



Insuficiência supra-renal (Doença de Addison)

1. Condição Médica

Introdução

A insuficiência supra-renal é uma doença complexa, com um variado número de causas, que caso não seja prontamente diagnosticada e tratada, pode resultar numa morbilidade e mortalidade consideráveis. O diagnóstico é complexo, requerendo especial atenção no que se refere ao conhecimento dos sintomas e sinais, assim como experiência em endocrinologia, de forma a permitir um correto diagnóstico e tratamento. A frequência desta doença é de 110-120 casos por milhão de indivíduos, sendo desconhecida a incidência entre atletas. É de ressaltar que para algumas causas a frequência é superior.

Causas da Insuficiência Supra-renal Primária:

A patologia pode resultar de uma disfunção congénita ou adquirida das glândulas supra-renais. A disfunção congénita pode dever-se a uma hipoplasia ou hiperplasia supra-renal. A hiperplasia adrenérgica congénita (CAH) resulta da deficiência em uma ou várias enzimas necessárias para a síntese de cortisol, sendo a mais frequente 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 (de expressão mais tardia: fase final da infância ou início da fase adulta). A forma mais comum de insuficiência supra-renal adquirida é a idiopática, que na maioria dos casos resulta da destruição auto-imune do córtex adrenal. Nos países de menores rendimentos, a tuberculose é uma das principais causas, mas outras infeções podem também destruir o tecido ativo da glândula.

Causas da Insuficiência Supra-renal Secundária (Insuficiência adrenal “central”):

Mais frequentemente de origem iatrogénica, devido à administração exógena de glucocorticosteroides que causa a supressão do eixo hipotálamo-hipófise. Esta causa é particularmente relevante na população de atletas, que utilizam frequente glucocorticosteroides por via não-sistémica, cuja absorção sistémica é imprevisível. Um exemplo desta situação é o tratamento local com glucocorticosteroides 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 facto importante a ter em consideração nos atletas, é que a insuficiência supra-renal pode surgir meses, ou mesmo anos, após um traumatismo cerebral com lesão na hipófise. Outras razões incluem o hipopituitarismo sob qualquer forma de doença do eixo hipotálamo-hipófise.

Independentemente da causa, o diagnóstico e esquema de tratamento da insuficiência supra-renal depende da manifestação da doença: se por crise aguda ou por doença crónica de evolução lenta.

No contexto desta informação médica, não são apresentadas doenças e diagnósticos diferenciais de situações demasiado debilitantes que comprometam a capacidade do atleta de praticar ou competir (ex: alterações polienócrinas), a principal ênfase é dada às alterações mais prováveis de serem encontradas em atletas de diferentes níveis competitivos.

2. Diagnóstico

A. História Médica

A recolha desta informação deve confirmar o momento do aparecimento da insuficiência, por desenvolvimento agudo/crise ou doença crónica.

Doença Congénita

As mulheres com a forma clássica de deficiência em 21-OH, podem apresentar à nascença genitais virilizados ambíguos. No caso masculino, estes podem permanecer sem diagnóstico até apresentarem uma crise hiponatremica, durante a primeira ou terceira semana de vida, quanto mais tarde se manifestar a crise, menor será 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 oligosintomáticos.

Nas crises agudas, a história médica e os resultados dos exames são de particular importância e representam o principal pilar de definição do possível diagnóstico. O tratamento necessário deve ser iniciado imediatamente após a recolha 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 crónica devido a situações como infeções graves, sepsis, coagulação intravascular disseminada ou cirurgia. Outra das causas importantes, particularmente em atletas, é a abrupta interrupção da administração de esteroides. O paciente apresenta-se gravemente doente, podendo encontrar-se desidratado, hipotensivo, hipoglicémico e com estado mental alterado.

Insuficiência Crónica

A insuficiência crónica pode manifestar-se através de fadiga crónica, fraqueza, cansaço, anorexia, perda de peso, náusea, dor abdominal, diarreia ou obstipação e hipotensão ortostática, com tonturas ou até mesmo com episódios de síncope. Após a suspensão da terapêutica com glucocorticosteróides, os doentes experienciam sintomas típicos de frio, dificuldades de concentração, dores musculares e ósseas ou cefaleias. Nos atletas, a insuficiência supra-renal crónica pode afetar o rendimento desportivo, mas um horário de treinos rígido pode compensar esta situação. Episódios de avidez por sal são típicos na insuficiência supra-renal primária.

