

# Insuficiência do Cortex Supra-Renal: Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

Rui Tiago Cardoso<sup>1</sup>, Isabel Mangas Palma<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluno do 5º ano Curso de Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Serviço de Endocrinologia do Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto

## Correspondência:

Isabel Mangas Palma › tlm. 919551799 › isabel.m.mangas@gmail.com

## RESUMO

A insuficiência cortical supra-renal caracteriza-se por um défice de hormonas esteróides supra-renais e sua consequência na homeostasia do meio interno. No presente artigo, abordamos as principais causas e apresentações da insuficiência cortical supra-renal, bem como as considerações sobre o seu diagnóstico e tratamento, em diferentes contextos clínicos.

## PALAVRAS-CHAVE

Insuficiência Supra-renal. Doença de Addison. Cortisol. Aldosterona. Dehidroepiandrosterona

## SUMMARY

The adrenal cortex failure is marked by a deficit in adrenal steroid hormones, and its consequence in the internal environment homeostasis. In this article we focus the main causes and presentations of the adrenal cortex insufficiency, its diagnosis and treatment in different clinical settings.

## KEY WORDS

Adrenal insufficiency. Addison's disease. Cortisol. Aldosterone. Dehydroepiandrosterona.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência cortical supra-renal é uma entidade clínica com múltiplas etiologias, cujas repercussões decorrem de uma produção ou secreção insuficiente de hormonas do cortex supra-renal: glicocorticóides, androgénios e mineralocorticóides (na insuficiência de etiologia primária). Pode ser causada por uma doença primária das glândulas supra-renais ou, de forma secundária, por uma diminuição da estimulação das glândulas por défice de ACTH<sup>1</sup>.

Podemos classificar a insuficiência cortical supra-renal em insuficiência primária

aguda (crise supra renal), insuficiência primária crónica (doença de Addison) e insuficiência secundária<sup>1</sup>.

A deficiência de mineralocorticóides acompanha, invariavelmente, a insuficiência supra-renal primária. Na insuficiência secundária, que ocorre por deficiência de produção ou secreção de ACTH, a secreção de mineralocorticóides é preservada devido à ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

De seguida, vamos caracterizar as diferentes formas de insuficiência cortical supra-renal, focando a sua fisiopatologia, o seu diagnóstico e o seu tratamento.

## INSUFICIÊNCIA PRIMÁRIA AGUDA DO CORTEX SUPRA-RENAL

### CRISE SUPRA-RENAL

A crise supra-renal é uma entidade clínica que pode ocorrer em diversas situações, das quais se destacam:

Pacientes com insuficiência supra-renal crónica, sob qualquer forma de stress, em que haja necessidades acrescidas de cortisol que a glândula não é capaz de compensar.

Pacientes submetidos a tratamento prolongado com glicocorticóides exógenos, perante uma súbita retirada desse medicamento ou manutenção da dose em caso de stress agudo. A precipitação de uma crise pode ser devida à incapacidade da hipófise secretar ACTH em quantidade suficiente, ou das glândulas supra-renais compensarem a quantidade adicional de cortisol necessária, por se encontrarem atroficas.

Aquando de uma hemorragia supra-renal maciça que destrua uma grande quantidade de cortex, poderá ocorrer insuficiência supra-renal, tal como nos recém nascidos com partos prolongados e traumáticos, nos doentes hipocoagulados e na coagulação intravascular disseminada. Surge também como complicação de uma infecção bacteriana, o Síndrome de Waterhouse-Friederichsen, uma entidade rara, que pode ocorrer em qualquer idade, especialmente durante a infância.

Esta entidade clínica ocorre no contexto de uma infecção bacteriana grave, geralmente associada a sepsis, por *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas spp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou *Staphylococcus spp*. Caracteriza-se por uma hipotensão rápida e progressiva e um quadro de coagulação intravascular disseminada e púrpura. Neste caso, a insuficiência supra-renal surge como consequência da hemorragia secundária à coagulação intravascular, da vasculite induzida pela endotoxina de bactérias Gram negativas ou de

alguma forma de vasculite causada por hipersensibilidade, sendo, em qualquer uma das situações, iniciada a hemorragia na medula de onde progride em direcção ao cortex.

O quadro clínico e laboratorial da crise adrenal pode incluir diferentes aspectos: desidratação, hipotensão ou choque, náuseas, vômitos, perda de peso, anorexia, dor abdominal aguda, hipoglicemia inexplicável, febre inexplicável, hiponatremia, hipercalemia, azotemia, hipercalcemia, hiperpigmentação ou vitiligo, eosinofilia, sendo também associado a outras endocrinopatias.

## INSUFICIÊNCIA PRIMÁRIA CRÓNICA DO CORTEX SUPRA-RENAL

### DOENÇA DE ADDISON

A Doença de Addison, descrita pela primeira vez em 1855 por Thomas Addison, foi por ele classificada como uma constelação de sintomas que incluía: “fraqueza e debilidade gerais, uma debilidade acentuada da função cardíaca e uma alteração peculiar da coloração da pele” associada a uma “doença das cápsulas supra-renais”<sup>1</sup>.

