

Protocolo de diagnóstico e tratamento de insuficiência supra-renal aguda

Alves M¹, Souto SB¹, Neves C², Carvalho Braga D³, Medina JL⁴

¹Interna Complementar de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE

²Assistente de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE. Docente Livre da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Estudante de Doutoramento

³Assistente Graduado de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE

⁴Director do Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE. Professor Catedrático da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Marta Alves › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo › Hospital S. João › Alameda Hernâni Monteiro › 4200-415 Porto

E-mail: marta_de@portugalmail.pt

RESUMO

A insuficiência da glândula supra-renal é um distúrbio raro, associado mais frequentemente a doença primária da supra-renal, com particular destaque para a patologia auto-imune. O desenvolvimento agudo desta insuficiência glandular ocorre com o surgimento de sinais e sintomas inespecíficos, o que contribui para o atraso do seu diagnóstico, intervenção tardia e agravamento do prognóstico.

Com esta publicação pretende-se divulgar um protocolo actualizado que constitui uma proposta de actuação em caso de suspeita de crise addisoniana em doentes sem diagnóstico previamente conhecido, mas também naqueles com insuficiência supra-renal crónica.

PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência supra-renal; Crise addisoniana; Tratamento.

SUMMARY

Adrenal insufficiency is a rare disorder, usually linked to primary adrenal disease, particularly autoimmune adrenalitis. Acute development of this hormonal deficit occurs with development of inespecific signs and symptoms, which favors the late diagnosis and intervention with prognostic implications. With this publication we intend to spread an up-to-date protocol that constitutes an acting proposal in case of addisonian crisis in patients without a previously known diagnosis, but also in those with chronic adrenal insufficiency.

KEY-WORDS

Adrenal insufficiency; Adrenal crisis; Treatment.

INTRODUÇÃO

A insuficiência da glândula supra-renal é uma doença rara. Trata-se de um síndrome de deficiência hormonal causado por doença primária, mais frequentemente doença auto-imune, ou por uma variedade de distúrbios hipotálamo-hipofisários^{1,2}. As causas mais frequentes de insuficiência supra-renal primária

são a adrenalite auto-imune, as infecções (em particular a tuberculose) e as metástases supra-renais bilaterais³. A insuficiência supra-renal secundária ocorre por envolvimento da hipófise ou do hipotálamo por tumores, traumatismo, irradiação, entre outras causas (Tabela 1).

As doenças que causam insuficiência supra-renal primária geralmente destroem a totalidade do córtex supra-renal, precipitando

TABELA I – Etiologia da insuficiência supra-renal (SR)

Insuficiência SR primária

- Adrenalite auto-imune (isolada ou em contexto de síndrome poliglandular auto-imune)
- Infecção (tuberculose, HIV-1 e infecções oportunistas – fúngicas, herpes simplex, CMV) e resposta inflamatória sistémica
- Metástases bilaterais (pulmão, mama, linfomas)
- Pós-adrenalectomia*
- Deficiência enzimática da SR
- Hemorragia, necrose ou trombose causadas por sépsis (meningocócica ou pneumocócica), distúrbios da coagulação, síndrome antifosfolipídico ou uso de varfarina*
- Induzida por fármacos (varfarina e outros anticoagulantes, metopirona, cetoconazole, etomidato)
- Adrenoleucodistrofia e outros distúrbios congénitos
- Idiopática

Insuficiência SR secundária

- Tumor hipofisário ou hipotalâmico; doença metastática
- Irradiação hipofisária
- Síndrome da sela turca vazia
- Cirurgia hipofisária*
- Traumatismo cerebral ou hipofisário*
- Infecção, doença inflamatória, infiltrativa ou auto-imune hipofisária (ex. sarcoidose, hemocromatose, hipofisite)
- Necrose, hemorragia hipofisária (ex. apoplexia hipofisária, síndrome de Sheehan)*
- Suspensão aguda de tratamento prolongado com glicocorticóides*

*Causas de insuficiência SR com risco aumentado de apresentação como crise addisoniana. Adaptado de Bouillon²

uma deficiência combinada de glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios supra-renais; por vezes, associadamente ocorre deficiência medular supra-renal². Os sintomas são habitualmente mais proeminentes do que na insuficiência supra-renal secundária e podem iniciar-se de forma súbita, o que se designa de insuficiência supra-renal aguda ou crise addisoniana². A insuficiência supra-renal secundária, menos comum, associa-se mais frequentemente a défice de glicocorticóides, com preservação da função mineralocorticóide². Por este motivo, a crise addisoniana é rara nestes doentes. Ocorre quando há perda súbita da função hipofisária como acontece, por exemplo, na apoplexia hipofisária³.