A insuficiência androgénica nas mulheres é um tema controverso. No entanto, considerando que as mulheres apresentam recetores androgénicos e determinados síndromas clínicos, nomeadamente na insuficiência supra-renal primária e secundária em que há diminuição da ligação de androgénios associado a sintomas/queixas, o termo clínico poderá ser utilizado. Foi demonstrado que as mulheres com insuficiência supra-renal têm níveis mais reduzidos de androgénios, podendo apresentar sintomas como disfunção sexual. No entanto, definir e confirmar esta alteração é demasiado complexo para ser aplicado aos atletas, e acarreta vários problemas no diagnóstico (ensaio e questionários). Não é possível estabelecer a gravidade da incapacidade caso o tratamento com androgénios não seja instituído, e nas mulheres a fronteira entre a utilização terapêutica e o abuso no desporto são demasiados ténues para permitir uma adequada monitorização. Assim sendo, esta informação médica não contempla 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 em androgénios é referida na Informação Médica “Hipogonadismo Masculino”.

B. Critérios de Diagnóstico (ver anexo)

Para o diagnóstico da insuficiência supra-renal é necessário a síntese da história médica e exames físicos, suportados por exames laboratoriais e testes apropriados.

As evidências do exame físico na insuficiência supra-renal são subtis. Na insuficiência supra-renal 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 supra-renal secundária devido a uma supressão crónica de CRH e ACTH pelos corticosteróides exógenos.

Na insuficiência aguda pode ocorrer: desidratação, hipotensão, hipoglicemia e alteração do estado mental. Nos doentes com défice mineralocorticoide, pode ocorrer hipovolemia, hipotensão, taquicardia e hipotensão ortostática (frequente).

Exames Laboratoriais¹

- Hemograma: linfocitose relativa e neutropenia, eosinofilia;
- Ureia e creatinina no sangue;
- Electrólitos: hiponatremia, com ou sem hipercalemia, é habitualmente identificada na insuficiência supra-renal primária e ocasionalmente na secundária.
- Glicémia 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 inferiores a 18 µg/dL associados a valores elevados de ACTH e de renina plasmáticas são indicativos de insuficiência supra-renal 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 supra-renal.

- Concentração plasmática de ACTH: a concentração ACTH pode estar reduzida ou normal (insuficiência adrenal central) ou aumentada (insuficiência adrenal periférica)
- Concentrações de renina plasmática e aldosterona
- Níveis de 17-hidroxiprogesterona: a subida marcada dos valores de 17-hidroxiprogesterona (>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 matinais elevados 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 supra-renal 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 supra-renal central (secundária).

Teste de estimulação de libertação de corticotropinas (CRH)

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

Teste de tolerância à Insulina ou estimulação com metirapona

Estes são os testes de referência para determinar a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renais, 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 das hormonas deva ser também considerado. Os intervalos de valores 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 das hormonas deva ser também considerado. Os intervalos de valores pretendem ser uma orientação para atletas.

Teste de Anticorpos

Caso a insuficiência supra-renal seja confirmada, os anticorpos anti-adrenais podem despistar uma situação de doença autoimune. É indicada a realização deste teste quando os valores de cortisol forem reduzidos e os de ACTH elevados. O resultado negativo não exclui a adrenalite autoimune, no entanto é útil quando é necessário despistar outras causas como a tuberculose, hemorragia adrenal ou adrenoleucodistrofia.

Avaliação Imagiológica

A tomografia computadorizada é o exame de eleição. Quando realizado à zona do abdómen ajuda a identificar a hemorragia, calcificação ou infiltração nas glândulas supra-renais. Na insuficiência supra-renal secundária, o exame ao sistema nervoso central pode revelar destruição ou lesão na hipófise.

C. Informação médica relevante

No decurso da doença crónica, os sintomas do doente devem ser documentados e reportados pelo médico responsável, ex.: qualquer exacerbação da doença (crise aguda), necessidade de ajuste das doses de glucocorticosteroides e/ou mineralocorticóides. A análise genética nas situações de doença congénita pode confirmar o diagnóstico.

3. Boas Práticas Médicas

O pilar essencial de qualquer tratamento na insuficiência supra-renal é a substituição com glucocorticosteroides. Os doentes com deficiência mineralocorticóide simultânea podem necessitar de acetato de fludrocortisona.

Situações de emergência com suficientes suspeitas clínicas requerem tratamento antes da confirmação laboratorial definitiva ou avaliação pelo endocrinologista, mas antes de iniciar o tratamento devem recolher-se as amostras de sangue necessárias. Deve ter-se em consideração este facto, em qualquer situação de solicitação de AUT retroativa para o tratamento de emergência.

Nas situações de crise aguda, a causa subjacente à crise deve também ser também 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 gestagénio com efeito antiandrogénico.

Habitualmente, nos homens com deficiência na enzima 21-OH não é necessário tratamento. Nos atletas com insuficiência supra-renal causada pela suspensão do tratamento com glucocorticosteroides, é necessário reinstituir a terapêutica até que o atleta deixe de apresentar sintomas. Segue-se depois um período de desmame que pode demorar semanas, meses ou mesmo anos, dependendo da duração do tratamento inicial.

A. Denominação das substâncias proibidas

Glucocorticosteroides

- Hidrocortisona: fármaco de escolha no tratamento de emergência e em crianças (menor influência sobre o crescimento); efetiva no controlo da produção de androgénios (em valores mais elevados que a dose fisiológica); facilidade em titular a dose, atividade mineralocorticóide.
- Prednisona: utilizada em adultos, é um pró-fármaco, tem de ser metabolizado no fígado na sua forma ativa; a conversão pode estar diminuída em situações de doença hepática.
- Prednisolona, metilprednisolona: indicadas em adultos.
- Dexametasona: em alternativa à hidrocortisona, para evitar a interferência com os exames.
- Fludrocortisona: em combinação com outros fármacos na terapêutica de substituição, mais utilizada na insuficiência supra-renal primária do que na secundária; só é necessária quando for prescrito um glucocorticosteroide com reduzida atividade mineralocorticóide (ex: dexametasona); apenas administrada por via oral.

Testosterona, gestagénios com atividade androgénica

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

Espirinolactona

Em associação com contraceptivos orais e glucocorticóides em mulheres com formas hipertensivas 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 doente estiver estável e em tratamento crónico;
- 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 mimetizar 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 doses intravenosas de corticosteroides devem ser monitorizadas e suspensas quando houver desaparecimento dos sintomas, dependendo do motivo da crise. Os níveis de glucocorticosteroides e mineralocorticóides (apenas na insuficiência primária) devem ser mantidos com medicação oral. Os atletas devem ser tratados com a dose mínima de glucocorticoides, de modo a evitar os sintomas de insuficiência supra-renal.

Imediatamente antes da intervenção cirúrgica, os doentes necessitam de doses acrescidas de glucocorticoides aumentadas devido ao stress (triplo da dose normal) e durante a cirurgia são recomendadas doses adicionais.

D. Duração recomendada do tratamento

Na insuficiência supra-renal primária a terapêutica é crónica, 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 doentes devem ser alertados para aumentar a dosagem em períodos de stress físico (ex: cirurgias; infeções e provas de maior resistência). O exercício normal não requer aumento da dose de glucocorticosteróides.

A insuficiência supra-renal secundária causada pela administração oral ou local de glucocorticosteróides pode durar semanas, meses ou mesmo anos, dependendo da dose e duração da administração inicial. Estes doentes 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 glucocorticosteroides.

Se o cortisol for utilizado isoladamente, quando a sua concentração sérica matinal de cortisol, 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 supra-renal secundária de curta duração. Se os resultados obtidos estiverem dentro dos valores de referência (para o teste de cosintropina 60 min cortisol sérico $\geq 18 \mu\text{g/dL}$ (500 nmol/L)), o eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal 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 matinal de cortisol sérico 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 permitidos

Nas situações de insuficiência supra-renal primária confirmada, não existe alternativa terapêutica permitida.

No tratamento de situações de emergência, para um tratamento adequado pode ser necessário administrar fluidos intravenosos, dextrose e outros fármacos.

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

No futuro, a terapêutica pode vir a incluir antagonistas da libertação da hormona corticotropina e terapêutica genética.

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

A insuficiência supra-renal, em particular nas situações de crise aguda, é uma doença potencialmente fatal se o tratamento não for instituído atempada e corretamente. A morte pode ser causada por hipotensão, arritmia cardíaca ou insuficiência central. Esta informação deve ser tida em conta em solicitações retroativas de AUT, após tratamento de emergência sem confirmação definitiva de diagnóstico.

Na insuficiência crónica, as consequências são problemas de saúde crónicos com descompensações ao longo do tempo. O rendimento nas atividades físicas e competições desportivas pode ser deficiente.

6. Monitorização do Tratamento

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

7. Validade da AUT e processo de revisão recomendado

A validade recomendada da AUT para um atleta com insuficiência supra-renal primária, em situações de doença da hipófise ou em cirurgia, é de 8 anos, com revisões anuais por um endocrinologista através da monitorização do estado clínico e realização de análises, incluindo: hemograma, creatinina, eletrólitos, glucose em jejum, aldosterona sérica, ACTH, concentração de cortisol, concentração de renina plasmática e outros parâmetros, dependendo da causa da insuficiência supra-renal primária.

Para as situações previsíveis de aumento do stress físico, como é o caso das infeções, trauma, cirurgia ou competições de maior resistência, deve ser previsto na solicitação de 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 controlo de dopagem o aumento intermitente da dose de fármaco, caso seja sujeito a um controlo de dopagem nos meses seguintes.

No tratamento da insuficiência supra-renal por suspensão de glucocorticosteroides, 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 supra-renal.

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 supra-renal é potencialmente fatal, não é justificável atrasar o tratamento de uma exacerbação aguda para obter uma confirmação do diagnóstico. Nestes casos, atrasar ou não tratar, é mais perigoso do que tratar.
- 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 recomendada.

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