Esta doença, incluída na lista de doenças raras, resulta da destruição progressiva do cortex supra-renal, apresentando uma incidência a nível mundial de 0.8 casos por 100,000 e prevalência de 4 a 11 casos por 100,000 habitantes – sem predominância de sexo ou faixa etária<sup>1,2,3</sup>.

As suas manifestações são resultado de uma diminuição ou ausência de produção de cortisol, aldosterona e androgénios<sup>7</sup>.

A adrenalite auto-imune, a tuberculose, os carcinomas metastáticos e a SIDA surgem como causa de aproximadamente 90% dos casos de doença de Addison (Tab. 1)<sup>1</sup>:

TABELA 1. Causas de insuficiência crónica do cortex supra-renal

<b>Auto-imune</b>
Esporádica
Síndrome poliglandular auto-imune tipo I
Síndrome poliglandular auto-imune tipo II
<b>Infeções</b>
Tuberculose
Fungos
Vírus (CMV/HIV)
<b>Metástases tumorais</b>
<b>Doenças infiltrativas</b>
Hemorragia intra supra-renal
Adrenoleucodistrofia
Hipoplasia adrenal congénita
Síndrome de resistência ao ACTH
<b>Adrenalectomia Bilateral</b>

Adaptado de Kronenberg et al, *Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY*, 11<sup>th</sup> Edition, Saunders, 2008.

A insuficiência auto-imune, responsável por 60 a 70% dos casos de insuficiência cortical supra-renal nos países desenvolvidos, decorre da destruição auto-imune das células produtoras de hormonas esteróides.

Verificou-se a existência de vários tipos de auto-anticorpos contra enzimas esteroideogénicas, 21-Hidroxilase e 17-Hidroxilase, em 75% destes pacientes<sup>1</sup> sendo também possível afirmar que 50% dos casos de doença de Addison auto-imune, ocorrem no contexto das síndromes poliglandulares auto-imunes tipos I e II<sup>17</sup>.

A síndrome poliglandular auto-imune do tipo I (doença de Addison, hipoparatiroidismo, candidíase mucocutânea crónica, hipoplasia dentária, alopecia, hipogonadismo primário) é uma doença rara, autossómica recessiva, causada por mutação no gene regulador AIRE localizado em 21q22<sup>1,11</sup>.

A síndrome poliglandular auto-imune tipo II (doença de Addison, hipotireoidismo primário, hipogonadismo primário, diabetes mellitus tipo I, anemia perniciosa e vitíligo), afecta predominantemente indivíduos jovens. É uma entidade poligénica e alguns estudos sugerem uma associação a polimorfismos do HLA<sup>1,11</sup>, cujas moléculas demonstraram estar envolvidas com a susceptibilidade e com a protecção genética à doença.

Desde o primeiro trabalho publicado sobre este assunto em 1975, onde se destacava a associação do antigénio HLA-B8 com a

susceptibilidade à doença de Addison, foram realizados diferentes estudos que evidenciam a associação da doença ao antigénio HLA-DR3 e ao haplótipo DR3/DQ2<sup>11</sup>.

Estudos mais recentes comprovam que a existência de *linkage disequilibrium*, ao nível da região promotora do CYPB27B1, também está associada à doença de Addison auto-imune<sup>7</sup>.

Ainda relativamente à genética da doença de Addison auto imune, foi possível demonstrar o valor da enzima 21-Hidroxilase na monitorização do processo auto-imune que, apesar de não estar directamente envolvida na destruição da glândula, constitui o principal auto-antigénio na insuficiência supra-renal primária<sup>9</sup>.

A incidência da insuficiência supra-renal de causa tuberculosa tem vindo a diminuir nos países desenvolvidos devido à disponibilidade de fármacos anti-tuberculosos. Todavia, o aumento da incidência desta enfermidade nos países em vias de desenvolvimento, associado aos grandes fluxos migratórios e à emergência de estirpes multiresistentes, leva a que esta continue a tomar um papel relevante no diagnóstico diferencial.

De um modo geral, esta doença ocasiona, no momento inicial, infecções activas em outros órgãos como os pulmões e o aparelho genito-urinário, sendo, posteriormente e por disseminação hematogénea, atingidas as glândulas supra-renais que se tornam volumosas devido aos extensos granulomas e caseo que então se formam e afectam tanto o cortex como a medula. Em 50% dos casos, verifica-se que este processo evolui para a fibrose e calcificação<sup>1</sup>.

Os carcinomas metastáticos do pulmão e da mama constituem outra causa frequente de atingimento das glândulas supra-renais podendo, em alguns casos, levar a uma insuficiência cortical supra-renal crónica<sup>1</sup>.

