



Insuficiência Adrenal (Doença de Addison)

1. Condição Médica

Introdução

A insuficiência adrenal é uma doença complexa, com um variado número de causas, que pode resultar numa morbidade e mortalidade consideráveis, caso não seja tratada ou diagnosticada. O diagnóstico é complexo, requer consciência, conhecimento dos sintomas e sinais, conhecimentos endocrinológicos, para ser corretamente diagnosticada e tratada de forma adequada. A frequência desta doença é de 110-120 casos por um milhão de indivíduos, sendo desconhecida a incidência entre atletas. É de ressaltar que para algumas causas a frequência é superior.

Causas da Insuficiência Adrenal Primária:

Trata-se de uma disfunção das glândulas supra-renais, que pode ser de origem congênita ou adquirida. A disfunção congênita pode dever-se a uma hipoplasia ou hiperplasia adrenal. A hiperplasia adrenal congênita (CAH) resulta da deficiência em uma ou várias enzimas necessárias para a síntese de cortisol. A mais frequente é a deficiência na enzima 21-hidroxilase (21-OH) (1: 10,000-18,000 nascimentos), que pode apresentar duas formas clínicas: clássica (que se manifesta na fase inicial da infância), subdividida em espoliadora de sal e virilizante, e a forma não clássica (da fase final da infância ou início da fase adulta). A forma mais comum de insuficiência adrenal adquirida é a idiopática, que na maioria dos casos resulta da destruição auto-imune do córtex adrenal. Nos países em desenvolvimento, a tuberculose é uma das principais causas, mas outras infecções podem também destruir o tecido ativo da glândula.

Insuficiência Adrenal Secundária:

Também conhecida como insuficiência adrenal “central”, é comumente de origem iatrogénica, devido à administração exógena de glicocorticóides que causa a supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário. Esta causa é particularmente relevante na população de atletas, que utilizam frequentemente glicocorticóides por via não-sistêmica, cuja absorção sistêmica é imprevisível. Um exemplo desta situação é o tratamento local com glicocorticóides nas lesões músculo-esqueléticas, que pode ser suficiente para inibir o eixo. No caso do tratamento oral, a supressão do eixo pode ocorrer em apenas duas semanas de terapêutica. Um fato importante a levar em consideração nos atletas, é que a insuficiência adrenal pode surgir meses, ou mesmo anos, após um traumatismo cerebral com danos na hipófise. Outras razões incluem o hipopituitarismo sob qualquer forma de doença do eixo hipotalâmico-hipofisário.

Independentemente da causa, o diagnóstico e esquema de tratamento da insuficiência adrenal depende da apresentação da doença: ou por uma crise aguda ou quando se evolui lentamente para uma doença crônica.

No contexto desta informação médica, não são apresentadas doenças e diagnósticos diferenciais de situações de pacientes muito debilitados, em que se pode comprometer a capacidade do atleta de praticar ou competir (ex: alterações poliendócrinas), o principal foco é sobre as condições mais susceptíveis de serem encontradas em atletas de diferentes níveis competitivos.

2. Diagnóstico

A. História Médica

A anamnese tem de confirmar o momento do início da insuficiência, do desenvolvimento agudo/crise ou doença crônica.

Doença Congénita

As mulheres com a forma clássica de deficiência em 21-OH, podem apresentar ao nascimento genitálias virilizadas e ambíguas. No caso dos homens, estes podem permanecer sem diagnóstico até apresentarem uma crise hiponatrêmica, durante a primeira ou terceira semana de vida, refletindo o grau de deficiência mineralocorticóide. Indivíduos do sexo masculino sem crise de hiponatremia desenvolvem puberdade precoce (pelos púbicos, crescimento acelerado com 2-4 anos de idade). As mulheres com a forma não-clássica de CAH apresentam sinais de hiperandrogenismo a partir do fim da puberdade, enquanto que os homens podem ser oligossintomáticos.

