

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

1. AUTORES

- Ludimila Bezerra de Vasconcelos
- Luana Sayuri dos Santos Freitas Bandeira
- Mayara Teixeira Alexandrino Sales
- Milena Silva Sousa
- Luciana Felipe Férrer Aragão
- Annelise Barreto de Carvalho
- Ana Paula Dias Rangel Montenegro

2. SIGLAS E CONCEITOS

2.1. SIGLAS

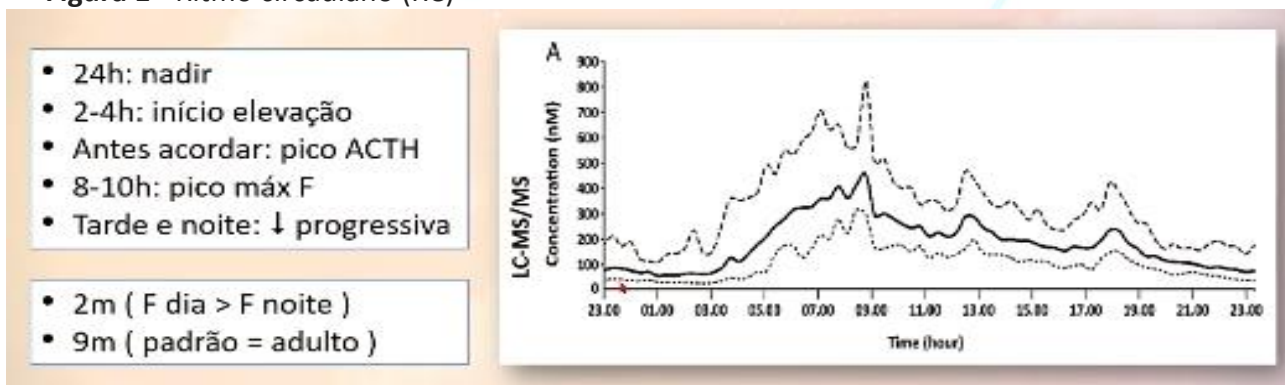
DGC-Deficiência de glicocorticoide;
 GC-Glicocorticoide;
 IA-Insuficiência Adrenal;
 QL-Quimioluminescência;
 RC-Ritmo Circadiano;
 EV-Via Endovenosa;
 IM-Via Intramuscular;
 VO-Via Oral.

2.2. CONCEITOS

A insuficiência adrenal (IA) é uma condição caracterizada pela produção deficiente de hormônios corticais. A apresentação clínica varia desde um quadro sutil e inespecífica a hipotensão e choque. Em alguns casos a produção de mineralcorticoide pode estar comprometida.

Deve-se suspeitar em todo paciente com choque, sem resposta às medidas iniciais volêmicas, associado a distúrbios hidroeletrólíticos (hiponatremia + hipercalemia + hipoglicemia + acidose metabólica).

Figura 1 - Ritmo circadiano (RC)



Fonte: Perter J M – Arch Dis Child , 2017

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

O cortisol endógeno é secretado de forma pulsátil com picos aproximadamente a cada 3 horas. O nadir do cortisol ocorre por volta de 24 – 1 h. A elevação inicia entre 2 a 4 h da manhã. O Pico de ACTH ocorre um pouco antes de acordar e logo após do acordar (1-2h) há o pico de cortisol (pico máximo é geralmente entre 8 e 10h). Logo depois, o cortisol cai.

Na criança a termo, o cortisol do dia já é maior que o cortisol da noite aos 2 meses, embora ainda não tenha o RC completo. O padrão do RC do adulto é estabelecido aos 9 meses de vida. Crianças nascidas pré-termo estabelecem o RC mais tardiamente.

Definições

- **Insuficiência adrenal:** diminuição da síntese e/ou da ação dos hormônios adrenocorticotróficos (glicocorticoides / mineralocorticoides);
- **Choque adrenal/Crise adrenal:** insuficiência adrenal aguda grave;
- **Doença de Addison:** insuficiência adrenal primária crônica;
- **Crise Addisoniana:** agudização da doença de Addison.

Classificação

Primária (nível adrenal) : disfunção ou destruição de todas as 3 zonas do cortex adrenal. Em crianças, a principal causa é hiperplasia adrenal congênita;

Secundária (nível hipofisário): Tumores pituitários, deficiência de ACTH, hipofisite, trauma cirurgico, infarto, infecções hipofisárias;

Terciária: (nível hipotalâmico): secundário a terapia prolongada de GT em altas doses, secundário a medicamentos (opioides);

Insuficiência Adrenal por insensibilidade ou resistência à ação dos hormônios adrenocorticotróficos.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

Etiologia
QUADRO 1 - ETIOLOGIAS DA INSUFICIÊNCIA ADRENAL
Distúrbios da síntese dos esteroides adrenais

- Hiperplasia adrenal congênita por deficiência de: 21-hidroxilase (*CYP21A2*), 11-beta-hidroxilase (*CYP11B1*), 17-alfa-hidroxilase, 17,20-liase (*CYP17*), 3-beta-hidroxiesteroide-desidrogenase (*3-BHSD*), P450 óxido-reductase (*POR*), *StAR* e *CYP11A1*)

- Deficiência da cortisona redutase
- Deficiência aparente da cortisona redutase

Distúrbios da produção ou ação da aldosterona

- Hipoaldosteronismo por deficiência da aldosterona sintase (*CYP11B2*)
- Pseudo-hipoaldosteronismo