O atingimento destas glândulas por infecções oportunistas (*Citomegalovirus*, *Mycobacterium avium*, entre outros) ou por

complicações não infecciosas (sarcoma de Kaposi), torna superior o risco de desenvolver insuficiência supra-renal nos pacientes com SIDA<sup>1</sup>.

Os fungos com papel mais relevante no desenvolvimento de doença de Addison são o *Histoplasma capsulatum* e o *Coccidioides immitis*, os quais substituem a arquitectura da glândula por uma reacção inflamatória granulomatosa<sup>1</sup>.

A adrenoleucodistrofia, outra forma de insuficiência cortical supra-renal crónica, é uma doença genética ligada ao cromossoma X e tem uma prevalência de 1:20000. Afecta o funcionamento dos peroxissomas, resultando numa deficiente oxidação dos ácidos gordos de cadeia muito longa que se acumulam no cortex das glândulas supra-renais<sup>13</sup>.

Doenças infiltrativas como a amiloidose, a sarcoidose e a hemocromatose também são potenciais causadoras de insuficiência cortical supra-renal.

A doença de Addison cursa com o seguinte quadro clínico: início insidioso, manifestando-se apenas quando cerca de 90% do cortex das duas glândulas estiver destruído e os níveis circulantes de glicocorticóides e mineralocorticóides se encontrarem significativamente reduzidos<sup>1</sup>.

As suas manifestações iniciais incluem fraqueza progressiva, cansaço, perda de peso e distúrbios gastrointestinais (anorexia, náuseas, vômitos e diarreia). Nos pacientes com doença supra-renal primária, elevados níveis circulantes de ACTH estimulam os melanócitos, causando hiperpigmentação da pele, especialmente nas áreas expostas ao sol e nas zonas de pressão como o pescoço, joelhos, cotovelos e articulações das mãos, o que não se verifica em pacientes com insuficiência supra-renal de causa hipotalâmica ou hipofisária.

A diminuição da actividade mineralocorticóide origina hiponatrémia, hipercaliémia, acidose metabólica, diminuição do volume circulante e hipotensão. Pode tam-

bém ocorrer hipoglicemia por deficiente actividade glicocorticóide (Tab. 2)<sup>1</sup>.

TABELA 2. Frequência dos sinais e sintomas de Insuficiência do Cortex Supra-renal

Sintomas /Sinais/Alterações laboratoriais	Frequência (%)
<b>Sintomas</b>	
Fraqueza, cansaço, fadiga	100
Anorexia	100
Sintomas gastrointestinais	92
Náusea	86
Vômitos	75
Obstipação	33
Dor abdominal	31
Diarreia	16
Avidez por sal	16
Tonturas posturais	12
Dor muscular ou articular	6-13
<b>Sinais</b>	
Perda de peso	100
Hiperpigmentação	94
Hipotensão(PA sistólica < 110 mmHg)	88-94
Vitiligo	10-20
Calcificação auricular	5
<b>Alterações laboratoriais</b>	
Distúrbios electrolíticos	92
Hiponatrémia	88
Hipercaliémia	64
Hipercalcémia	6
Azotémia	55
Anemia	40
Eosinofilia	17

Adaptado de Kronenberg et al, *Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY*, 11<sup>th</sup> Edition, Saunders, 2008.

Particular atenção merecem as situações de stress como infecções, trauma ou cirurgias que podem desencadear uma crise supra-renal aguda com vômitos incontrolláveis, dor abdominal, hipotensão, coma e colapso vascular. A morte pode ocorrer se não forem estabelecidas medidas de suporte adequadas e instituído o tratamento com corticoesteróides<sup>1</sup>.

Relativamente ao prognóstico da doença de Addison, é possível afirmar que constitui uma condição potencialmente letal: verifica-se um acréscimo de mortalidade em casos de insuficiência supra-renal aguda e situações de stress (como as infecções), tal como o apontam os estudos mais recentes<sup>22</sup>. Por outro lado, observa-se também maior incidência de morte súbita em pacientes com diagnóstico realizado em idade jovem<sup>9</sup>.

## INSUFICIÊNCIA PRIMÁRIA CRÓNICA DO CORTEX SUPRA-RENAL

### DOENÇA DE ADDISON NA GRAVIDEZ <sup>25</sup>

Com o advento da corticoterapia, um maior número de mulheres atinge a idade reprodutiva e tem uma condição clínica compatível com a gravidez, ultrapassando-se a diminuição da fertilidade.

A doença de Addison afecta uma em cada doze mil gravidezes, sendo o seu diagnóstico difícil dado que, até ao terceiro trimestre de gravidez, os níveis de cortisol se mantêm elevados e os de ACTH estáveis. Alguns sinais que poderão alertar para o diagnóstico são: hipoglicemias, coma, albuminúria persistente, hiperemese gravídica, sem outra causa aparente.