Nas crises agudas, a história médica e os resultados dos exames são de particular importância e representam o principal pilar de definição do presumível diagnóstico. O tratamento necessário deve ser iniciado imediatamente após a colheita de amostras de sangue, uma vez que a realização de mais exames laboratoriais para confirmação do diagnóstico, pode resultar num pior prognóstico.

Crises Agudas

As crises agudas resultam da exacerbação da insuficiência crônica devido a situações como infecções graves, sepsis, coagulação intravascular disseminada ou cirurgia. Outra das causas importantes, particularmente em atletas, é a abrupta retirada da administração de esteróides. O paciente apresenta-se gravemente doente, podendo encontrar-se desidratado, hipotensivo, hipoglicêmico e com estado mental alterado.

Insuficiência Crônica

A insuficiência crônica pode manifestar-se através de fadiga crônica, fraqueza, cansaço, anorexia, perda de peso, náusea, dor abdominal, diarreia ou constipação e hipotensão ortostática, com tonturas ou até mesmo com episódios de síncope. Após a retirada da corticoterapia os pacientes tipicamente sentem frio, dificuldades de concentração, dores musculares e ósseas ou cefaleias. Nos atletas, a insuficiência adrenal crônica pode afetar o desempenho esportivo, mas um plano de treinos rigoroso pode compensar esta situação. Episódios de avidez por sal são típicos na insuficiência adrenal primária.

A insuficiência androgênica nas mulheres é um tema controverso. No entanto, considerando que as mulheres carregam receptores androgênicos e determinados síndromes clínicos, inclusive na insuficiência adrenal primária e secundária em que há diminuição da ligação de androgênios associado a sintomas/queixas, o termo clínico poderá ser utilizado. Foi demonstrado que as mulheres com insuficiência adrenal têm menores níveis de androgênios comparado ao valores normais, podendo apresentar sintomas como disfunção sexual. No entanto, definir e confirmar esta alteração torna-se muito complexo para ser aplicado aos atletas, e levanta vários problemas no diagnóstico (ensaios e questionários). Não é possível estabelecer a gravidade da incapacidade caso o tratamento com androgênios não seja instituído, e nas mulheres a fronteira entre a utilização terapêutica e o abuso no esporte são muito próximos para permitir uma adequada monitorização. Assim sendo, esta informação médica não inclui o diagnóstico e tratamento destas patologias em mulheres, uma vez que a atribuição de AUT para mulheres não deve ser considerada. No caso dos homens, a insuficiência androgênica é referida na Informação Médica “Hipogonadismo Masculino”.

B. Critérios de Diagnóstico (ver anexo)

Para o diagnóstico da insuficiência adrenal é necessário a síntese da história médica e exames físicos, apoiados pelos testes laboratoriais e outros que sejam apropriados.

As evidências do exame físico na insuficiência adrenal são sutis. Na insuficiência adrenal primária a hiperpigmentação está presente, frequentemente em áreas sem exposição ao sol, como as linhas da mão, axilas, gengivas, etc., mas tal não ocorre na insuficiência adrenal secundária devido a uma supressão crônica de CRH e ACTH pelos corticosteróides exógenos.

Na insuficiência aguda pode ocorrer: desidratação, hipotensão, hipoglicemia e alteração do estado mental. Nos pacientes com déficit mineralocorticóide, pode ocorrer hipovolemia, hipotensão, taquicardia. A hipotensão ortostática é frequentemente observada.

