells in response to glucocorticoid hormones. *Hypertension* 1984; 2: 663.
30. Saruta T, Suzuki H, Handa M *et al*. Multiple factors contribute to the pathogenesis of hypertension in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 52: 275.
31. Friedland J, Setton C, Silvestein E. Angiotensin converting enzyme induction by steroids in alveolar macrophages in culture. *Science* 1977; 197: 44.
32. Parillo JE, Fauci AS. Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1979; 19: 179.
33. Craddock CG. Corticosteroid-induced lymphopenia, immunosuppression and body defense. *Ann Intern Med* 1978; 88: 546.
34. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocrinol Rev* 1984; 5 :25.
35. Fahey JV, Guyre PM, Munck A. Mechanisms of anti-inflammatory actions of glucocorticoids. In Weissman G. *Advances in inflammatory research*, vol 2. New York, Raven, 1981; p 21.
36. Altman LC, Hill JS, Hairfield WM, Mullarkey MF. Effects of corticosteroids on eosinophil chemotaxis and adherence. *J Clin Invest* 1981; 67: 28.
37. Vreeburg JTM, de Greef WJ, Ooms MP, van Wouw P, Wever RFA. Effects of adrenocorticotropin and corticosterone on the negative feedback action of testosterone in the adult male rat. *Endocrinology* 1984; 115: 977.
38. Simpson ER, Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR. Estrogen formation in stromal cells of adipose tissue of women: induction by glucocorticosteroids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 5.690.
39. Messer J, Sacks HS. Association of adrenocorticosteroids therapy and ulcer disease. *N Engl J Med* 1983; 309; 21.
40. Polansky JR, Weinreb RM. Anti-inflammatory agents: steroids as anti-inflammatory agents. In Sears ML. *Handbook of experimental pharmacology*. New York, Springer-Verlag, vol 69, 1984; 459.
41. Manabe S, Bucala R, Cerami A. Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J Clin Invest* 1984; 74: 1.803.
42. Long JB, Holaday JW. Blood-brain barrier: endogenous modulation by adrenalcortical function. *Science* 1985; 27: 1.580.
43. Gilin JC, Jacobs LS, Fram DH, Snyder F. Acute effect of a glucocorticoid on normal human sleep. *Nature* 1972; 237: 398.
44. Amatruda Jr TT, Hurst MM, D'Esopo ND. Certain endocrine and metabolic facets of the steroid withdrawal syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:1.207.
45. Dixon RB, Christy NP. On the various forms of corticosteroid withdrawal syndrome. *Am J Med* 1980; 68: 224.
46. Faiçal S, Kater CE. Standardization and clinical applications of the rapid and prolonged ACTH stimulation tests in patients with primary and secondary adrenal insufficiency. *Rev Ass Med Brasil* 1991; 37: 1.321-8.
47. Melby JC. Systemic corticosteroid therapy: pharmacology and endocrinologic considerations. *Ann Intern Med* 1974; 81: 505.
48. Christy NP. The clinical significance of pituitary-adrenal suppression by exogenous corticosteroids. *J Chronic Dis* 1973; 26: 261.
49. Livanou T, Ferriman D, James VHT. Recovery of hypothalamo-pituitary-adrenal function after corticosteroid therapy. *Lancet* 1967; 2: 856-9.
50. Streck WF, Lockwood DH. Pituitary recovery following short-term suppression with corticosteroids. *Am J Med* 1979; 66: 910.
51. Webb J, Clarck TSH. Recovery of plasma corticotrophin and cortisol levels after a three-week course of prednisolone. *Thorax* 1981; 36: 22-4.
52. Graber AL, Ney RL, Nicholson WE *et al*. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25: 11-6