Nas gestantes com diagnóstico prévio de doença de Addison, deve ser feito o ajuste terapêutico de acordo com o estado clínico.

O seguimento destas grávidas deve obedecer a monitorização clínica e laboratorial apertada, bem como a corticoterapia durante toda a gravidez. Ao longo do trabalho de parto, a dose de corticóide deve ser aumentada e mantida até ao sexto dia pós-parto, altura em que os níveis de cortisol retornam ao nível pré-gravídico.

## INSUFICIÊNCIA PRIMÁRIA CRÓNICA DO CORTEX SUPRA-RENAL

### DOENÇA DE ADDISON NA INFÂNCIA

<sup>23, 24</sup>

A insuficiência cortical supra-renal é rara durante a infância. Pode apresentar-se de forma insidiosa ou aguda, sendo a sintomatologia sobreponível à observada no adulto.

A história familiar, consanguinidade, doenças de base e factores desencadeantes devem ser valorizados para um correcto diagnóstico diferencial.

Estão descritos casos em que a apresen-

tação clínica inicial ocorre sob a forma de um coma hiponatrémico.

O tratamento substitutivo com glicocorticóides e, se necessário, com mineralocorticóides deve ser instituído de forma precoce, utilizando-se a menor dose que controle os sintomas e que, simultaneamente, permita um crescimento e desenvolvimento adequados.

## INSUFICIÊNCIA SECUNDÁRIA DO CORTEX SUPRA-RENAL

A insuficiência secundária do cortex supra-renal ocorre na sequência de alterações patológicas do hipotálamo e/ou da hipófise que se traduzam numa diminuição da produção ou da secreção de ACTH. De entre as várias alterações destacam-se a doença metastática, a infecção, o enfarte e a irradiação<sup>1</sup>.

A administração exógena de glicocorticóides durante longos períodos também suprime a secreção de ACTH e a função do cortex supra-renal<sup>1</sup>. (Tab. 3)

TABELA 3. Causas secundárias de Insuficiência Cortical Supra-renal  
Terapêutica prolongada com glicocorticóides

Hipopituitarismo
Remoção selectiva de adenoma hipofisário secretor de ACTH
Tumores hipofisários e cirurgia de tumores hipofisários, craniofaringiomas
Apoplexia hipofisária
Doença granulomatosa (tuberculose, sarcoidose, granuloma eosinófilo)
Tumores secundários (mama, brônquios)
Síndrome de Sheehan
Irradiação hipofisária
Deficiência isolada de ACTH

Adaptado de Kronenberg et al, *Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY*, 11<sup>th</sup> Edition, Saunders, 2008.

## INSUFICIÊNCIA DO CORTEX SUPRA-RENAL

### DIAGNÓSTICO

Os achados clínicos na insuficiência cortical supra-renal são inespecíficos, exigindo um elevado nível de suspeita para se

proceder ao diagnóstico. Dado que é uma entidade potencialmente fatal, mas com tratamento, impõe-se sempre o seu diagnóstico diferencial quando houver clínica compatível<sup>18</sup>.

Deve suspeitar-se de insuficiência cortical supra-renal em pacientes que apresentem hipotensão, perda de peso, hiponatremia, hipercaliémia, ou quando há desenvolvimento destes sintomas após situações de stress como doença, lesão ou cirurgia<sup>18</sup>.

Nas fases precoces de destruição das glândulas, as alterações laboratoriais são inaparentes ou escassas: a secreção hormonal pode ser normal, contudo, em situações de stress, a resposta é subnormal, podendo ser útil uma prova de estimulação com ACTH<sup>2</sup>.

Em estadios mais avançados, observa-se uma diminuição das concentrações séricas de sódio, cloretos e bicarbonato, elevação da concentração de potássio e acidose metabólica. Em 6% dos pacientes ocorre hipercalcemia. No perfil analítico, verificam-se também alterações nas transaminases hepáticas e nos valores de TSH, que se apresentam moderadamente elevados, sem doença tiroideia concomitante<sup>22</sup>.

Pode existir uma anemia microcítica, linfocitose relativa e eosinofilia moderada<sup>2</sup>. O *status* mineralocorticóide pode ser avaliado pela determinação da actividade da renina plasmática, elevada, e pelo doseamento da aldosterona, geralmente diminuída ou no limite inferior do normal<sup>5</sup>.

A suspeita clínica deve ser confirmada com testes de diagnóstico. O nível plasmático basal matinal do cortisol e o cortisol livre urinário estão frequentemente no limite inferior do normal e não podem ser usados para excluir este diagnóstico. Contudo, um cortisol basal superior a 400 nmol/L (14.5 µg/dl) indica que o eixo hipotalamo, hipófise adrenal está intacto.

O doseamento do cortisol apresenta várias limitações, das quais se destacam a secreção segundo um padrão pulsátil e circadiano, a existência de um grande intervalo

de referência e também o facto de esta constituir uma hormona de “stress”<sup>18</sup>.