Exames Laboratoriais¹

- Hemograma completo: linfocitose relativa e neutropenia, eosinofilia;
- Ureia e creatinina no sangue;
- Eletrólitos: hiponatremia, com ou sem hipercalemia, é comumente encontrada na insuficiência adrenal primária e ocasionalmente na secundária.
- Glicemia em jejum: hipoglicemia, particularmente em crianças ou em atletas, durante ou após o exercício
- **Cortisol sérico:**
- O diagnóstico é confirmado se o cortisol sérico medido entre as 8:00 e as 9:30 da manhã, após uma noite em jejum (cortisol basal) for inferior a 3 µg/dL. Valores abaixo de 18 µg/dL associados a valores elevados de ACTH e de renina plasmáticas são indicativos de insuficiência adrenal e necessitam de uma investigação mais aprofundada através da realização de testes de estimulação (cosintropina, CRH, insulina). Valores superiores a 18 µg/dL excluem a insuficiência adrenal.
- Concentração plasmática do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH): a concentração ACTH pode estar diminuída ou normal (insuficiência adrenal central) ou aumentada (insuficiência adrenal periférica)
- Concentrações de renina plasmática e aldosterona
- Níveis de 17-hidroxiprogesterona: subidas acentuadas (>242,4 nmol/L; valor de referência <8,9 nmol/L) é um indicador do diagnóstico da forma clássica de 21-OH ou deficiência de 11β-OH. Valores elevados de manhã podem ser utilizados para identificar a forma não clássica, mas não confirmam o diagnóstico.

Testes²

O objetivo deste documento não é o de fornecer informação detalhada sobre cada teste. Estes testes devem ser realizados por um endocrinologista num laboratório qualificado. Todos os testes devem ser interpretados tendo em consideração o contexto em que foram obtidos.

Teste de cosintropina

Se os valores de cortisol sérico forem inferiores a 18 µg/dL 30 a 60 minutos após a administração de 250 µg de cosintropina (ACTH sintética; esta dose deve ajustar-se em crianças) o diagnóstico de insuficiência adrenal é provável. Se a resposta à administração de cosintropina for inferior ao valor de referência, mas a concentração de ACTH não estiver elevada, então é provável uma situação de insuficiência adrenal central (secundária).

Teste de estimulação do hormônio liberador de corticotropinas (CRH)

Este teste tem uma relevância superior ao teste de cosintropina nos indivíduos com insuficiência adrenal secundária recente (inferior a 3 meses), ex: após tratamento com glicocorticóides. Os valores limite são iguais aos do ensaio de cosintropina.

Teste de tolerância à Insulina ou estimulação com metirapona

Estes são os testes de referência para determinar a integridade do eixo hipotalâmico-hipófise-adrenal, úteis quando, por exemplo, se pretende excluir definitivamente a insuficiência secundária.

¹ Esta informação médica menciona valores limite para os parâmetros, apesar de nem todos estarem cientificamente comprovados, e são de difícil aplicação em contexto clínico onde o efeito dos hormônios deve ser também considerado. Os valores limite pretendem ser uma orientação para atletas.

² Esta informação médica menciona valores limite para os testes, apesar de nem todos estarem cientificamente comprovados, e são de difícil aplicação em contexto clínico onde o efeito dos hormônios deve ser também considerado. Os valores limite pretendem ser uma orientação para atletas.

Teste de Anticorpos

Se a insuficiência adrenal seja confirmada, os anticorpos anti-adrenais podem confirmar uma desordem autoimune. Eles podem ajudar quando os valores de cortisol forem diminuídos e os de ACTH elevados. Os resultados negativos não excluem a adrenalite autoimune, no entanto são úteis quando é necessário despistar outras causas como a tuberculose, hemorragia adrenal ou adrenoleucodistrofia.

Estudos Imagiológicos

A tomografia computadorizada (TC) é o exame de escolha. A TC realizada na zona do abdômen ajuda a identificar a hemorragia, calcificação ou infiltração das glândulas supra-renais. Na insuficiência adrenal secundária, a TC ao sistema nervoso central pode revelar destruição ou lesão na hipófise.

C. Informação médica relevante

No decurso da doença crônica, os sintomas do paciente devem ser documentados e relatados pelo médico responsável, ex.: qualquer exacerbação da doença (crise aguda), necessidade de ajuste das dosagens de glicocorticóides e/ou mineralocorticóides. A análise genética nas situações de doença congênita pode confirmar o diagnóstico.

3. Boas práticas no tratamento médico

A base de qualquer tratamento na insuficiência adrenal é a substituição com glicocorticóides. Os pacientes com deficiência mineralocorticóide adicional podem necessitar de acetato de fludrocortisona.