Disgenesia (hipoplasia) adrenal congênita

- Deficiência do receptor *DAX1*, por mutação do *NROB1* (*DAX1*), também conhecida como hipoplasia adrenal congênita ligada ao X
- Deficiência do *SF-1* (*steroidogenic factor-1*) por mutação do *NR5A1* (*SF1*)
- Síndrome da deleção de genes contíguos Xp21 (distrofia de Duchenne, *NROB1* e glicerol-cinase)
- Síndrome *IMAGE* (*intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congênita, genital anomalies*), causada por mutações do *CDKN1C*
- Síndrome de Pallister-Hall, por mutação do *GLI3*
- Síndrome de Meckel, por mutação do *MKS1*
- Síndrome de Pena-Shokeir, por mutação do *DOK7* e *RAPSN*

- Síndrome de Galloway-Mowat, por mutação do *WDR73*

- Pseudotrissomia do cromossomo 13

Distúrbios do metabolismo do colesterol

- Deficiência da lipase ácida lisossomal (doença de Wolman ou xantomatose familiar primária), causada por mutações do *LIPA*
- Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, por mutações do *DHCR7*
- Abetalipoproteinemia, por mutação do *MTP*
- Hipercolesterolemia familiar, por mutação do *LDLR*

Distúrbios da biogênese dos peroxissomas

- Adrenoleucodistrofia ligada ao X, por mutação do *ABCD1*
- Adrenoleucodistrofia neonatal, por mutação do *PEX1*
- Doença de Refsum (doença de depósito do ácido fitânico), por mutação do *PHYH* e *PEX7*
- Síndrome de Zellweger (síndrome cérebro-hepatorenal), por mutações do *PEX1* e outros genes *PEX*

Insensibilidade ao ACTH

- Deficiência familiar de glicocorticoide, por mutação do *MC2R* (tipo 1) e *MRAP* (tipo 2)
- Síndrome de Allgrove ou síndrome do triplo A (acalasia, alacrimia, insensibilidade ao ACTH), por mutação do *AAAS*
- Defeito de reparação do DNA, por mutação do *MCM4*
- Deficiência de detoxificação de radicais mitocondriais, por mutação do *NNT* e *TXNRD2*

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

Doenças autoimunes

- Adrenalite autoimune isolada
- Síndrome poliglandular autoimune: tipos 1, 2 e 4
- Síndrome POEMS

Mitocondriopatias

- Síndrome de Kearns-Sayre
- MELAS

Lesões do córtex adrenal

- Hemorragia
- Infecções: meningococemia, tuberculose, citomegalovirose, aids, criptococose, histoplasmose, blastomicose, toxoplasmose, septicemias bacterianas (síndrome de Waterhouse-Friderichsen)
- Doenças infiltrativas: hemocromatose, amiloidose, sarcoidose, neoplasias

Medicamentos

- Cetoconazol, etomidato, mitotano, acetato de megestrol, aminoglutetimida, metirapona, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, suramina

Iatrogenia

- Adrenalectomia para retirada de tumor adrenal

StAR: steroidogenic acute regulatory protein; SF-1: steroidogenic factor-1; IMAGE: intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congênita, genital anomalies; MELAS: mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, stroke-like episodes.

Fonte: Alves, C.A.D, Endocrinologia Pediátrica, 2019

A retirada de glicocorticoide inadequadamente é uma frequente e importante causa de IA.

● Classificação Estatística internacional e problemas relacionados à saúde - CID10

- E27.1 - Insuficiência adrenocortical primária
- E27.2 - Crise Addisoniana
- E27.3 - Insuficiência adrenocortical induzida por drogas
- E27.4 - Outras insuficiências adrenocorticais e as não especificadas

3. DESCRIÇÃO

Produção de protocolo para diagnóstico e manejo clínico, laboratorial e de imagem de pacientes com diagnóstico de Insuficiência Adrenal.

4. JUSTIFICATIVAS

- ✓ A insuficiência adrenal (IA) é uma condição potencialmente fatal. Embora rara em Pediatria (0,45-11,7 casos por 100.000 hab), e, quando ocorre de forma aguda, pode ser ameaçadora à vida;
- ✓ A incidência de IA tem aumentado devido aos efeitos colaterais de tratamento com glicocorticoides (GC) usados para tratamento de neoplasias.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.009
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL		Emissão: 20/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão: 20/06/2026	

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

● Critério de inclusão

- Dosagem de cortisol abaixo de 5 mcg/dL e de ACTH acima 22 pg/mL; ou
- Dosagem de cortisol abaixo de 18 mcg/dL após teste de estímulo com 250 mcg de ACTH (por via EV ou IM); ou
- Dosagem de renina plasmática acima do valor de referência e aldosterona no limite inferior ou abaixo do valor de referência.

● Critério de exclusão

- Dosagem de cortisol abaixo de 5 mcg/dL, com ACTH abaixo de 22 pg/mL ou sem dosagem de ACTH concomitante;
- Contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.

6. HISTÓRIA CLÍNICA E EXAME FÍSICO

6.1. Diagnóstico Clínico

● **Deficiência de glicocorticoide (GC):** os sintomas podem ser inespecíficos ou mais abruptos e intensos. Hipoglicemia em jejum, náusea, vômito, perda de peso, atraso do crescimento, astenia, cansaço, fraqueza muscular e cefaléia matinal. Se a insuficiência adrenal for primária, hiperpigmentação cutânea (em recém-nascidos – mamilos, axilas, umbigo e genitália; em crianças maiores - cotovelos, joelhos, axila, palma das mãos, cicatrizes e borda gengival). Em pacientes com vitiligo, lembrar de IA por doença de Addison. Sempre importante interrogar sobre consanguinidade .