O doseamento da ACTH, por sua vez, tem como desvantagens o facto de esta hormona apresentar uma semi-vida curta e ser lábil in-vitro<sup>18</sup>.

Na prática clínica, todos os doentes com suspeita de insuficiência supra-renal devem ser submetidos a testes de estimulação com ACTH, contudo em doentes com suspeita de crise supra-renal, o tratamento deve ser iniciado imediatamente e os testes de confirmação efectuados mais tarde. Este teste consiste na administração intramuscular ou endovenosa, de 250 µg de cosyntropin e determinação do cortisol no tempo 0 e 30 minutos após injeção.

Uma resposta normal é definida por um pico de cortisol maior que 550nmol/l (20 µg/dL). A resposta não é afectada pela hora do dia em que o teste é realizado, podendo ser efectuado em doentes que iniciaram terapêutica substitutiva com corticosteróides; no caso de esta ser hidrocortisona, deve ser alterada pois interfere no doseamento do cortisol.

Se a resposta for anormal, pode proceder-se ao diagnóstico diferencial entre insuficiência supra-renal primária e secundária pela medição da concentração de aldosterona nas mesmas amostras sanguíneas. Na insuficiência secundária, o aumento normal na concentração de aldosterona corresponde a valores iguais ou superiores a 150 pmol/L. Na insuficiência primária os níveis de ACTH e péptidos associados encontram-se elevados, enquanto na secundária se encontram baixos ou “inapropriadamente normais”<sup>2</sup>.

Estão também disponíveis radioimunoensaios para a detecção de anticorpos anti-21-hidroxilase e outros antigénios em doentes com insuficiência supra-renal primária<sup>5</sup>.

Na doença de Addison auto-imune, é importante avaliar a função de outros órgãos endócrinos para fazer o diagnóstico diferencial de síndromes poliglandulares auto-imunes<sup>5</sup>.

A TAC pode revelar alterações estruturais das glândulas supra-renais<sup>4</sup>.

A radiografia de tórax, a prova tuberculínica e um exame cultural de urina para pesquisa de *Mycobacterium tuberculosis* são exames importantes quando se suspeita de etiologia tuberculosa<sup>5</sup>.

A adrenoleucodistrofia pode ser diagnosticada pela determinação da concentração sérica de ácidos gordos de cadeia muito longa<sup>5</sup>.

Finalmente, quando se suspeita de insuficiência supra-renal de causa secundária, impõe-se a realização de RMN da hipófise e a avaliação da secreção da adenohipófise<sup>4</sup>.

## TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA DO CORTEX SUPRA-RENAL

### TRATAMENTO DA CRISE SUPRA-RENAL

A crise supra-renal é uma situação clínica que exige tratamento de tal modo emergente, que não deve ser atrasado pela realização de provas para obtenção de diagnóstico definitivo. Ao colher sangue para determinação dos electrólitos e glicose, deve também proceder-se à colheita de amostras para doseamento de ACTH e cortisol, antes de iniciar a corticoterapia. Se o paciente não estiver em estado crítico, pode realizar-se o teste de estimulação com ACTH<sup>5</sup>.

O tratamento da insuficiência supra-renal aguda inclui:

#### Medidas de emergência<sup>5</sup>:

- Estabelecer um acesso endovenoso com agulha de grande calibre;
- Colher sangue para as análises previamente citadas, não esperando, como já foi referido, para intervir;
- Infundir 2 a 3 L de soro fisiológico (ou glicose 5% em soro fisiológico) o mais rapidamente possível. Avaliar os

sinais de sobrecarga de volume pela medição da pressão venosa central ou periférica e pela auscultação pulmonar, diminuindo a velocidade de infusão se necessário;

- Injectar 100mg de hidrocortisona endovenosa (EV) de imediato e a cada 6 horas; se não for possível por esta via, administrar via intramuscular (IM).
- Providenciar outras medidas de suporte de acordo com a condição clínica do paciente.

#### Medidas de suporte (após estabilizar o paciente)<sup>5,18</sup>:

- Continuar a infusão de soro fisiológico a menor velocidade por 24 a 48 horas;
- Pesquisar e tratar quaisquer causas que tenham precipitado a crise;
- Em pacientes sem diagnóstico prévio de insuficiência cortical supra-renal, proceder à prova de estimulação com ACTH e determinar o tipo e causa de insuficiência;
- Diminuir a dose de glicocorticóides geralmente após 24h, reduzir a hidrocortisona para 50 mg/IM de 6/6 horas e, posteriormente, se o doente tolerar a via oral, passar a hidrocortisona 40mg de manhã e 20 mg às 18 horas. Logo que possível, passar para a dose de substituição padrão.
- Iniciar mineralocorticóide (fludrocortisona 0,1 mg via oral por dia), aquando da suspensão da fluidoterapia endovenosa na insuficiência primária;
- Avaliar a pressão arterial a cada 4 a 6 horas.