As situações de emergência com suspeitas clínicas suficientes necessitam de tratamento antes da confirmação laboratorial definitiva ou avaliação pelo endocrinologista, mas antes de iniciar o tratamento devem fazer a colheita das amostras de sangue. Este fato precisa ser considerado, em qualquer situação para o pedido de AUT retroativa para o tratamento de emergência.

Nas situações de crise aguda, a causa subjacente à crise deve também ser sujeita a tratamento.

Em mulheres com a forma não clássica de deficiência na enzima 21-OH é frequentemente utilizada uma pílula contraceptiva que na sua composição tenha um gestagênio com efeito antiandrogênico.

Geralmente, nos homens com deficiência na enzima 21-OH não é necessário tratamento.

Nos atletas com insuficiência adrenal causada pela suspensão do tratamento com glicocorticóides, é necessário reinstituir a terapêutica até que o atleta deixe de apresentar sintomas. Depois da estabilização do atleta deve-se fazer a uma redução lenta e cuidadosa, que pode demorar semanas, meses ou mesmo anos, dependendo da duração do tratamento inicial.

A. Nome das substâncias proibidas

Glicocorticóides

- Hidrocortisona: fármaco de escolha no tratamento de emergência e em crianças (menor influência sobre o crescimento; eficaz no controle da produção de androgênios (em valores mais elevados que a dose fisiológica)); facilidade em titular a atividade mineralocorticóide.
- Prednisona: utilizada em adultos, é um pró-fármaco, tem de ser metabolizado no fígado na sua forma ativa; a conversão pode ser prejudicada na doença hepática.
- Prednisolona, metilprednisolona: indicadas em adultos.
- Dexametasona: em alternativa à hidrocortisona, para evitar a interferência com os exames.
- Fludrocortisona: Terapia de substituição parcial para a insuficiência adrenal primária, e não tão utilizada na insuficiência adrenal secundária; só é necessária quando for prescrito um glicocorticóide com baixa atividade mineralocorticóide (ex: dexametasona); apenas administrada por via oral.

Testosterona, gestagênios com atividade androgênica

Nota: A administração de dihidroepiandrosterona em pacientes com insuficiência adrenal primária não tem benefícios gerais comprovados, apesar de alguns estudos demonstrarem melhora na qualidade de vida e aumento da densidade óssea na mulher. Não é, por estes motivos, uma terapêutica preferencial.

Espironolactona

Em associação com contraceptivos orais e glicocorticóides em mulheres com formas hipertensas de CAH.

B. Via de Administração

- A via intravenosa é utilizada em situações de emergência;
- A via oral é utilizada no tratamento prolongado, quando o paciente estiver estável e em tratamento crônico;
- A administração por via intramuscular pode ser utilizada em crises agudas antes da admissão hospitalar no tratamento de emergência ou antes de uma intervenção cirúrgica.

C. Frequência

Apesar de não ser possível imitar a secreção fisiológica, a medicação deve ser administrada de manhã e ao fim da tarde, em horário pré-estabelecido.

Após o tratamento de emergência, as dosagens intravenosas de corticóides devem ser monitorizadas e suspensas quando houver desaparecimento dos sintomas, dependendo do motivo da crise. Os níveis de glicocorticóides e mineralocorticóides (apenas na insuficiência primária) devem ser mantidos com medicação oral. Os atletas devem ser tratados com a dose mínima de glicocorticóides, de modo a evitar os sintomas de insuficiência adrenal.

Imediatamente antes da intervenção cirúrgica, os pacientes necessitam de doses adicionais de glicocorticóides devido ao stress (triplo da dose normal) e durante a cirurgia também são recomendadas doses adicionais.

D. Duração recomendada do tratamento

Na insuficiência adrenal primária a terapêutica é crônica, mas devem ser realizadas avaliações clínicas e laboratoriais com regularidade. É crucial manter o equilíbrio entre as doses mínimas e máximas, sendo necessária vigilância contínua. Os pacientes devem ser aconselhados em aumentar a dosagem do cortisol em períodos de stress físico (ex: cirurgias; infecções e provas de maior resistência). Os exercícios normais não necessitam de aumentar a dose de glicocorticóides.