● **Deficiência de mineralocorticoide:** Aumento da excreção renal de sódio (crise de perda de sal) caracterizada por: anorexia, avidez por sal, desidratação, perda de peso, hipotensão, tontura, hiponatremia, hipocloremia, hiperpotassemia, acidose metabólica e, nos casos mais graves, choque.

● Deficiência de Andrógenos:

PRÉ NATAL	PRÉ-PÚBERES (deficiência pós-natal)	PÚBERES (deficiência pós-natal)
Virilização inadequada da genitália externa em fetos do sexo masculino.	Assintomática	Meninas: diminuição dos pelos axilares e pubianos e redução da libido Meninos: sintomas são ausentes, porque neles a maior produção de andrógenos é proveniente dos testículos.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

7. EXAMES DIAGNÓSTICOS INDICADOS

7.1. Diagnóstico Laboratorial

● Avaliação Inicial

A triagem inicial deve incluir cortisol sérico e ACTH, que devem ser colhidos pela manhã entre 7 e 9 horas.

Pode ser avaliada por cortisol sanguíneo plasmático ou por frações livres (salivar ou urinário).

❖ **Cortisol sérico matinal:**

- Cortisol normal: 5 a 25 mcg/dL
- Cortisol baixo (< 5 mcg/dL): confirma insuficiência adrenal.
- Cortisol elevado (> 25 mcg/dL): sugere resistência periférica aos glicocorticóides.
- Cortisol inapropriadamente baixo em momento de estresse ou crise, indica IA
 - Se associado à hiponatremia e à hiperpotassemia, sugere insuficiência adrenal primária causada por distúrbios da síntese ou ação (insensibilidade periférica) da aldosterona.

■ **Interferente pré analíticos do cortisol:**

- Condições de coleta: restrição hídrica, jejum, sono
- Cuidados com amostra: local de obtenção, fluidos EV, hemodiálise, atraso do congelamento, soro/plasma
- Momento da coleta: ritmos secretórios, fase do desenvolvimento

■ **Interferente na análise do cortisol:**

- Extração/separação do cortisol da amostra
- Proteínas livres presentes
- Ac heterofílicos/ac anti-hormônios
- Cruzamentos de cortisol/prednisona (geralmente espera-se de 3 a 4 meias-vidas plasmáticas para fazer a medida do cortisol)

■ **Interferente de metabolização do cortisol:**

- redução: fenitoína, fenobarbital, eritromicina. (aumentam concentração de cortisol)
- aumento: T4, testosterona, rifampicina. (diminuem concentração de cortisol)

❖ **Cortisol urinário:** mede frações livres do cortisol - quanto menor a criança mais difícil será a coleta.

➤ **Método:** Dosagem por espectrometria de massa em tandem após cromatografia líquida (LC-MS/MS).

➤ **Cortisol livre urinário:**

- Masculino: 4,2 a 60,0 microg/24h
- Feminino: 3,0 a 43,0 microg/24h

➤ **Cortisona livre urinária:**

- Masculino: 17 a 141 microg/24h
- Feminino: 15 a 122 microg/24h

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.009
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL		Emissão: 20/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão:	20/06/2026

- **Relação cortisol/cortisona:** 0,11 a 0,67
- ❖ **Cortisol salivar:** mede frações livres de cortisol. È um bom método. Hoje com espectrometria de massa também podemos medir a cortisona. A cortisona salivar reflete melhor a quantidade de cortisol produzida nas 24h que o próprio cortisol salivar.
- **Método:** Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em tandem.
- **Adultos (condições basais):**
 - Entre 7 e 9 horas: 100 a 670 ng/dL.
 - Entre 16 e 17 horas: 50 a 140 ng/dL.
 - Entre 23 e 24 horas: até 100 ng/dL.

Ensaio Imunométricos (IRMA; QL)

LC-MS/MS

QL (policlonal)	Roche 1	10 mcg/dL	(7,0 mcg/dL)
QL (monoclonal)	Roche 2	7 mcg/dL	(4,9 mcg/dL)
LC-MS/MS		7 mcg/dL	(4,9 mcg/dL)

F basal < 5 : método ; horário coleta

- Quando se passou da avaliação por quimioluminescência (QL) do policlonal para o monoclonal houve 30% de redução do mesmo valor – ou seja diferentes kits avaliam a mesma amostra e lançam resultados diferentes). A espectrometria de massa é bem semelhante a QL monoclonal.

- ❖ ACTH sérico matinal(deferencia IA primária de secundária/terciária)
 - Aumento de ACTH >100pg/mL (ou >22pmol/L) com cortisol baixo <10mg/dL (ou 275,9 nmol/L) aumenta a suspeita diagnóstica de IA primária.
 - O ACTH é útil para diferenciar insuficiência primária de insuficiência secundária (valores maiores que 100 pg/mL levam à suspeita de IA Primária e valores menores que 100 pg/mL IA Secundária).
 - ACTH elevado + cortisol baixo: sugere IA primária por lesão glandular ou insensibilidade dos receptores do ACTH (síndrome do triplo A).
 - ACTH normal ou baixo + cortisol baixo: sugere IA secundária
- Há muitos interferentes metodológicos nessa coleta de ACTH. Muito risco de

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

falsamente baixo consequente a degradação rápida dele devido ao erro de resfriamento pós coleta.

❖ Outros exames:

➤ Aldosterona: deficiência isolada é rara, pode ser leve, mas em estresse a perda eletrolítica pode ser intensa.

➤ Renina: se elevada, associada com baixa aldosterona, indica deficiência de aldosterona

➤ Sódio, potássio:

■ Hiponatremia + hiperpotassemia + cortisol normal: sugere distúrbios isolados da síntese ou ação da aldosterona.