Segundo Clutter<sup>18</sup>, se o diagnóstico de insuficiência supra-renal ainda não estiver determinado na altura da crise adrenal, deve ser administrada uma dose única de 10 mg de dexametasona por via EV e iniciada uma infusão rápida de soro fisiológico acrescido de soro glicosado a 5%. De seguida, é aconselhado realizar-se a prova de

estimulação com o ACTH.

Após o doseamento do cortisol, inicia-se a administração de hidrocortisona 100 mg a intervalos fixos de 8 em 8 horas até sabermos o resultado da prova.

### TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CRÓNICA DO CORTEX SUPRA-RENAL

O objectivo da terapêutica de substituição é repor as necessidades de esteróides supra-renais, num padrão de administração que se assemelhe ao da libertação endógena<sup>5</sup>.

Recomenda-se a hidrocortisona como o glicocorticóide de escolha para a terapêutica substitutiva da insuficiência adrenal, portanto todos os pacientes com insuficiência cortical supra-renal devem repor o cortisol através da administração de hidrocortisona<sup>2, 5</sup>.

Alguns autores sugerem que a dose de glicocorticóide deve ser ajustada ao peso do paciente, mas não existem dados que comprovem a superioridade deste regime em adultos<sup>2, 5, 22</sup>.

A produção endógena de cortisol é de 8-15 mg/dia, como a biodisponibilidade da hidrocortisona administrada por via oral é de quase 100%, recomendam-se 15 a 25 mg/dia de hidrocortisona como dose de substituição, com uma dose moderadamente mais elevada para insuficiência primária versus secundária (20-25 mg vs 15-20 mg)<sup>2, 5</sup>. A dose de 30 mg ou mais de hidrocortisona, previamente usada como dose de substituição, deve ser considerada supra-fisiológica e com elevada probabilidade de efeitos indesejáveis<sup>16</sup>.

A dose diária de hidrocortisona deve ser repartida em duas ou três administrações: dois terços da dose ao acordar e o terço restante pelas 18 horas, ou metade a dois terços da dose ao acordar e doses subsequentes ao almoço e durante a tarde.

O esquema de duas tomas, com administração da segunda dose às 18h, leva a baixa dose de glicocorticóides durante a tarde e consequente aumento do cansaço. Os glico-

corticóides não devem ser dados ao deitar porque podem provocar distúrbios do sono<sup>2, 5</sup>.

Apesar do esquema terapêutico adoptado ter como objectivo mimetizar as concentrações fisiológicas de glicocorticóides e o ritmo circadiano fisiológico, tal não acontece uma vez que as preparações de hidrocortisona têm um perfil farmacocinético indesejável, com um aumento da concentração para valores supra fisiológicos 1 a 2 horas após a administração, seguido de um rápido declínio com valores indetectáveis nas 5-7 horas seguintes. As preparações existentes também não permitem simular o aumento fisiológico do cortisol matinal.

Com o objectivo de reproduzir de forma mais fidedigna a variação circadiana do cortisol, foi realizado um estudo em sete pacientes com doença de Addison, durante um período de três meses e utilizando uma bomba infusora subcutânea de hidrocortisona. Os resultados sugerem que os pacientes seleccionados beneficiariam do restabelecimento do ritmo circadiano de cortisol<sup>19</sup>.

Recentemente, no sentido de se obterem concentrações séricas mais fisiológicas de glicocorticóides, foram desenvolvidos comprimidos de hidrocortisona de libertação prolongada (Chronocort® e DuoCort®), que já foram testados em estudos de Fase I<sup>22</sup>.

A dose de glicocorticóides a administrar e a sua posologia devem ser decididas individualmente e tendo em conta a toma de outros fármacos, particularmente aqueles que aumentam ou diminuem a sua *clearance*.

A rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e o mitotano aumentam a *clearance* dos glicocorticóides por indução do CYP3A4 no fígado, sendo, neste caso, necessário aumentar a dose de hidrocortisona. Já os contraceptivos orais, estrogénios conjugados, eritromicina, indometacina, cetocozazol e o naproxeno diminuem a *clearance* dos glicocorticóides com consequente aumento das concentrações plasmáticas e necessidade de diminuir a dose de hidrocortisona<sup>21</sup>.



Da mesma forma, o excesso de hormonas tiroideias causado por hipertiroidismo ou terapêutica com levotiroxina exógena aumenta o *turnover* cortisona/cortisol e pode requerer ajuste da dose. Pela mesma razão, o início do tratamento com glicocorticóides em doentes com hipopituitarismo deve preceder o início da substituição com levotiroxina, visto que o inverso pode precipitar uma crise adrenal.

Glicocorticóides de acção prolongada também podem ser usados na terapêutica substitutiva. A equipotência das doses é a seguinte: 10mg de hidrocortisona equivale a 2 mg de prednisolona e a 0.25 mg dexametasona.