Se a patologia subjacente ao desenvolvimento da insuficiência da supra-renal evoluir gradualmente ao longo do tempo, raramente se desenvolve a crise addisoniana. Ao invés, a destruição aguda da supra-renal ou da hipófise, ou a interrupção súbita da terapêutica com glucocorticóides, ao conduzir à insuficiência supra-renal aguda, podem colocar em risco a vida do próprio doente.

O diagnóstico de insuficiência supra-renal

primária faz-se habitualmente na 4^a década de vida, enquanto a forma secundária geralmente é encontrada na 6^a década. A prevalência é maior entre doentes do sexo feminino¹.

As manifestações clínicas da insuficiência supra-renal primária crónica (doença de Addison) são resultantes da deficiência combinada de glicocorticóides, mineralocorticóides e androgénios³. Na maioria dos casos, a apresentação clínica é lenta e insidiosa, sendo os sintomas inespecíficos e o diagnóstico geralmente tardio^{2,3}. Os doentes podem apresentar fadiga crónica, perda de peso, anorexia, artralguas, mialgias, hipotensão postural, sintomas gastrintestinais, como dor abdominal difusa, náuseas e vómitos, diarreia alternando com obstipação e sintomas psiquiátricos. Nas mulheres pode verificar-se uma diminuição da pilosidade axilar e púbica, perda da libido e amenorreia. Pode ainda observar-se hiperpigmentação sobretudo em zonas não expostas à luz solar, resultado do excesso de pró-opiomelanocortina (POMC) e hormona estimuladora dos melanócitos (MSH). Estão ainda presentes alterações electrolíticas, como hiponatremia, hipercalemia, hipercalcemia ou hipoglicemia^{2,3}.

Na insuficiência supra-renal secundária os sintomas são semelhantes e, apesar de a função mineralocorticóide se encontrar preservada, pode existir hiponatremia e hipovolemia por secreção inapropriada de vasopressina ou pelo défice de cortisol³. A hipotensão postural é menos frequente do que na insuficiência supra-renal primária, no entanto a hipoglicemia é mais comum. Na insuficiência supra-renal secundária não existe hiperpigmentação dado que a secreção de POMC não está aumentada³. Podem ainda existir manifestações clínicas associadas a tumor da hipófise ou do hipotálamo, assim como sinais e sintomas de deficiência de outras hormonas hipofisárias, cefaleias ou alterações visuais³.

A apresentação clínica da insuficiência supra-renal aguda resulta principalmente do défice mineralocorticóide, sendo dominada pela hipotensão ou choque hipotensivo. Este choque é principalmente causado pela depleção de sódio e de volume plasmático, mas o excesso de prostaglandinas (prostaciclina) e a diminuição da resposta à norepinefrina e angiotensina II pode agravar o colapso circulatório^{2,3}. No entanto, os doentes com crise addisoniana apresentam muitas vezes os sintomas de insuficiência supra-renal em geral³. Pode ainda ocorrer febre, geralmente causada por uma infecção e agravada pelo hipocortisolismo³. A combinação de dor abdominal difusa e febre pode imitar um quadro de abdómen agudo, sendo habitualmente fatal a exploração abdominal cirúrgica³.

A insuficiência supra-renal é uma doença rara, potencialmente fatal, que exige tratamento atempado. A inespecificidade da sintomatologia dificulta o diagnóstico, que muitas vezes é tardio. Assim, consideramos de grande utilidade a existência e divulgação de normas de reconhecimento e de intervenção precoces no âmbito desta emergência endócrina. Neste sentido elaborámos um protocolo de actuação para usar na suspeita de insuficiência supra-renal, quer em doentes com insuficiência supra-renal crónica, quer naqueles sem diagnóstico de insuficiência supra-renal previamente conhecido.

PROTOCOLO DE ACTUAÇÃO NA INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL AGUDA

Serviço de Endocrinologia – Hospital de S. João, EPE – 2007

1. Apresentação clínica da crise addisoniana

- Febre elevada
 - Taquicardia
 - Náuseas, vómitos
 - Cefaleias
 - Dor abdominal inespecífica, diarreia
 - Desidratação, hipovolemia
 - Hipotensão refractária à fluidoterapia e vasopressores, choque
 - Obnubilação, estado estuporoso ou coma
- Manifestações clínicas sugestivas de Insuficiência SR primária*
- Avidez por sal (“salt craving”)
 - Hiperpigmentação cutânea (pregas cutâneas, áreas de pressão, mamilos) e das mucosas
 - Vitiligo

Manifestações clínicas sugestivas de insuficiência SR secundária

- Palidez (sem anemia marcada)
- Estigmas de hipercortisolismo (corticoterapia prévia)
- Sintomas de hipopituitarismo (hipogonadismo, hipotiroidismo, atraso de crescimento)
- Sintomas compressivos (cefaleias, alterações visuais)
- Diabetes insípida

2. Estratégia de diagnóstico e tratamento na suspeita de crise addisoniana (sem doença conhecida)

- Avaliação laboratorial inicial como descrito no ponto 4.A.
- Infundir, rapidamente, por via endovenosa, 2 a 3 L de soro fisiológico (cloreto de sódio a 0,9%) ou soro glicosado a 5% em soro fisiológico (4 a 14 ml/Kg/h, de acordo com o estado de hidratação)

NB: Atender às comorbilidades e monitorizar sinais de sobrecarga de fluidos. Manter fluidoterapia endovenosa durante mais 24 a 48 h a um ritmo de perfusão mais lento (125 ml/h), equivalente a 3L de soros por dia

- Dependendo da gravidade clínica e da rapidez da disponibilidade do doseamento do cortisol, decidir entre iniciar tratamento com corticóides e/ou realizar prova de estimulação com tetracosactídeo (Synacthen®)
- Teste de estimulação com tetracosactídeo como descrito no ponto 4.B.
- Iniciar tratamento com glicocorticóides antes do conhecimento dos resultados analíticos
 - 4 mg de fosfato de dexametasona por via endovenosa ou 100 mg de hidrocortisona ev, a cada 6-8 horas, nas primeiras 24 horas
 - Em alternativa: preparar solução de 0,2 mg/ml de hidrocortisona, adicionando 100 mg de hidrocortisona a 500 ml de soro glicosado a 5%
 - Administrar bólus de 100 mg de hidrocortisona ev e iniciar perfusão da solução à velocidade de 21 a 42 ml/h (equivale a 100 a 200 mg a perfundir em 24 h)
- Reduzir, progressivamente, a corticoterapia parentérica ao longo de 72 h (1 a 3 dias) e, quando a alimentação por via oral for tolerada, alterar para terapêutica oral
 - Protelar a redução da dose se a doença precipitante se mantiver activa (*em doentes críticos, particularmente se o tratamento tiver de ser prolongado numa unidade de cuidados intensivos, a infusão contínua ev de hidrocortisona de 1 mg/h é suficiente para manter os níveis entre 20 a 40 µg/dl*)
 - Iniciar glicocorticóide *per os*, sobrepondo a primeira dose oral com a última endovenosa
 - 10 a 20 mg de hidrocortisona *per os* a cada 6 h e reduzir progressivamente para níveis de manutenção

Tratamento de manutenção

- Hidrocortisona, 15 a 25 mg/dia, 2 a 3 vezes/dia
- Dexametasona, 0,25 a 0,75 mg/dia, em toma única
- Prednisona, 2,5 a 7,5 mg/dia
(5 a 10 mg de hidrocortisona à tarde podem ser necessários nos doentes tratados com dexametasona ou prednisona)

Dose de manutenção: a menor dose necessária para o alívio sintomático e para a manutenção dos níveis de ACTH num valor inferior a 2 a 3 vezes o limite superior do normal.

- A suspensão da fluidoterapia e o início da ingestão alimentar (sem restrição salina) e da corticoterapia *per os* devem ser acompanhados pela instituição de 0,05 a 0,2 mg/dia de fludrocortisona, nos casos de insuficiência supra-renal primária (monitorizar TA, K⁺ e renina plasmática)
 - Ponderar fludrocortisona quando se usam doses de hidrocortisona inferiores a 50 a 60 mg/dia
- Diagnóstico e tratamento da causa precipitante
- Investigação etiológica da insuficiência supra-renal
- Todos os doentes devem ser portadores de um cartão de identificação do qual conste a denominação da patologia e as orientações básicas a seguir em caso de urgência, nomeadamente quando o doente está em coma, impossibilitado de comunicar.