■ Hiponatremia + hiperpotassemia + cortisol baixo: indicam insuficiência adrenal primária.

■ Sódio e potássio normais + cortisol baixo: indicam insuficiência adrenal secundária ou primária com acometimento isolado da síntese do cortisol.

■ Sódio e potássio normais + cortisol elevado: sugere resistência aos glicocorticóides.

➤ Glicemia:

■ Hipoglicemia sugere insuficiência adrenal primária ou secundária;

■ Hiperglicemia sugere DM1 fazendo parte de uma SPEAI (colocar descrição da sigla) tipo 2.

■ Auto anticorpos adrenais (ou anticorpos 21-hidroxilase): doença de Addison

■ Ácidos graxos plasmáticos de cadeia muito longa: investigação de adrenoleucodistrofia ligada ao X

➤ Hemograma:

■ Desvio a direita, Leucopenia, linfocitose e eosinofilia são sugestivos de hipocortisolismo;

■ Anemia macrocítica sugere anemia perniciosa associada à adrenalite autoimune.

➤ Cálcio, fósforo, albumina:

■ Hipercalcemia pode ocorrer no hipocortisolismo;

■ Hipocalcemia + hiperfosfatemia pode ocorrer no hipoparatiroidismo da SPEAI tipo 1.

➤ Anticorpos:

■ Anticorpo-anti adrenal mais importante é o Ac anti-21 hidroxilase - considerar solicitar em pacientes com IA primária sem etiologia definida.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

● **Diagnóstico Incerto**

1 – TESTE ACTH

QUADRO 2 - TESTE DE ESTÍMULO COM ACTH

Indicação	Incerteza do diagnóstico
Medicação utilizada	ACTH (Cortrosina®-ampolas de 250 mcg) IM ou EV 125 mcg em crianças < 2 anos; 250 mcg em pacientes > 2 anos.
Dosar	Cortisol sérico basal e 60 minutos após o estímulo sérico. ACTH basal (para diferencial IA primária e central)
Valor normal	Cortisol pós-estímulo > 10 mcg/dL em relação ao valor basal ou pico > 18 mcg/dL (EV) ou > 16 mcg/dL (IM)
Opção	Microdoses de ACTH (1mcg por dose ou 1mcg/m2). Valor norma: pico do cortisol chega a > 14mcg/dL.
IA confirmada	Quando há esposta subnormal, especialmente em condições de estresse. *Na IA secundária, esta resposta será normal. *Esse teste não exclui IA secundária leve ou de início recente.
Teste com ACTH duvidoso	Indica-se realizar ITT

- O teste não deve ser realizado com deficiência aguda de ACTH ou IA central de início recente ou com ressecção recente de tumor, pode haver falsa resposta normal de cortisol.
- Neonatos com hipopituitarismo congênito podem ter inicialmente uma resposta falsamente normal ao teste ACTH nas primeiras semanas de vida, devendo ser repetido após um mês de vida.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

2 – TESTE DE TOLERÂNCIA À INSULINA (ITT)

QUADRO 3 - TESTE DE ESTÍMULO COM INSULINA

Indicação	Teste de escolha quanto teste ACTH não for elucidativo
Mecanismo	A hipoglicemia induzida pela insulina leva à supressão do tônus da somatostatina e estimula receptores alfa-adrenérgicos, promovendo a secreção de ACTH.
Medicação utilizada	Insulina humana regular: administrar 0,05 UI/kg, EV, pela manhã em jejum
Dosar	GH, cortisol e glicemia nos tempos 0, 15, 30, 45, 60, 90 minutos. *A glicemia tem de cair abaixo de 40 mg/dL ou ser inferior a 50% do valor basal para o teste ser válido
Valor normal	Resposta normal: cortisol pós-estímulo > 18 mcg/d
Riscos	Risco de convulsão hipoglicêmica e hipotassemia (após tratamento com solução glicosada). Não fazer em menores de 2 anos e/ou menores de 10 kg.
IA confirmada	A causa deverá ser investigada. *Se suspeita de doença auto-imune, investigar outras causas. Anticorpos anti-21 hidroxilase estão presentes em 80% dos casos auto-imunes.

3 - TESTE DO GLUCAGON

QUADRO 4 - TESTE DE ESTÍMULO COM GLUCAGON

Indicação	Opção quando o teste ACTH não for elucidativo.
Medicação utilizada	Glucagon (ampolas de 1 mg/1 mL): 30 mcg/kg (máximo 1 mg), SC, Aplica 1,5 mg apenas se paciente > 90 kg
Dosar	Dosar cortisol (e GH se indicado): basal e aos 30', 60', 90', 120', 150' e 180'
Valor normal	Pico de cortisol > 11,2mcg/dL (dose de 0,03mg/kg) Pico de cortisol > 8,8 mcg/dL (dose fixa 1mg ou 1,5mg)
	**Não é muito utilizado por ter longa duração(no mínimo, 3 horas).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

- Tem alta taxa de falsos positivos em crianças (23,7%), com cortisol baixo no sangue, mas com pico de cortisol normal no teste.
- Idade mínima de 1 anos de idade

De uma forma geral, em testes de estímulos, o cortisol:

- <10mcg/dL: são fortemente sugestivos de teste não responsivo
- 12 a 16 mcg/dL: interpretar o teste baseado em outros exames e quadro clínico de IA. Pode sugerir dosar ac anti-adrenal.
- >18 mcg/dL: fortemente sugestivo de teste normal

- Diferenciar IA Primária e Secundária

Outros testes utilizados para diferenciar insuficiência primária da secundária são:

- Teste da metirapona

QUADRO 5 - TESTE DE ESTÍMULO COM METIRADONA

Indicação	Diferenciar IA primária e secundária
Mecanismo	A metirapona ou metopirona inibe a enzima P450c11 (11B-hidroxilase) que catalisa a etapa final da biossíntese de cortisol. A inibição da secreção do cortisol interrompe o feedback negativo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em um aumento compensatório de ACTH, que pode ser detectado pelo acúmulo do precursor 11-desoxicortisol (composto S).
Medicação utilizada	Metirapona (não disponível no Brasil): 30 mg/kg, VO, à meia-noite
Dosar	Dosar o 11-desoxicortisol (COMPOSTO S) e cortisol sérico na manhã seguinte
Valor normal	11-desoxicortisol > 5 mcg/dL (70mg/dL) e cortisol > 7 mcg/dL.
Riscos	Precipitar uma crise adrenal
	** Limitado pela dificuldade em se obter o medicamento e pelo risco de precipitar uma crise adrenal ou sintomas de IA por várias horas

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

- Diferenciar IA Secundária e Terciária
- Teste do CRH:
 - Indicado para diferenciar insuficiência adrenal secundária (hipófise) da terciária (hipotálamo).
 - Na insuficiência adrenal secundária, não ocorrerá elevação do ACTH em resposta ao estímulo com CRH, enquanto na terciária esta resposta será normal.

QUADRO 6 - TESTE COM ESTÍMULO COM CRH

Teste de estímulo com CRH
CRH: 1 mcg/kg, EV, rápido
Dosar o cortisol sérico basal e após 30 minutos
Resposta normal: elevação do cortisol de 3-4 vezes o valor basal
Não é muito utilizado pelo alto custo e efeitos colaterais

Fonte: Alves, C.A.D, Endocrinologia Pediátrica, 2019

- Exames de Imagem
- Em geral não é o exame que direciona o diagnóstico, pois não são métodos elucidativos.
 - Na IA Primária: Radiografia, ultrassonografia (US), tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome: calcificação adrenal em pacientes com doença de Wollman, tuberculose adrenal e hemorragia adrenal. Hipoplasia adrenal na mutação do DAX1 e SF-1 e síndrome IMAGE.
 - Na IA Secundária: RNM do hipotálamo e hipófise.

8. TRATAMENTO INDICADO E PLANO TERAPÊUTICO

➤ Conceitos básicos

- Há substâncias de ações
 - longas (hidrocortisona, acetato de cortisona)
 - prolongadas (prednisona, prednisolona, dexametasona) – tem atividade glicocorticoide noturna desfavorável por ter meia-vida biológica mais longa, e tem menos opções de titulação de dose, melhor adesão. Suprime melhor os andrógenos.
- As medicações podem ser administradas da seguinte forma:
 - Fracionado ou dose única;
 - Diário ou em dias alternados;
 - Por pulsoterapia – se o intuito for imunossupressão.
- Classificação do tratamento quanto à duração:
 - Curto: < 10 dias

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

Não há supressão do eixo

A suspensão da medicação pode ser feita de forma abrupta

-Intermediário: 10 a 30 dias

-Prolongado: > 30 dias

Atenção: se foi usado 20 dias de GC pode demorar de 2 a 3 semanas para eixo liberar plenamente. Se o uso foi por > 1 mês, pode demorar vários meses para liberar o eixo.

○ A dose terapêutica da medicação depende da finalidade do uso.

✓ Substitutiva:

○ Hidrocortisona 7 a 10 mg/m²/dia (a absorção do paciente pode ser de apenas 50% dessa dose). Frequentemente pode ser necessário iniciar com dose maior até 20 mg/m²/dia.

✓ Anti-inflamatória: 5 a 10 vezes.

○ Hidrocortisona 50-100mg/m²/dia / (Prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg/dia)

✓ Imunossupressora: > 10 vezes

○ Pacientes com hipotireoidismo associado a IA , devem primeiro receber a reposição de cortisol , e só depois do hormônio tireoideano (HT), para assim evitar crise adrenal (visto que o HT aumenta o metabolismo do cortisol).

○ Retirada do glicocorticóide (GC)

▪ Deve-se ter cuidado com supressão do eixo HH.

▪ Deve-se evitar reativação da doença de base (a retirada abrupta pode reativar a doença de base :ex asma)

▪ Idealmente deve-se passar o GC de ação longa ou intermediária para de ação curta antes da retirada.

✓ Ação longa – intermediária – curta.

▪ Devem ser realizadas:

✓ Doses múltiplas (eixo a noite cronicamente inibido)

✓ Doses únicas pela manhã (libera eixo a noite)

✓ Alternadas . Esse esquema permite a liberação lenta do eixo.

Protocolo de Samuels

QUADRO 7 - DESMAME DE CORTICÓIDE

Prednisona	Redução (↓)
>20 mg	25 % /4 dias
10 a 20 mg	2,5 mg/ 7 dias
< 10 mg	2,5 mg / 15 dias

➤ **Tratamento da IA Crônica:**

○ A reposição de glicocorticoide é indicada para todas as formas de insuficiência adrenal, exceto para distúrbios isolados da síntese e/ou ação da aldosterona e nos pacientes com resistência aos corticosteróides.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.009
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL		Emissão: 20/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão: 20/06/2026	

QUADRO 8 - TRATAMENTO IA CRÔNICA COM GLICOCORTICÓIDE

Primeira-escolha:

- Hidrocortisona 10mg/m²/dia
 - IA: 2 doses (não se faz dose noturna pois não se quer suprimir o eixo)
 - HAC: 3 doses (dose noturna para manter a supressão do eixo)

*Devem ser formulados ou importados

*Devem ser feitos em comprimidos

*Cortisona é contra-indicado em hepatopata

Segunda-escolha:

- Prednisolona 1 a 2 mg/m²/dia
 - IA:1 dose manhã
 - HAC : 1-2 doses

*meia-vida mais longa e maior potência na supressão do ACTH e na supressão do crescimento que hidrocortisona

*Prednisona é contra-indicado em hepatopatas

*Não tem ação mineralocorticoide. Deve repor com 9-alfa-fludrocortisol / fludrocortisona

Dexametasona: não recomendado devido a elevado efeito supressor do crescimento.