A hidrocortisona também tem acção mineralocorticóide. Dos glicocorticóides sintéticos, a prednisolona tem reduzida acção e a dexametasona não tem acção mineralocorticóide, o que tem considerável importância no tratamento da insuficiência adrenal primária<sup>16</sup>.

A terapêutica de substituição com glicocorticóides de acção prolongada é menos desejável, principalmente devido à desfavorável actividade dos glicocorticóides durante a noite e à sua elevada semi-vida biológica.

Não há marcadores eficazes da acção dos glicocorticóides, pelo que a monitorização da terapêutica substitutiva com os mesmos é baseada na avaliação clínica de sinais e sintomas sugestivos de sub ou sobre substituição: fadiga, náusea, mialgia, falta de energia e perda de peso ou aumento de peso, obesidade central, osteoporose, alterações da tolerância à glicose e hipertensão, respectivamente.

Nos doentes tratados com adequada dose de glicocorticóides, não é necessária a monitorização da densidade mineral óssea.

O cortisol sérico e o ACTH não devem ser utilizados como instrumento de monitorização da substituição dos glicocorticóides, na insuficiência adrenal primária ou secundária.

Os pacientes com insuficiência primária devem ainda receber mineralocorticóides:

fludrocortisona 0,1 mg por dia, via oral, associada à ingestão livre de cloreto de sódio. A dose pode variar entre os 0,05 e os 0,25 mg por dia toma única diária ou repartida por duas tomas, uma de manhã e outra ao início da tarde.

Os objectivos da terapêutica com mineralocorticóides são a manutenção da pressão arterial adequada, em decúbito e em pé, bem como, a normocaliémia<sup>18</sup>.

A monitorização do sódio e potássio e da actividade ou concentração da renina plasmática deve ser efectuada em intervalos regulares, com objectivo de a renina plasmática estar no limite superior do normal, reduzindo-se assim o risco de hipocaliémia, edema e hipertensão<sup>16, 22</sup>.

A introdução da substituição com DHEA representa um avanço na terapêutica substitutiva da insuficiência supra-renal.

A produção de DHEA pela supra-renal é a maior fonte de androgénios na mulher e a deficiência desta hormona origina significativa deficiência de androgénios nas mulheres afectadas. Nas mulheres com insuficiência do cortex supra-renal, primária ou secundária, os níveis de androgénios também se encontram baixos, pelo que alguns autores propõem acrescentar ao esquema terapêutico habitual 25 a 50 mg de DHEA, com o objectivo de melhorar a qualidade de vida das pacientes e a densidade mineral óssea.

Esta prática foi recentemente fundamentada por um estudo randomizado em que o tratamento prolongado com DHEA evidenciou alguns efeitos benéficos em pacientes com doença de Addison. Contudo, a nível da fadiga e do desempenho cognitivo, a terapêutica com DHEA não evidenciou benefícios<sup>22</sup>.

A substituição deve ser monitorizada através dos níveis plasmáticos de DHEA e, em mulheres, recorrendo também aos níveis de androstenediona, testosterona e SHBG, 24 horas após ingestão da toma matinal. O tratamento deve obter níveis dentro dos valores de referência em adultos saudáveis.

Finalmente, os pacientes devem ser educados relativamente à sua situação clínica, sintomatologia e ter autonomia no ajuste terapêutico, sob aconselhamento médico prévio, nas intercorrências que potencialmente possam desencadear uma necessidade acrescida de esteróides (regras para os dias de doença). Devem também ser portadores de informação relativa à sua patologia que permita o seu reconhecimento por terceiros em situações agudas.

## **TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CRÓNICA DO CORTEX SUPRA-RENAL SITUAÇÕES PARTICULARES<sup>5</sup>**

### **1. DOENÇAS FEBRIS MINOR OU SITUAÇÕES DE STRESS**

Os doentes sob terapêutica substitutiva com glicocorticóides devem ser educados para aumentar duas a três vezes a dose do glicocorticóide, sem alterar a dose do mineralocorticóide, perante uma doença febril minor ou uma situação de stress psicológico.

Caso o quadro clínico se agrave, persista por mais de três dias ou curse com vômitos, deve proceder-se a avaliação médica.

### **2. TRAUMA OU SITUAÇÕES DE STRESS GRAVES**

Deve proceder-se à administração de 4 mg de dexametasona, via intramuscular, seguida de cuidados médicos adequados ao quadro clínico.

### **3. SITUAÇÕES DE DOENÇA COM INTERNAMENTO HOSPITALAR / CIRURGIA**

Em situação de doença moderada, deve administrar-se 50 mg de hidrocortisona de 12 em 12 horas, por via oral ou endovenosa, passando rapidamente à dose de manutenção à medida que o paciente recupera.

Em caso de doença grave, deve administrar-se 100 mg de hidrocortisona, por via endovenosa de 8 em 8 horas. Diminuir até à dose de manutenção, 50% a cada dia, atendendo à evolução clínica.

Em caso de procedimentos minor sob anestesia local, ou procedimentos radiológicos, geralmente não é necessária suplementação extra. Contudo para procedimentos como o enema baritado, endoscopia, arteriografia deve administrar-se 100 mg de hidrocortisona endovenosa, em dose única, antes de se iniciar o procedimento.

Por fim, em casos de cirurgia major, administrar 100mg de hidrocortisona, antes da indução anestésica, repetindo de 8 em 8 horas nas primeiras 24 horas. Reduzindo rapidamente a dose, 50% por dia, até à dose de manutenção.

Tendo em conta a informação recolhida para a elaboração deste trabalho, podemos afirmar que, apesar de já ser possível a substituição de todas as linhas afectadas (glicocorticóides, mineralocorticóides e DHEA), o tratamento da insuficiência supra-renal ainda não é fisiológico, pois não é conseguida a reconstituição do ritmo circadiano do cortisol.

Novas formulações de hidrocortisona (libertação prolongada), que permitem uma libertação sustentada da hidrocortisona e infusões subcutâneas contínuas de hidrocortisona, libertadas por um dispositivo programável apontam para um futuro promissor, em que a reprodução do nível normal fisiológico e circadiano de cortisol em doentes com insuficiência supra-renal será uma realidade.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Kumar et al, Robbins & Cotran Patologia, Tradução da 7ª Edição, Saunders Elsevier, 2005.
2. Fauci et al, HARRISON'S PRINCIPLES OF Internal Medicine, McGraw Hill, 17th Edition, 2008.

3. Longmore et al, OXFORD HANDBOOK OF CLINICAL MEDICINE, 7th Edition, OXFORD UNIVERSITY PRESS, 2007.
4. Silva et al, Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison, Arq Bras Endocrinol Metab, 2004.
5. Kronenberg et al, Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY, 11ª Edition, Sanders, 2008.
6. Laboratory Endocrine Testing Guidelines Alberta, Update, 2008.
7. Dorin et al, Diagnosis of adrenal insufficiency, Ann Intern Med, 2003.
8. Jennings et al, A haplotype of the CYP27B1 promoter is associated with autoimmune Addison's disease but not with Graves' disease in a UK population, Journ Mol End, 2005.
9. Erichsen et al, Normal overall mortality rate in Addison's disease, but young patients are at risk of premature death, Europ Jour Endoc, 2009.
10. Eystein et al, The substract Binding Domain of 21-Hidroxilase, the Main Auto Antigen in Autoimmune Addison's Disease, is an immunodominant T cell Epitope, Endocrinology, 2006.
11. Alves et al, Associação do Sistema de Histocompatibilidade Humano (HLA) com Doenças Endócrinas Auto Imunes, Rev Bai Saú Publ, 2005.
12. Silva et al, Doença de Addison em associação com tuberculose pulmonar – a propósito de um caso clínico, Casos Clínicos - Medicina Interna, 2007.
13. Mendes et al, Evolução Fenotípica na Adrenoleucodistrofia, ACTA MÉDICA PORTUGUESA, 2003.
14. Husebye et al, Immunology of Addison's Disease and Premature Ovarian Failure, Endocrinol Metab Clin N AM, 2009 .
15. Longui, Insuficiência Adrenal Primária na Infância, Cursos de Medicina, 2004.
16. Reisch et al, Fine Tuning for Quality of Life: 21 st Century approach to treatment of Addison's Disease, Endocrinol Metab Clin N AM, 2009.
17. Tait et al, The genetics of autoimmune endocrine disease, Clinical Endocrinology, 2003.
18. Green et al, The Washington Manual de Terapêutica Clínica, GUANABARA KOOGAN, 31ª Edição, 2005.
19. Gurnell et al, Long-Term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A Randomized Controlled Trial, J Clin Endocrinol Metab, 2008.
20. Lovas et al, Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion in Addison's Disease, Eur Jour Endo, 2007.
21. www.uptodateonline.com
22. Lovas et al, Replacement therapy for Addison's disease: recent developments, Expert Opin Invest Drug, 2008.
23. Longui, Insuficiência Adrenal Primária na Infância, Cursos de Medicina, 2004.
24. Esperon, Coma hiponatrémico como manifestação de Doença de Addison, Jornal de Pediatria, 2001.
25. Mesquita et al, Doença de Addison e Gravidez, Arquivos de Medicina, 2005.

## SIGLAS

---

 ACTH – Adrenocorticotrophic Hormone
 

---

 DHEA – Dehidroepiandrosterona
 

---

 DHEAS – Sulfato de Dehidroepiandrosterona
 

---

 SHBG- Sex hormone binding globulin
 

---

 HLA – Human Leucocyte Antigen
 

---

 SIDA – Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
 

---

 TAC – Tomografia Axial Computorizada
 

---

 RMN – Ressonância Magnética Nuclear
 

---