A insuficiência adrenal secundária causada pela administração oral ou local de glicocorticóides pode durar semanas, meses ou mesmo anos, dependendo da dosagem e duração do tratamento inicial. Estes pacientes necessitam de tratamento com hidrocortisona e monitorização regular dos valores basais de cortisol, idealmente em associação com determinação de ACTH e DHEA (não na CAH) e contagem relativa de linfócitos (ver anexo). O exame de DHEA é mais sensível que o de cortisol e a contagem relativa linfocitária reflete a ação prolongada dos glicocorticóides.

Se o cortisol sérico for utilizado sozinho, quando a sua concentração sérica pela manhã, 24 horas após a última dose de Hidrocortisona, for $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ (270 nmol/l), não é necessário continuar a terapêutica com hidrocortisona.

Determinações de ACTH, DHEA (não na CAH) e testes de estimulação podem ser realizados para avaliar a necessidade de alteração do tratamento em situações de stress. O teste isolado de cosintropina não é válido na insuficiência adrenal secundária de curta duração. Se os resultados estiverem dentro dos valores de referência para todos os parâmetros (para o teste de cosintropina 60 min cortisol sérico $\geq 18 \mu\text{g/dL}$ (500 nmol/L)), o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal está restabelecido e a administração de esteróides já não é necessária em situações de stress. Se os valores não estiverem dentro dos valores de referência, é necessário manter a administração de esteróides em situações de stress e devem repetir-se os exames mensalmente, até se atingirem os valores de referência.

Quando a concentração de cortisol sérico pela manhã, for $< 10 \mu\text{g/dL}$ (270 nmol/l), ou os níveis de cortisol, ACTH e DHEA forem inferiores aos valores de referência, deve manter-se a terapêutica com hidrocortisona e reavaliar a situação após 4 semanas. A administração em situações de stress deve ser mantida. Após a normalização dos valores matinais de cortisol, deve seguir-se o procedimento acima referido.

4. Outros tratamentos alternativos não proibidos

Nas situações de insuficiência adrenal primária confirmada, não existe alternativa terapêutica permitida.

Em situações de emergência, para um tratamento adequado pode ser necessário administrar fluidos intravenosos, dextrose e outros fármacos poderão ser necessários.

A possibilidade de adrenalectomia bilateral pode ser avaliada em pacientes selecionados com deficiência na enzima 21-OH (controverso). Um novo esquema de tratamento que combina doses diminuídas de hidrocortisona com um anti-androgênio e um inibidor de aromatase obteve resultados promissores e está atualmente a ser avaliado.

No futuro, a terapêutica pode vir a incluir antagonistas do hormônio liberador de corticotropina e terapêutica genética.

5. Consequências para a saúde em caso de ausência do tratamento

A insuficiência adrenal, em particular nas situações de crise aguda, é uma doença potencialmente fatal se o tratamento não for feito antecipadamente e corretamente. A morte pode ser causada por hipotensão, arritmia cardíaca ou insuficiência central. Isto deve ser considerado em pedidos retroativos de uma AUT, após tratamento de emergência sem confirmação definitiva de diagnóstico.

Na insuficiência crônica, as consequências são problemas de saúde crônicos com descompensações ao longo do tempo. O baixo desempenho nas atividades físicas e competições esportivas pode ocorrer.

6. Monitorização do Tratamento

O doente deve ser monitorizado por um endocrinologista qualificado, de modo a ser estabelecido o delicado equilíbrio entre a dose mínima eficaz e uma dose excessiva. A monitorização deve ser anual em casos estabilizados e por vezes são necessárias avaliações mais frequentes, por vezes mensais, em situações instáveis ou agudas. Tal pode ser também necessário em atletas com insuficiência secundária, devido à administração de glicocorticóides.

