

DOENÇA DE ADDISON: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Maria Júlia Almeida Rostirolla
Sérgio Lérias de Almeida

UNITERMOS

DOENÇA DE ADDISON/diagnóstico; DOENÇA DE ADDISON/tratamento.

KEYWORDS

ADDISON DISEASE/diagnosis; ADDISON DISEASE/therapy.

SUMÁRIO

Nas últimas décadas, o avanço tecnológico permitiu um melhor conhecimento da genética, etiopatogênese, história natural e tratamento da Doença de Addison (DA). No entanto, o diagnóstico ainda é tardio, sendo realizado, frequentemente, na ocorrência de uma insuficiência adrenal (IA) aguda. O objetivo principal desse artigo é revisar o diagnóstico e manejo da DA.

SUMMARY

In recent decades, technological advances allowed a better understanding of genetics, etiopathogenesis, natural history and treatment of Addison's disease (AD). However, the diagnosis is often made in the occurrence of an acute adrenal failure. The main objective of this paper is to review the diagnosis and management of AD.

INTRODUÇÃO

A DA é uma doença crônica rara decorrente da lesão das glândulas adrenais, geralmente por destruição de 90% ou mais destas, por etiologias diversas e que culmina com uma deficiência de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos. DA é, portanto, a denominação dada a IA primária, já que a deficiência hormonal é devida ao comprometimento da própria glândula adrenal. Possui prevalência estimada em 140 casos/milhão de habitantes e incidência de 4 casos/milhão habitantes/ano.¹ A adrenalite autoimune é a etiologia mais frequente atualmente em países desenvolvidos. Outras causas possíveis são: infecções (tuberculose, citomegalovirose, SIDA, micoses profundas), uso de fármacos (cetoconazol, etomidato, rifampicina, fenobarbital, entre outros), hemorragia adrenal, neoplasias (metástases,

linfoma), doenças genéticas, entre outras.² No Brasil, a etiologia mais prevalente também é a autoimune, entretanto a tuberculose, a paracoccidioidomicose e a histoplasmose são causas importantes de falência adrenal. A SIDA é uma nova preocupação, pois aumenta a possibilidade de infecções oportunistas (principalmente por citomegalovírus, tuberculose e micobactérias atípicas) e de sarcoma de Kaposi na glândula suprarrenal.² O diagnóstico da DA é tardio, estimando-se que 60% dos pacientes consultam com 2 ou mais médicos antes deste ser realizado.³ Provavelmente, isso decorre do fato da doença apresentar-se de forma insidiosa e ter sintomas inespecíficos, sendo facilmente confundida com condições mais prevalentes, como depressão, distúrbios alimentares e doenças gastrointestinais. No entanto, é potencialmente fatal e o diagnóstico deve ser realizado o mais brevemente possível.²

DIAGNÓSTICO

Manifestações Clínicas

Sintomas inespecíficos como astenia, anorexia, perda de peso e distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos, diarreia e constipação) são as manifestações mais comuns da DA, sendo os três primeiros presentes em 100% dos casos. A deficiência dos hormônios adrenais também pode acarretar dor abdominal, hipotensão (principalmente postural), avidez por sal, redução da libido e rarefação dos pelos axilares e pubianos apenas nas mulheres.¹ Uma manifestação mais específica da DA (não está presente na IA secundária) é a hiperpigmentação, presente em 92-94% dos pacientes. A hiperpigmentação decorre de uma maior concentração de melanina na pele pela elevação do ACTH e seu precursor, a pró-opiomelanocortina (POMC). Caracteriza-se por ser generalizada, porém é mais facilmente percebida em áreas expostas ao sol (face, pescoço, dorso das mãos), em regiões propensas a traumas ou fricção (dedos dos pés, cotovelos, joelhos, cintura, ombros) e nas linhas de dobras da mão, aréola, mamilo, axila, períneo, cicatriz umbilical e cavidade oral. Outro sinal que se manifesta na pele é o vitiligo, o qual está presente em 10-20% dos pacientes diagnosticados com DA e sugere autoimunidade como etiologia. A amenorreia também é um achado possível, e pode resultar da doença crônica, da perda de peso ou de uma ooforite autoimune. Sintomas psiquiátricos, como síndrome cerebral orgânica, depressão ou psicose, podem ocorrer em pacientes com doença grave ou de longa duração.³ A DA pode ocorrer isoladamente, mas cerca de 50-60% dos pacientes têm outras doenças autoimunes associadas, configurando as síndromes poliglandulares autoimunes (SPA). Torna-se importante, então, investigar a presença de hipoparatiroidismo, DM tipo 1, vitiligo, doença celíaca e tireoideopatias autoimunes.^{3,4} Deve-se estar atento, também, a suspeita diagnóstica de DA em pacientes com hipotireoidismo que

tiveram piora clínica após o início do tratamento com levotiroxina. Nesses casos, a deficiência de cortisol dos pacientes não acompanha o aumento da taxa metabólica desencadeada pela melhora da função tireoideana. O quadro 1 apresenta, de maneira sumária, características que levam a suspeição de Doença de Addison.

Exames Laboratoriais

Alterações laboratoriais inespecíficas como hiponatremia (88%), hipercalemia (64%), acidose metabólica, anemia e azotemia são comuns na IA e podem ser o primeiro indício da doença. O paciente também pode apresentar hipoglicemia de jejum, hipoglicemia pós-prandial e hipercalcemia (6%), mas estas são menos frequentes. Quando se suspeita do diagnóstico, a dosagem do cortisol basal (coletado entre 8-9 horas da manhã) pode ser útil como exame inicial. Níveis $\leq 5\mu\text{g/dL}$ sugerem a presença de IA, enquanto valores $\geq 18\mu\text{g/dL}$ praticamente excluem o diagnóstico.¹ Para confirmação, o teste de estimulação com tetracosactídeo (Cortrosina® ou Synachten®), porção ativa da molécula de ACTH, é considerado um dos melhores métodos. Após administração de 250 μg de tetracosactídeo por via endovenosa, realiza-se dosagem de cortisol nos tempos 0, 30 e 60 minutos, e, se um dos valores for $\geq 18\mu\text{g/dL}$, exclui-se DA. Alguns estudos sugeriram que a dosagem de 250 μg seria supra fisiológica, reduzindo a sensibilidade do exame, e propuseram a realização de testes com 1 μg . Entretanto, o uso de uma dosagem menor acarretou muitos falsos positivos e, por isso, não mostrou vantagem em relação à dose tradicional.⁵ A Cortrosina® e o Synachten® não são disponibilizados no Brasil, necessitando de importação para sua utilização. Na investigação do tipo de IA (primária ou secundária), a dosagem sérica do ACTH é útil, pois somente na primária o ACTH encontra-se elevado. Dessa maneira, concentrações $>100\text{pg/ml}$ apontam para uma DA.² Quando confirmado esse diagnóstico, investiga-se etiologia autoimune pela presença de auto anticorpos adrenais (ACA), presentes em 60-80% dos casos de DA autoimune.^{1,2} Infelizmente, são poucos os laboratórios no Brasil que realizam essa avaliação.² Em pacientes críticos, é válido pesquisar valores ao acaso de cortisol sérico, para não retardar o diagnóstico. Níveis $< 9\mu\text{g/dL}$ e $> 34\mu\text{g/dL}$, respectivamente, indicam e excluem o diagnóstico de hipocortisolismo.³

Exames De Imagem

Tomografia computadorizada (TC) e Ressonância magnética (RM) podem auxiliar na diferenciação etiológica da IA primária. Na adrenalite autoimune, as glândulas suprarrenais apresentam tamanho normal ou diminuído, ao contrário do que ocorre nas outras patologias. A visualização de calcificações pode indicar tuberculose adrenal (presentes em 50% dos casos) e outras doenças granulomatosas crônicas, metástases ou uma hemorragia antiga. Na suspeita de

doenças glanulomatosas, uma biópsia adrenal guiada por TC pode ser útil para selar o diagnóstico. À radiografia simples de tórax é comum observar microcardia (diminuição da área cardíaca), ocasionada pela depleção crônica e severa de sódio.³

TRATAMENTO

O tratamento da insuficiência adrenal com a reposição hormonal de glico e mineralocorticoides é essencial para a manutenção da vida. A hidrocortisona, forma farmacológica genérica do cortisol, é a opção de escolha na reposição de glicocorticoides, por ser natural e ter atividade mineralocorticoide inerente.³ A dose preconizada, atualmente, é de 15-25 mg/dia, dividida em duas ou três administrações. Um regime inicial típico seria hidrocortisona 10mg ao acordar, 5mg ao meio-dia e 5mg no início da noite.¹ No entanto, no Brasil não há disponibilidade de hidrocortisona oral e o tratamento é realizado com glicocorticoides sintéticos de ação intermediária, tipo prednisona e prednisolona, em dose de 5mg pela manhã e 2,5 mg à tarde. Os glicocorticoides de ação prolongada, como dexametasona, devem ser evitados por implicarem em risco aumentado de desenvolver síndrome de Cushing iatrogênica.² Pode ser necessário doses maiores de glicocorticoides em indivíduos que utilizam medicações que aumentam seu metabolismo hepático, como fenitoína barbitúricos, rifampicina, aminoglutetimida ou mitotano, e em pacientes com grande excesso de peso.³ O acompanhamento dos pacientes em tratamento é baseado na história e no exame clínico, pois não existem exames laboratoriais satisfatórios para o controle. Sinais como hipertensão, ganho de peso excessivo, pele fina e intolerância a glicose sugerem hiperdosagem, enquanto perda de peso, astenia, anorexia e hiperpigmentação ocorrem em uma dosagem insuficiente.¹ Atualmente, uma hidrocortisona de liberação modificada (Chronocort®) está sendo testada. Apresenta-se como uma opção que reproduz melhor a secreção circadiana fisiológica do cortisol, com alta exposição durante as primeiras quatro horas da manhã e níveis gradualmente menores ao longo do dia e intervalo livre de cortisol durante a noite. Isso parece influenciar de maneira importante no desfecho metabólico dos pacientes e na sua qualidade de vida.⁶⁻⁸ A reposição de mineralocorticoides é realizada com a fludrocortisona (Florinefe® - comprimidos de 0,1mg), com uma dose entre 0,05-0,2mg/dia. O ajuste é feito conforme resposta clínica: hipertensão e edema de tornozelo sugerem dosagem excessiva, enquanto avidez por sal, hipotensão postural e hipercalemia são sinais de reposição insuficiente. Além disso, a mensuração da atividade da renina plasmática pode auxiliar na otimização da dose de fludrocortisona, pois uma atividade acima ou abaixo do normal sugere respectivamente uso insuficiente e excessivo do fármaco.¹ O uso da desidroepiandrosterona (DHEA) é controversa, com resultados conflitantes na

literatura. Foi sugerido, recentemente, que o tratamento em adultos traria poucos benefícios para a utilização de rotina, mas que talvez seja útil em mulheres na idade puberal ou naquelas tratadas adequadamente e que continuam com queixas relacionadas à libido e qualidade de vida.^{3,5} Os pacientes com IA devem ser educados quanto ao risco da ocorrência de crise adrenal em vigência de infecções, cirurgias ou traumas e a como identificar e proceder nessa situação. Na ocorrência de situações de estresse, dobra-se ou triplica-se a dose do glicocorticoide, a fim de mimetizar a resposta fisiológica do organismo.¹ O ideal, pela possibilidade de emergência médica, é possuir ampolas de hidrocortisona em domicílio e utilizar pulseiras de identificação com nome, telefone de contato, nome e telefone do médico, diagnóstico e fármacos em uso.² Se estiver em crise adrenal aguda, o paciente deve ser internado e receber solução salina fisiológica, solução glicosada 5% e hidrocortisona endovenosa na dose de 50mg a cada 6-8 horas.

Quadro 1: características que devem ser consideradas na suspeita de Doença de Addison.

Pontos importantes	
Quando suspeitar de Doença de Addison?	Sintomas persistentes de fadiga, hipotensão postural, perda de peso, avidez por sal e hiperpigmentação cutâneo-mucosa
	Exames de rotina com inexplicada hiponatremia ou hipercalemia
	Paciente hipotireoideo que piorou com o tratamento com levotiroxina
	Paciente portador de DM tipo 1 com episódios de hipoglicemia inexplicáveis
Em caso de suspeita de insuficiência adrenal aguda, não retardar o início do tratamento para realização da investigação diagnóstica	

REFERÊNCIAS

1. Chakera AJ, Vaidya B. Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management. Am J Med. 2010 May;123(5):409-13.
2. Silva RC, Castro M, Kater CE et al. Insuficiência adrenal primária no adulto: 150 anos depois de Addison. Arq Brasil Endocrinol Metab. 2004;48(5):724-38.
3. Vilar L. Endocrinologia clínica. 5ª. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet. 2003;361(9372): 1881-93.
5. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2010;17(3):217-23.
6. Johannsson G, Filipsson H, Bergthorsdottir R, et al. Long-acting hydrocortisone for glucocorticoid replacement therapy. Horm Res. 2007;68 Suppl 5:182-8.
7. Debono M, Ghobadi C, Rostami-Hodjegan A, et al. Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(5):1548-54.
8. Johannsson G, Nilsson AG, Bergthorsdottir R, et al. Improved cortisol exposure-time profile and outcome in patients with adrenal insufficiency: a prospective randomized trial of a novel hydrocortisone dual-release formulation. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(2):473-81.