Alkindi são granulos de hidrocortisona para crianças e adolescentes já aprovados em alguns países, mas pouco usados pelo seu alto custo

Em adultos novos GC já foram aprovados em alguns países como Plenadren, Chonocort – imitam melhor o padrão de secreção de cortisol

O Mineralocorticoide (doses de manutenção)

- Indicação: IA primária + produção de mineralocorticóides (hipoaldosteronismo).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

QUADRO 9 - TRATAMENTO IA CRÔNICA COM MINERALOCORTICÓIDE

<p>Fludrocortisona (Florinefe®)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apresentação: comprimidos de 0,05 a 0,1 mg ou 50 a 100 mcg - Posologia: 0,1 mg (100mcg), VO, 1 vez/dia <ul style="list-style-type: none"> ✓ Neonatal: 0,1 a 0,3 mg/dia ✓ Lactente: 0,1mg/dia ✓ > 4 anos: 0,05mg/dia - Recém-nascidos ou lactentes: necessitam de suplementação de sal (cloreto de sódio) nas mamadas na quantidade de 1(17 mEq) a 2 g/dia - Dose adequada: resolução da hiponatremia, hiperpotassemia, elevação da renina e desidratação - Doses excessivas podem causar sobrecarga de volume <p>*Se associada a prednisona, prednisolona ou dexametasona, pode precisar de dose maior</p>
<p>Pseudo-hipoaldosteronismo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cloreto de sódio (sal), por via oral - Não há resposta ao Florinefe®

➤ Tratamento IA Aguda

Pacientes com IA primária devido a deficiência de mineralcorticoide podem ter maior risco de crise adrenal.

o Hidratação

- **Paciente em choque:** a ressuscitação volêmica será realizada usando SF 0,9% ou ringer lactato, alíquotas de 20 mL/kg, EV, em no máximo 20 minutos, por 1 a 4 vezes, se necessário.
- **Paciente que não estiver em choque:** administrar solução 1:1 em volume correspondente a 1,5 a 2 vezes a necessidade hídrica de manutenção.
- Reavaliar sinais de perfusão sistêmica ao final de cada fase. Monitorar sinais de sobrecarga hídrica. Nos pacientes hemodinamicamente estáveis, manter as necessidades hídricas de manutenção.
- Se apresentar hipoglicemia, infundir 2-5 mL/kg de glicose 10%

O Glicocorticoide (doses de estresse)

Deve-se aumentar a dose de GC a depender da gravidade do estresse sofrido.

- Leve: dobrar a dose.
- Moderado: aumentar de 3 a 5 vezes.
- Grave: aumentar até 5 a 10 vezes.

Uso endovenoso, intramuscular ou retal (se necessário)

- As doses de glicocorticóides a serem administradas em situações de estresse que necessitam de reposição endovenosa são descritas na tabela abaixo (Quadro 8)

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE

Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

QUADRO 10 - SUPLEMENTAÇÃO DE GLICOCORTICÓIDE EM DOSE DE ESTRESSE

Intensidade do estresse	Estresse Clínico	Estresse Cirúrgico	Recomendação de suplementação
Mínimo	Imunização, tosse, resfriado sem febre, dor de garganta	-	Manter dose de manutenção = 10-12 mg/m ² /dia de hidrocortisona (VO, IM, a cada 6 horas); ou dose equivalente de outro corticóide (VO, a cada 12 horas) enquanto durar o estresse (24-48 horas). Depois retornar ao corticosteróide na dose habitual
Leve	Vômitos e diarreia leve, processo febril agudo, traumatismos leves	Extração dentária simples, pequenas suturas, cirurgia sob anestesia local	30-50 mg/m ² /dia de hidrocortisona (VO, IM, EV, a cada 6 horas); ou dose equivalente de outro corticosteróide (VO, a cada 12 horas) enquanto durar o estresse (24-48 horas). Depois, retornar ao corticoide na dose habitual
Moderado	Vômitos e diarreia importantes, redução da ingestão oral, infecções sistêmicas, temperatura > 39o C, fratura, parto	Extrações dentárias múltiplas, herniorrafia umbilical	50-75 mg/m ² /dia de hidrocortisona (IM, EV, a cada 6 horas); ou dose equivalente de outro corticosteróide (IM, EV, a cada 12 horas) enquanto durar o estresse (24-48 horas). Depois, retornar ao corticosteróide na dose habitual
Grave	Choque séptico, politraumatismo ou queimadura grave,	Cirurgia cardíaca, cirurgias de grande porte de outros	100-150 mg/m ² /diade hidrocortisona (EV, a cada 6 horas, ou em infusão

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.009
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL		Emissão: 20/06/2024
			Versão: 2
	múltiplas fraturas, infecções sistêmicas graves	órgãos e sistemas	venosa contínua) enquanto durar o estresse (24-72 horas). Depois, retornar ao corticosteróide na dose habitual, reduzindo a dose de estresse 50% a cada dia

Fonte: Alves, C.A.D, Endocrinologia Pediátrica, 2019

Doses equivalentes a 50 mg/m²/dia (aproximadamente 4 vezes a dose de manutenção) de hidrocortisona são: dexametasona (1,5mg/m²/dia, metilprednisolona (10 mg/m²/dia), prednisolona (12,5 mg/m²/dia).

o Hiponatremia

- ✓ Se o sódio sérico for < 120 mEq/L, ele deverá ser aumentado em 5 mEq/L, usando uma solução de NaCl 3% (1 mL = 0,5 mEq), EV, em 2 a 4 horas.
- ✓ A solução de NaCl 3% é preparada pela diluição de 15 mL de NaCl 20% + 85 mL de água destilada.
- ✓ O cálculo da reposição de sódio é feito pela fórmula:

o Hipercalemia

- Só está presente na IA primária e pode estar mascarada por vômitos.
- Restringir potássio da dieta.
- Suspende potássio da venoclise.
- No paciente sintomático + K sérico > 6 mEq/L ou alterações no ECG:
 - Gluc.Ca 10% (0,5 a 1 mL/100 kcal, EV, em 10 a 15 minutos);
 - Bic.Na 8,4% (1 a 2 mL/100 kcal, EV, em 10 a 15 minutos);
 - Glicoinsulino terapia (0,1 U/ kg de insulina humana regular + 0,5 g de glicose/ kg, EV, em 1 a 2 horas).
- Se a hiperpotassemia persistir ou a duração antecipada for de muito tempo, acrescentar sulfonato poliestireno de cálcio.
- Lembrar que, com a instituição da corticoterapia o potássio tenderá a normalizar os níveis séricos.

o Hipoglicemia

- Administrar 0,5 a 1g de glicose/kg, EV, em bolus: 5 a 10 mL/kg de SG 10% ou 2 a 4 mL/kg de SG 25%.
- Evitar SG 50% pelo risco de flebite.
- Depois, manter taxa de infusão de glicose adequada para a idade.

É importante que todos os pacientes portadores de IA recebam de seu médico uma carta (e/ou cartão) de orientações a ser levada ao serviço de emergência médica em caso de crise adrenal (anexo 1 e anexo 2).

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO		PRO.UCA-HUWC.009
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL		Emissão: 20/06/2024
			Versão: 2
		Próxima revisão: 20/06/2026	

➤ **IA no paciente gravemente enfermo**

o Devem ser considerados como candidatos à corticoterapia:

- Pacientes com choque dependente ou resistente a catecolaminas.
- Pacientes nos quais exista o diagnóstico de insuficiência adrenal (p. ex., uso crônico de corticosteróides, hipopituitarismo).
- Forte suspeita de insuficiência adrenal (p. ex., púrpura fulminante).
- A decisão de iniciar a corticoterapia é clínica, em razão das limitações da avaliação laboratorial.
- Caso estejam disponíveis, os critérios laboratoriais para definir insuficiência adrenal no choque séptico são: cortisol sérico total basal < 5 mcg/dL ou cortisol sérico total pós-ACTH < 18 mcg/dL.

o **Os corticoides utilizados são:**

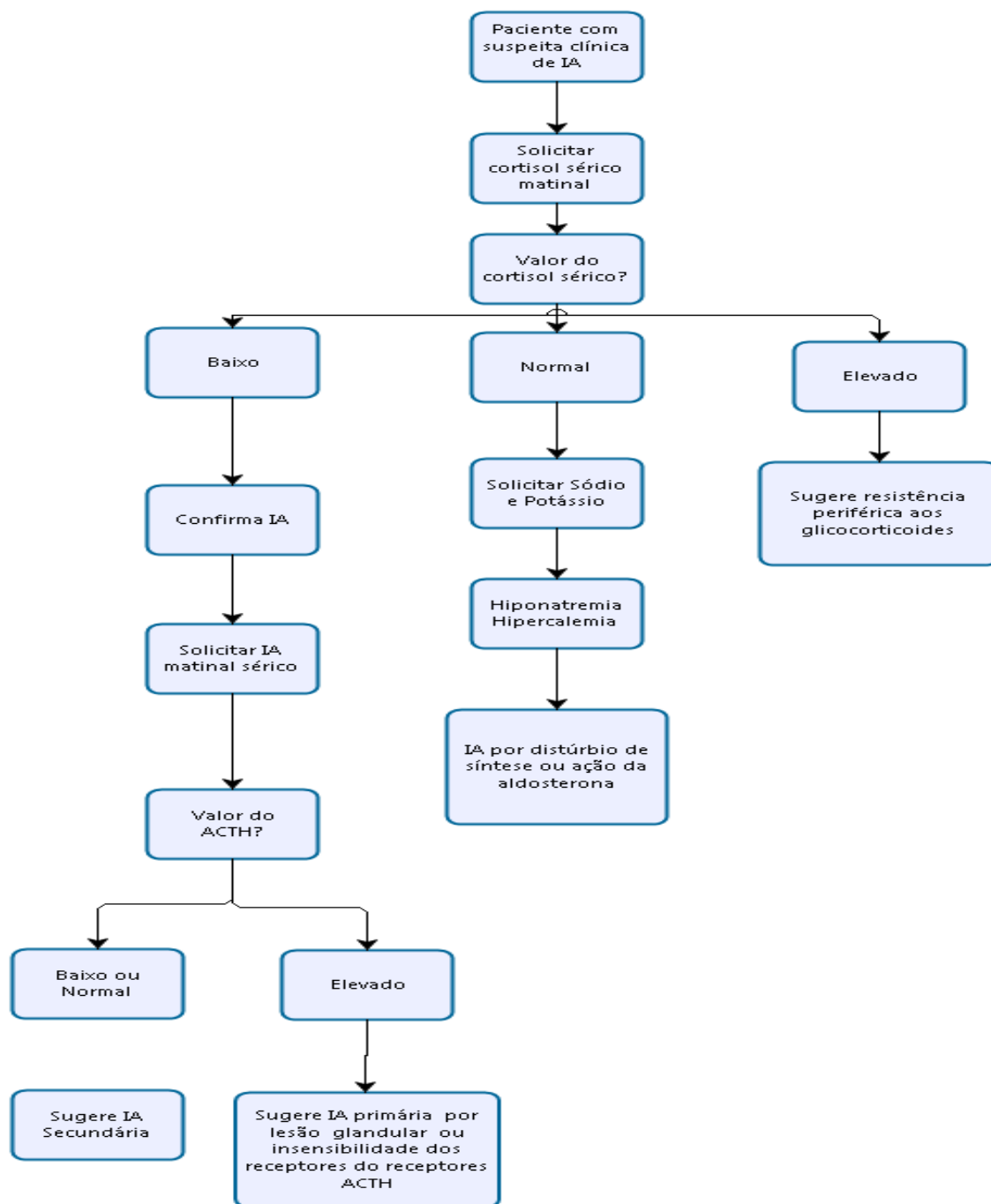
- Hidrocortisona: 6 a 8 mg/kg/dia, EV, a cada 6 horas (máximo: 240 mg/dia), por 7 dias ou até a suspender as drogas vasoativas, com desmame progressivo (25% a cada 2 dias).
- Mineralocorticoides (fludrocortisona: Florinefe®): uso opcional para adolescentes acima de 16 anos, na dose de 50 mcg, VO, 1 vez/dia.

9. CRITÉRIOS DE INTERNAÇÃO

IA aguda grave com necessidade de hidratação venosa e medicação intravenosa.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

10. FLUXOGRAMAS



SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão: 20/06/2026
		Versão: 2	

11. REFERÊNCIAS

- ALVES, C.A.C. Endocrinologia Pediátrica. 1.ed. São Paulo: Manole,2020
- Bowden SA. Current Screening Strategies for the Diagnosis of Adrenal Insufficiency in Children. *Pediatric Health Med Ther.* 2023 Apr 6;14:117-130. doi: 10.2147/PHMT.S334576. eCollection 2023.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS nº 1170 de 19/11/2015. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Insuficiência Adrenal Primária – Doença de Addison
- Donohoue, P. A. Diagnosis of adrenal insufficiency in children. UpToDate. Massachusetts. 2020
- Donohoue, P. A. Treatment of adrenal insufficiency in children. UpToDate. Massachusetts. 2020
- LONGUI, Carlos A.. Glucocorticoid therapy: minimizing side effects. : minimizing side effects. *Jornal de Pediatria, [s.l.]*, v. 5, n. 11, p. 163-171, 12 nov. 2007. *Jornal de Pediatria.*
- Manual de provas funcionais, FLEURY, 2018
- Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I, Claahsen van der Grinten H, Clemente M, Falhammar H, Hahner S, Husebye E, Kristensen J, Loli P, Lajic S, Reich N; Endo ERN (MTG1). Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine.* 2021 Mar;71(3):586-594. doi: 10.1007/s12020-021-02649-6. Epub 2021 Mar 4.
- Kline GA, Buse J, Krause RD Clinical implications for biochemical diagnostic thresholds of adrenal sufficiency using a highly specific cortisol immunoassay. *Clinical Biochemistry, Volume 50, Issue 9, June 2017, Pages 475-480*
- Uso de glicocorticoides em situações de estresse. [S. l.]: Conexão Endoped, 2020. Disponível em: <https://www.conexaoendoped.com.br/aula-especial/>. Acesso em: 20 maio 2020.
- Weiss, S. L. Septic shock in children: Ongoing management after resuscitation. UpToDate. Massachusetts. 2020

12. HISTÓRICO DE REVISÃO

VERSÃO	DATA	DESCRIÇÃO DA ALTERAÇÃO
1	29/10/2020	
2	29/05/2024	Antigo PRO.PED.008 Atualização bibliográfica; elaboração individual do protocolo; apresentação para o corpo clínico do serviço; discussão de propostas de ajustes finais; revisão ortográfica e formatação; apresentação do protocolo final.

SISTEMA DE GESTÃO DA QUALIDADE			
Tipo do Documento	PROTOCOLO	PRO.UCA-HUWC.009	
Título do Documento	PACIENTES PEDIÁTRICOS COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL	Emissão: 20/06/2024	Próxima revisão:
		Versão: 2	20/06/2026

ELABORAÇÃO	
Luana Sayuri dos Santos Freitas Bandeira Mayara Teixeira Alexandrino Sales Milena Silva Sousa Luciana Felipe Férrer Aragão Annelise Barreto de Carvalho Ana Paula Dias Rangel Montenegro	
VALIDAÇÃO	
Maria de Fátima Bastos Nóbrega de Almeida Enfermeiro/Unidade de Gestão da Qualidade	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.
APROVAÇÃO	
Daniel Willian Lustosa de Sousa Chefe da Unidade da Criança e Adolescente do HUWC	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.
Geísa Maria Evangelista Leal Chefe da Divisão de Gestão do Cuidado do HUWC	Conforme Processo SEI nº 23533.0103962024-66, assinado eletronicamente.

Permitida a reprodução parcial ou total, desde que indicada a fonte e sem fins lucrativos. 2023, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares. Todos os direitos reservados www.ebserh.gov.br