3. Estratégia de diagnóstico e tratamento na crise addisoniana (em doente com insuficiência supra-renal crónica conhecida)

- Avaliação laboratorial inicial como descrito no ponto 4.A.
- Infundir, rapidamente, por via endovenosa, 2 a 3 L de soro fisiológico (0,9%) ou soro glicosado a 5% em soro fisiológico (4 a 14 ml/Kg/h, de acordo com o estado de hidratação)

Nota: Atender às comorbilidades e monitorizar sinais de sobrecarga de fluidos. Manter fluidoterapia endovenosa durante mais 24 a 48 h a um ritmo de perfusão mais lento (125 ml/h) equivalente a 3 L de soros por dia)

- Iniciar tratamento com glicocorticóides antes do conhecimento dos resultados analíticos
 - 100 mg de hidrocortisona ev, a cada 6-8 horas, nas primeiras 24 horas

- *Em alternativa:* preparar solução de 0,2 mg/ml de hidrocortisona, adicionando 100 mg de hidrocortisona a 500 ml de soro glicosado a 5%
 - administrar bolus de 100 mg de hidrocortisona ev e iniciar perfusão da solução à velocidade de 21 a 42 ml/h (equivale a 100 a 200 mg a perfundir em 24 h)
- Reduzir, progressivamente, a corticoterapia parentérica ao longo de 72 h (1 a 3 dias) e, quando a alimentação por via oral for tolerada, alterar para dose de manutenção oral
 - Protelar o desmame se a doença precipitante se mantiver activa (*em doentes críticos, particularmente se o tratamento tiver de ser prolongado numa unidade de cuidados, a infusão contínua ev de hidrocortisona de 1 mg/h é suficiente para manter os níveis entre 20 a 40 µg/dl*)
 - Iniciar glicocorticóide *per os*, sobrepondo a primeira dose oral com a última endovenosa
 - hidrocortisona 10 a 20 mg *per os* a cada 6 h e reduzir a dose para níveis de manutenção
 - A suspensão da fluidoterapia e o início da ingestão alimentar (sem restrição salina) e da corticoterapia *per os* devem ser acompanhados pela instituição de 0,05 a 0,2 mg/dia de fludrocortisona, nos casos de insuficiência supra-renal primária (monitorizar TA, K⁺ e renina plasmática)
 - Ponderar fludrocortisona quando se usam doses de hidrocortisona inferiores a 50 a 60 mg/dia
- Diagnóstico e tratamento da causa precipitante

4. Procedimentos diagnósticos na suspeita de crise addisoniana

A. Avaliação laboratorial inicial

- Na⁺, K⁺, HCO₃⁻
- Cortisol plasmático^a, ACTH^b
- Glicose
- Ureia, creatinina
- Hemograma
- Cálcio
- Renina e aldosterona
- Função hepática

Achados laboratoriais

- ↓Na⁺, ↑K⁺ (insuficiência SR primária)
- Acidose metabólica ligeira
- Hipoglicemia
- ↑ Ureia e creatinina séricas
- Anemia de doenças crónicas
- Linfocitose e eosinofilia
- Hipercalcemia
- ↑ Renina e ↓ aldosterona (insuficiência SR primária)

Notas: interpretação integrada dos níveis de cortisol e ACTH

^aCortisol plasmático (em qualquer hora do dia) >20 µg/dl (insuficiência supra-renal improvável):

– corticoterapia provavelmente não útil
Cortisol plasmático (6h00-8h00): 10 a 20 µg/dl (normal):

– teste de tetracosactídeo é útil
Cortisol plasmático <10 µg/dl (insuficiência SR provável):

– teste de tetracosactídeo é útil
Cortisol plasmático <3 µg/dl (altamente sugestivo de insuficiência supra-renal):
– considerar início de corticoterapia (se ainda não foi iniciada)

^bACTH **normal** (até 50 pg/ml) ou **baixo** (<10 pg/ml): insuficiência SR secundária
ACTH **elevado** (> 50 pg/ml): insuficiência SR primária

B. Teste de estimulação com tetracosactídeo (Synacthen®) (no doente ainda não medicado com hidrocortisona ou sob tratamento com dexametasona)

- administrar 250 µg de tetracosactídeo ev (ou im)
- doseamento do cortisol plasmático aos 0 e 30 minutos

Interpretação:

- Crise addisoniana altamente improvável se cortisol plasmático basal ou após estimulação com tetracosactídeo for superior a 20 µg/dl
 - Aumento do cortisol superior ou igual a 9 µg/dl:
 - corticoterapia provavelmente não útil

- Aumento do cortisol inferior a 9 µg/dl:
 - considerar início de corticoterapia ou alteração para hidrocortisona

(Nota: A prova com tetracosactídeo é menos útil que o cortisol plasmático em doentes com traumatismo crânio-encefálico com grande risco de insuficiência SR secundária)

C. Avaliação complementar

Avaliação analítica

- PCR
- Rx tórax
- Sedimento urinário
- Exame bacteriológico, exame cultural (sangue, urina, expectoração)

ECG

- Baixa voltagem em todas as derivações
- Alterações associadas a hipercalemia: ondas T ponteadas, prolongamento do intervalo QRS e ausência de ondas P nos casos mais severos.

Estudo imagiológico

- Suspeita de insuficiência SR primária
 - TAC abdominal
 - calcificações das SR (tuberculose, histoplasmose ou outras doenças fúngicas sistémicas)
 - glândulas de volume reduzido: doença auto-imune, infecção crónica, anomalia vascular crónica
 - glândulas de volume aumentado: tuberculose, infecção fúngica, neoplasia, hemorragia ou SIDA
- Suspeita de insuficiência SR secundária
 - RMN cerebral
 - TAC cerebral (suspeita de invasão óssea ou demonstração de calcificações em craniofaringioma)

5. Monitorizar

- Peso
- Balanço hídrico
- Electrólitos, glicose e função renal a cada 4 a 6 horas nas primeiras 24 h e depois 1 a 2 vezes por dia até estabilização destes parâmetros

6. Suporte glicocorticóide para a cirurgia no doente com insuficiência SR provável ou provada

- Iniciar suporte glicocorticóide no momento da indução anestésica

- Infusão contínua de 10 mg de hidrocortisona/h
 - 100 mg de hidrocortisona a 500 ml de soro glicosado a 5%
 - administrar bolus de 100 mg de hidrocortisona ev e iniciar perfusão da solução à velocidade de 21 a 42 ml/h (equivale a 100 a 200 mg a perfundir em 24 h)
 - Reduzir, progressivamente, a corticoterapia parentérica ao longo de 72 h (1 a 3 dias)
 - › Reduzir para metade a dose de glucocorticóide no dia seguinte à cirurgia
 - › Iniciar glicocorticóide *per os*, quando a alimentação por via oral for tolerada, sobrepondo a primeira dose oral com a última dose endovenosa
 - hidrocortisona 10 a 20 mg *per os* a cada 6 h e reduzir a dose para níveis de manutenção
 - A suspensão da fluidoterapia e o início da ingestão alimentar (sem restrição salina) e da corticoterapia *per os* devem ser acompanhados pela instituição de 0,05 a 0,2 mg/dia de fludrocortisona, nos casos de insuficiência supra-renal primária
 - › Ponderar fludrocortisona quando se usam doses de hidrocortisona inferiores a 50 a 60 mg/dia

CONCLUSÃO

A insuficiência supra-renal aguda ou crise addisoniana é uma emergência endócrina rara, cujo prognóstico depende do reconhecimento e intervenção terapêutica em tempo útil. O objectivo do tratamento consiste na obtenção de níveis de glicocorticóides e mineralocorticóides equivalentes aos de um indivíduo saudável em similar circunstância. A administração de glicocorticóides deve iniciar-se aquando da suspeição do diagnóstico, mesmo antes de uma confirmação bioquímica de hipocortisolismo, excepto se o estado clínico do doente permitir que se aguardem os resultados analíticos, incluindo a prova de estimulação com tetracosactídeo, para a decisão de início da corticoterapia. Além da

administração de glicocorticóides, o tratamento consiste na correcção da desidratação, medidas gerais de suporte e identificação e tratamento das causas precipitantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Arlt W, Alolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361(9372): 1881-1893.
2. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 767-775.
3. de Herder WW, van der Lely AJ. Addisonian crisis and relative adrenal failure. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4(2): 143-7.
4. Danoff A. Endocrinologic complications of HIV infection. *Med Clin North Am* 1996; 80(6): 1453-1469.
5. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996.
6. Lukert B. Glucocorticoid replacement-how much is enough? *The J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(3): 793-794.
7. Schuetz P, Müller B. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 823-838.
8. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 727-734.
9. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. The 16th Edition of Harrison's Principles of Internal Medicine, 2004.
10. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology*, 11th edition, 2007.
11. Gardner DG, Shoback MSD. *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology* - 8th Ed, 2007.