7. Validade da AUT e processo de revisão recomendado

A validade recomendada da AUT para um atleta com insuficiência adrenal primária, em situações de doença da pituitária ou em cirurgia, é de 10 anos, com revisões anuais por um endocrinologista através do monitoramento do estado clínico e realização de análises, incluindo: hemograma, creatinina, eletrólitos, glicose em jejum, aldosterona sérica, ACTH, concentração de cortisol, concentração de renina plasmática e outros parâmetros, dependendo da causa da insuficiência adrenal primária. O acompanhamento deve ser realizado por um endocrinologista.

Para as situações previsíveis de aumento do stress físico, como é o caso das infecções, trauma, cirurgia ou competições de maior resistência, deve ser previsto no pedido da AUT o aumento de dose recomendado pelo endocrinologista, para que não seja necessário submeter nova AUT. O atleta deve ser aconselhado a descrever no formulário de controle antidoping o aumento intermitente da dosagem do medicamento, caso seja sujeito a um controle antidoping nos meses seguintes.

No tratamento da insuficiência adrenal devido a retirada de glicocorticóides, a AUT deve ser atribuída por 4-12 semanas, dependendo dos valores da última medição de cortisol e DHEA. Uma nova AUT só será novamente emitida após verificação, clínica e biológica, da persistência da insuficiência adrenal.

Relembra-se o artigo 4.1 da Norma Internacional para AUT, que define que a AUT não deve ser concedida se a necessidade de utilização de uma substância proibida for consequência de uma utilização não-terapêutica prévia de qualquer substância proibida.

8. Medidas de Precaução Apropriadas

- Como a insuficiência adrenal é potencialmente fatal, não é justificável atrasar o tratamento de uma exacerbação aguda para obter uma confirmação do diagnóstico. Nestes casos, o atraso ou o não tratamento, é mais perigoso do que o tratamento.
- Com a adequada terapêutica de substituição não é necessária restrição da atividade física para indivíduos sem outros problemas de saúde.
- Tendo em conta a controvérsia associada à aprovação da dehidroepiandrosterona, o parecer de um endocrinologista independente é fortemente recomendado.

9. Referências

1. Arlt W et al (1999) Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *New England Medical Journal*. Sep 30; 341(14):1013-20
2. Arlt W, Allolio B (2003) Adrenal insufficiency. *Lancet*. 361 (9372): 1881-93
3. Guinot M, Duclos M, Idres N, Souberbielle JC, Megret A, Bouc Y (2007) Value of basal serum cortisol to detect corticosteroid-induced adrenal insufficiency in elite cyclists. *European Journal Applied Physiology* 99: 205-216
4. Gurnell EM et al (2008) Long-term DHEA Replacement in Primary Adrenal Insufficiency: A randomised, controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 93 (2): 400-409
5. Hahner S, Allolio B (2005) Management of adrenal insufficiency in different clinical settings. *Expert opinions in Pharmacotherapy*. 6(14):2407-17
6. Merke DP, Bornstein SR (2005) Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. Jun 18-24;365(9477): 2125-2136
7. Montalvan B, Duclos M (2008) Why glucocorticoids ought to be kept on WADA's list of banned products. *British Journal Sports Medicine*. Online publication 6 Oct 2008; doi:10.1136/bsjm.2008.053397.
8. Salvatori R. (2005) Adrenal insufficiency. *Journal of the American Medical Association*. Nov 16; 294 (19): 2481-2488
9. Skouby OS et al (2005)~Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) 2004/2005 position statements on peri- and postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 51: 8-14
10. Ten S, New M, Maclaren N. (2001) Clinical Review 130 – Addison's Disease 2001. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 86 (7): 2909-2922
11. Weise M et al (2004) Stress Dose of Hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 89 (8):3679-3684
12. Wierman ME et al (2006) Androgen Therapy in Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 91 (10): 3697-3716
13. Willenberg HS, Bornstein SR, Chrousos GP (2007) Adrenal Insufficiency. In: Fink G (Ed.): *Encyclopedia of Stress*. Academic Press, Oxford 2007, Vol. 1. 47–51

Anexo:

Algoritmo de diagnóstico e acompanhamento de doente/atleta com insuficiência supra-renal.

Informação médica para suportar as decisões da CAUT
INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL

