Endocrinologia e Imunologia
Edição 8
O caminho para compreender as doenças metabólicas, hormonais e autoimunes

Capítulo 3

DOENÇA DE ADDISON: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MARIA MARTA PRADO LIMA[1]
DANIEL OLIVEIRA SANTOS[1]
NATHALIA COSTA MONTEIRO[2]
CAROLINE ALVES OLIVEIRA SILVA[1]
LARISSA GONÇALVES DE ALMEIDA[3]
ANA BEATRIZ LIMA FRANCO PRADO[1]
NATHALYA LIMA FERREIRA[1]
ROBERTA CALUMBY BARRETTO DE MACEDO[1]
RAPHAELA GUIMARÃES FIEL[1]
BRUNO VINÍCIUS FAUTH[4]
DIOGO ROLLEMBERG CALDAS CABRAL[1]
JOÃO CLÁUDIO SILVA FONTES CORREIA[5]
RAYSSA TOLENTINO GOMES[1]
LUIZ ANTONIO BELARMINO MIZAEL[1]
MARCELO MARTINS[6]

1. Discente de Medicina na Universidade Tiradentes.
2. Docente da Universidade Tiradentes. Residência Médica de Endocrinologia na USP-RP.
3. Discente de Medicina na Universidade Nove de Julho.
4. Discente de Medicina na Universidade de Passo Fundo.
5. Discente de Medicina na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.
6. Discente de Medicina na Universidade Católica de Pelotas.

Palavras-chave: *Endocrinologia e Metabologia; Doença de Addison; ACTH*

10.59290/978-65-6029-103-4.3

INTRODUÇÃO

A Doença de Addison (DA), também conhecida como insuficiência adrenal primária, foi descrita pela primeira vez por Thomas Addison no ano de 1855. A doença ocorre quando há destruição do córtex da adrenal, e se manifesta, predominantemente, com insuficiência da produção dos hormônios do cortisol e aldosterona, causando uma elevação do ACTH. (MARINHO & NEVES, 2002; CASTRO & ELIAS, 2003).

É uma condição considerada rara, porém, que apresenta incidência crescente, mesmo que em pequenas porcentagens e com potencial fatal, se não houver diagnóstico e tratamento precoces. Dados apontam prevalência entre 0,45 a 11,7 casos a cada 100.000 habitantes, entretanto os números são subestimados devido à dificuldade de diagnóstico, rastreio e documentação. (KONG & JEFFCOATE, 1994; WILLIS & VINCE, 1997 & LAURETI *et al*., 1999).

O mecanismo patogênico resulta na destruição celular do córtex adrenal ocasionando desregulações hormonais no paciente. Essa destruição celular pode ocorrer de várias formas, relacionadas a sua etiologia: autoimunes, processos infecciosos fúngicos, bacterianas, virais, metástases adrenais e adrenoleucodistrofia. Apesar de haver uma leve discrepância entre os dados, todos apontam para a principal causa etiológica da Doença de Addison: a etiologia autoimune. Um estudo mostrou que cerca de 65 a 90% iniciam-se devido a fatores autoimunes podendo, ou não, estarem associados a outras endocrinopatias (SILVA & KATER, 1998).

A adrenalite autoimune é a principal causa etiológica da DA na Europa e nos Estados Unidos e corresponde a 68-94% dos casos. No Brasil, um estudo feito em São Paulo demonstrou que 39% dos casos no país são de origem autoimune, seguida de outras etiologias infecciosas (paracoccidioidomicose e tuberculose) e genéticas (adrenoleucodistrofias). Existem outros fatores que podem ocasionar a Doença de Addison como infecções virais, histoplasmose, hiperplasia, metástases, hemorragia adrenal e uso de certos medicamentos. (NERUP, 1974; SILVA & KATER, 1998; FALORNI *et al*., 2004 & SILVA *et al*., 2004).

Como previamente citado, o desenvolvimento da Doença de Addison pode ser de origem autoimune ou não. Quando ocorre por etiologia autoimune, pode ter associação com as Síndromes Poliglandulares (SPAs) do tipo I e tipo II. Caracteriza-se SPA do tipo I quando o paciente apresenta duas das três condições elencadas a seguir: doença de Addison, hipoparatireoidismo e candidíase mucocutânea. Já a do tipo II o paciente deve, obrigatoriamente, possuir a doença de Addison associada a doença autoimune tireoidiana ou diabetes mellitus do tipo 1 (DM1). Quanto à diferenciação na patogênese, caso seja de origem autoimune, as glândulas apresentam atrofia sem lesões e/ou calcificações, diferentemente das de origem infecciosa que se apresentam com substituição das células mononucleares por tecido fibroso (SILVA & KATER, 1998; MARINHO & NEVES, 2002).

Em relação aos sintomas da Doença de Addison muitos deles são inespecíficos, dificultando o diagnóstico. A hiperpigmentação é um dos principais sintomas que leva a pensar na desregulação hormonal. Além da clínica apresentada pelo paciente, pode-se solicitar exames laboratoriais para elucidação diagnóstica. Os exames de imagem auxiliam na busca pelo esclarecimento da possível etiologia da DA, devido a suas alterações morfológicas quando ocorre devido a distúrbios autoimunes ou não. O tratamento ideal é aquele que busque suprir a deficiência que o paciente apresenta. Faz-se uso de glicocorticoides e mineralocorticoides para

reposição hormonal (SILVA *et al*., 2004; OKI & YAMANE, 2007; ROSTIROLLA & ALMEIDA, 2013).

O presente estudo busca elucidar e reunir o que há na literatura sobre a Doença de Addison, se comprometendo a tentar esclarecer a sua epidemiologia, etiologia, patogênese, quadro clínico, exames solicitados para fins diagnósticos e tratamento utilizado.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo re-visão bibliográfica, de caráter qualitativo realizado no período de novembro de 2023 a fevereiro de 2024. Por meio de bases de dados sólidas na literatura e bem difundidas na comunidade médica e acadêmica. Foram utilizados para confecção do presente estudo bases de dados que se mostraram consolidadas no tema e com forte propriedade do assunto. Entre elas podemos citar os Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia e o Jornal Europeu de Endocrinologia (*European Journal of Endocrinology*). A formulação e pesquisa do estudo foi feita em etapas, as quais: definição do tema; elaboração dos critérios de elegibilidade; definição dos descritores; busca na literatura; análise crítica dos estudos incluídos e discussão dos resultados; e apresentação da síntese. Por fim foram escolhidos base de dados referências na saúde por apresentarem uma postura robusta sobre a temática escolhida.

Os critérios de inclusão foram: documentos em quaisquer idiomas que foram publicados acerca da temática escolhida e que se mantivessem atuais. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão. Ao final obtivemos uma amostra final de 16 referências para confecção do presente estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A insuficiência adrenal primária, ou doença de Addison, descrita por Thomas Addison em 1855 é uma doença que afeta o sistema endócrino e pode levar ao óbito. Sua epidemiologia, como citada anteriormente, possui empecilhos para que seja criado um perfil pleno desses pacientes. Sabe-se que a DA culmina em um quadro de insuficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides, devido a destruição celular do córtex adrenal com maior predileção pelo sexo feminino (SILVA & KATER, 1998; MARINHO & NEVES, 2002).

De etiologia multifatorial a DA pode ser devido a processos autoimunes, fibrose devido a infecções ou até mesmo devido a causas genéticas. No Brasil prevalece como principal etiologia causas autoimunes, entretanto há um espaço maior para causas infecciosas como preditoras no processo patogênico desencadeando a reação de destruição celular. (SILVA & KATER, 1998; FALORNI *et al*., 2004 & SILVA *et al*., 2004).

Antes de compreender o processo fisiopatológico deve ter claro quais são as funções da glândula suprarrenais, localizadas acima dos rins e com peso médio de 4 g. São divididas em três camadas: glomerular, fasciculada e reticular – as quais possuem a função de produzir aldosterona, cortisol e androgênios, respectivamente (MARINHO & NEVES, 2002; CASTRO & ELIAS, 2003).

Quando a DA se desenvolve mediante processos que referenciam a autoimunidade, buscam-se outras doenças autoimunes que o paciente possa ter. Quando coexiste mais de uma doença autoimune no paciente caracteriza-se como síndrome poliglandular, as chamadas SPAs. Caso o paciente possua a SPA do tipo I ele precisa apresentar dois dos três critérios básicos: doença de Addison, hipoparatireoidismo

e candidíase mucocutânea. Ainda na SPA tipo I pode-se apresentar: distrofia de ectoderma, hipogonadismo hipergonadotrófico, vitiligo, anemia perniciosa, síndromes de má absorção e hepatite autoimune (SILVA & KATER, 1998).

Para a SPA do tipo II a DA é um critério obrigatório e busca saber se o paciente possui DM1 e/ou doença autoimune tireoidiana. Comumente para a SPA do tipo II existe maior prevalência na associação com o hipotiroidismo primário quando comparada a DM1. Outra associação diz sobre o surgimento dos primeiros sintomas de diabetes mellitus do tipo 1 que antecedem as manifestações da doença de Addison. O paciente com DA associada a SPA do tipo II pode também apresentar doença celíaca, anemia perniciosa, vitiligo, alopecia e miastenia gravis (SILVA & KATER, 1998).

Essas síndromes poliglandulares também se diferenciam por sua epidemiologia que possui algumas características que auxiliam na diferenciação. Enquanto a SPA do tipo I é agudamente rara – explicada pelo seu padrão autossômico recessivo, ocorre em sua maioria na infância. Do outro lado, a SPA do tipo II possui sua prevalência na fase adulta, dos 20 aos 60 anos, possui maior frequência em mulheres e seu padrão genético é autossômica dominante. Em ambas SPAs ocorrem alterações no sistema HLA, HLA-A3 e HLA-A28 para a SPA do tipo I e HLA-B8, DQA1, HLA-DRB1 e HLA-DQB1. Esse último subtipo garante uma maior susceptibilidade para a doença de Addison (SILVA & KATER, 1998).

Os aspectos patológicos da DA são divididos em dois grupos, os de origem autoimune e origem infecciosa. No que diz respeito à autoimunidade as glândulas adrenais encontram-se atrofiadas, porém sem apresentação de lesões ou calcificações. Suas células adrenocorticais no início do curso da doença apresentam antígenos do sistema HLA ao organismo. Quanto aos casos secundários a medula apresenta-se normal e a estrutura cortical sofre alterações. Pode ser visto um extenso infiltrado celular mononuclear que é substituído por tecido fibroso (SILVA & KATER, 1998; MARINHO & NEVES, 2002).

Outros aspectos imunológicos podem ser associados à sua etiologia autoimune, alterações da imunidade celular e humoral podem favorecer o desenvolvimento da insuficiência adrenal primária. Ao se tratar da imunidade celular percebe-se de forma clara e aceita na comunidade científica que as células T estão amplamente relacionadas ao surgimento da DA. Uma subpopulação de linfócitos do tipo CD4+ Th1 em relação aos Th2 está relacionada com uma maior influência da imunidade celular sobre a humoral. Ao se tratar da imunidade humoral, cita-se a presença de autoanticorpos como o autoanticorpo anti-córtex adrenal e anti-células produtoras de esteroides que além de relacionados à DA podem ser, também, relacionados à insuficiência ovariana precoce (SILVA & KATER, 1998).

Manifestações como astenia, anorexia, perda ponderal e distúrbios gastrintestinais – náuseas, vômitos, diarreia e constipação – de forma comum se fazem presentes na sintomatologia. Dor abdominal, hipotensão, desejo intenso por sal, coarctação da libido, pelos axilares e pubianos menos densos em mulheres (CHAKERA & VAIDYA, 2010).

Entretanto, existem sintomas mais específicos que podem – e devem – chamar a atenção para a DA. A hiperpigmentação é uma delas a qual está presente em cerca de 90% dos pacientes devido à desregulação hormonal – elevação do ACTH e da pró-opiomelanocortina (POMC), manifestação esta que pode ser percebido em áreas de dobras, exposição solar, traumas e/ou fricção. Menos frequente, entre 10 a

20% dos casos, o vitiligo pode ser uma das manifestações clínicas, amenorreia e sintomas psiquiátricos, como a depressão ou psicose também podem ser relatados. Pode-se dizer que a tríade para a doença de Addison é a presença de hiperpigmentação, hipotensão e hiponatremia (MARINHO & NEVES, 2002; SILVA *et al*., 2004; OKI & YAMANE, 2007; ROSTIROLLA & ALMEIDA, 2013).

Além da clínica apresentada pelo paciente pode-se solicitar exames laboratoriais para elucidação diagnóstica. Os exames de imagem auxiliam na busca pelo esclarecimento da possível etiologia da DA, devido a suas alterações morfológicas quando ocorre devido a distúrbios autoimunes ou não. Os exames complementares com fins diagnósticos podem ser feitos unicamente com coleta de dosagens séricas do cortisol – estará reduzido – e ACTH – aumentado. Se o cortisol apresentar dosagem < 3 µg/dl na presença de ACTH acima de 45 pg/ml é indicativo de DA. Níveisas de cortisol acima de 16 µg/dl excluem o diagnóstico de insuficiência adrenal (BURKE, 1985; OELKERS, 1992).

Os exames de imagem não possuem função diagnóstica, mas possuem valor elucidativo para a etiologia da doença de Addison. A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são os exames que podem auxiliar. Caso seja de origem autoimune, as glândulas adrenais apresentam-se atrofiadas ou em seu tamanho de costume. Quando, na imagem, for visualizado calcificações, pode ser indicativo para infecções, doenças granulomatosas, metástases e até mesmo hemorragias antigas. Na radiografia de tórax, caso o paciente apresente depleção severa de sódio, pode-se visualizar miocardia (ROSTIROLLA & ALMEIDA, 2013).

O tratamento ideal é aquele que busque suprir a deficiência que o paciente apresenta. Faz-se uso de glicocorticoides – dexametasona, prednisona, prednisolona, hidrocortisona – e mineralocorticoides – fludrocortisona – para reposição hormonal. No início do tratamento com os glicocorticoides deve-se usar a menor dose possível para controle dos sintomas. Quanto ao tratamento com mineralocorticoide deve ser utilizado para restabelecer o volume sanguíneo e ajustar os volumes de sódio e potássio. O tratamento deve ser feito durante toda a vida do paciente com insuficiência adrenal primária (PUNTHAKEE *et al*., 2003 & KATER, 2006).

CONCLUSÃO

Dessa forma, pode-se concluir que a doença de Addison é uma insuficiência adrenal primária que pode ser ocasionada pela etiologia autoimune ou infecciosa. Considerada rara e possui maior incidência no sexo feminino. Com quadro clínico pouco específico, necessitando um olhar minucioso para todas as alterações que o paciente apresenta e seu tratamento é baseado em suprir a ausência dos hormônios da suprarrenal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BURKE, CW. Adrenocortical insufficiency. Clinics in endocrinology and metabolism, v. 14, n. 4, p. 947-976, 1985. DOI: https://doi.org/10.1016/S0300-595X(85)80084-0

CASTRO, MARGARET; ELIAS, LUCILA LK. Insuficiência adrenal crônica e aguda. Medicina (Ribeirão Preto), v. 36, n. 2/4, p. 375-379, 2003. DOI: https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v36i2/4p375-379

CHAKERA, ALI J.; VAIDYA, BIJAY. Addison disease in adults: diagnosis and management. The American journal of medicine, v. 123, n. 5, p. 409-413, 2010. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.12.017

FALORNI, ALBERTO *et al*. Italian addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 89, n. 4, p. 1598-1604, 2004. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2003-030954

KATER, C. E. Hiperplasia Adrenal Congênita-Como Diagnosticar e Tratar. Vilar, E. Endocrinologia Clínica, v. 3, 2006.

KONG, MARIE-FRANCE; JEFFCOATE, WILLIAM. Eighty-six cases of Addison's disease. Clinical endocrinology, v. 41, n. 6, p. 757-761, 1994. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02790.x

LAURETI, STEFANO *et al*. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 84, n. 5, p. 1762-1762, 1999. DOI: https://doi.org/10.1210/jcem.84.5.5677-7

MARINHO, LÚCIA; NEVES, CELESTINO. Doença de Addison – caso clínico. Medicina Interna, v. 9, n. 1, p. 25-27, 2002.

NERUP, JØRN. Addison's disease–clinical studies. A report of 108 cases. European Journal of Endocrinology, v. 76, n. 1, p. 127-141, 1974. DOI: https://doi.org/10.1530/acta.0.0760127

OELKERS, W. *et al*. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 75, n. 1, p. 259-264, 1992. DOI: https://doi.org/10.1210/jcem.75.1.1320051

OKI, KENJI; YAMANE, KIMINORI. Therapies for adrenal insufficiency. Expert Opinion on Pharmacotherapy, v. 8, n. 9, p. 1283-1291, 2007. DOI: https://doi.org/10.1517/14656566.8.9.1283

PUNTHAKEE, ZUBIN; *et al*. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. The Journal of pediatrics, v. 143, n. 3, p. 402-405, 2003. DOI: https://doi.org/10.1067/S0022-3476(03)00294-4

ROSTIROLLA, MARIA JÚLIA ALMEIDA; ALMEIDA, SÉRGIO LERIAS DE. Doença de Addison: diagnóstico e tratamento. Acta méd. (Porto Alegre), 2013.

SILVA, REGINA C.; KATER, CLAUDIO E. Doença de Addison de etiologia auto-imune. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 42, p. 431-443, 1998. DOI: https://doi.org/10.1590/S0004-27301998000600005

SILVA, REGINA DO CARMO *et al*. Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 48, p. 724-738, 2004. DOI: https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000500019

WILLIS, ANDREW C.; VINCE, FRANK P. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. Postgraduate medical journal, v. 73, n. 859, p. 286-288, 1997. DOI: https://doi.org/10.1136/pgmj.73.859.286