

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
RESIDÊNCIA MÉDICA NA ÁREA DE ATUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

ANA CAROLINA RODRIGUES BORGES

**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO E CONDUTA NA INSUFICIÊNCIA ADRENAL EM  
PEDIATRIA**

UBERLÂNDIA - MG  
2026

HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
RESIDÊNCIA MÉDICA NA ÁREA DE ATUAÇÃO EM ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

ANA CAROLINA RODRIGUES BORGES

**PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO E CONDUTA NA INSUFICIÊNCIA ADRENAL EM  
PEDIATRIA**

Trabalho apresentado como requisito para a conclusão da Residência Médica na área de atuação em Endocrinologia Pediátrica, pelo programa de Residência Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

Orientador: Dr. Ricardo Rodrigues  
Coorientadora: Dra. Débora Cristiane Gomes

UBERLÂNDIA - MG  
2026

BORGES, Ana Carolina Rodrigues.

**Protocolo de Avaliação e Conduta na Insuficiência Adrenal em Pediatria / Ana Carolina Rodrigues Borges - Uberlândia - MG, 2026.**

Trabalho de conclusão da Residência Médica na área de atuação em Endocrinologia Pediátrica pelo Programa de Residência Médica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia - MG.

## ATA DA APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO EM RESIDÊNCIA MÉDICA

Aos oito dias do mês de janeiro do ano de 2026, realizou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Residência Médica na área de atuação em Endocrinologia Pediátrica da Faculdade de Medicina - Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, apresentado pela Residente Ana Carolina Rodrigues Borges. Além do orientador Dr. Ricardo Rodrigues, presidente desta banca, constituíram a banca examinadora os seguintes membros: Dra Gabriela Alves Klink, Dra Luciane Carneiro de Carvalho Ribeiro.

Após a finalização da apresentação do Trabalho de Conclusão de Residência Médica pela residente, a banca examinadora iniciou a sua arguição. Os examinadores reuniram-se e deram o parecer final do trabalho escrito e da apresentação oral e atribuíram as seguintes notas:

**Avaliador 1:**

Nota final: \_\_\_\_\_

**Avaliador 2:**

Nota final: \_\_\_\_\_

**Avaliador 3:**

Nota final: \_\_\_\_\_

Obtendo como média de nota atribuída pelos três avaliadores a nota final: \_\_\_\_\_.

Divulgado o resultado pelo presidente da banca examinadora, os trabalhos foram encerrados e eu, Ricardo Rodrigues, presidente da banca, a presente ata que assino juntamente com os demais membros da banca examinadora.

---

*A infância é marcada por ritmos hormonais complexos;  
compreender seu impacto é essencial para promover  
crescimento e desenvolvimento adequados.*

*— Adaptado de Melvin M. Grumbach,  
Endocrinologia Pediátrica.*

## RESUMO

A insuficiência adrenal é uma condição endócrina potencialmente fatal, caracterizada pela produção inadequada de glicocorticoides e, nos casos primários, também de mineralocorticoides. Em crianças e recém-nascidos, sua apresentação clínica costuma ser inespecífica, o que contribui para atrasos diagnósticos e aumento do risco de crises adrenais. Diante da diversidade etiológica, da variabilidade clínica conforme a faixa etária e das particularidades do manejo pediátrico, torna-se fundamental a padronização de condutas baseadas em evidências científicas. O estudo visa elaborar um protocolo clínico baseado em evidências científicas atuais, por meio de uma revisão sistemática da literatura, para orientar o diagnóstico, manejo e acompanhamento da insuficiência adrenal em faixa etária pediátrica, em diferentes contextos clínicos, com foco na identificação precoce, condutas terapêuticas adequadas e prevenção de crises adrenais. A busca foi realizada na base de dados PubMed, utilizando descritores relacionados à insuficiência adrenal, diagnóstico e tratamento, com inclusão de estudos publicados nos últimos cinco anos, além de diretrizes oficiais da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, da Endocrine Society e do Ministério da Saúde. Após triagem e aplicação dos critérios de elegibilidade, 18 estudos foram incluídos na revisão. Os resultados evidenciaram ampla diversidade de contextos clínicos, incluindo insuficiência adrenal neonatal, causas genéticas, autoimunes, infecciosas e iatrogênicas, além de situações de estresse fisiológico associadas a crises adrenais. Com base nos achados, foi proposto um protocolo clínico estruturado, contemplando fluxograma diagnóstico, condutas específicas por etiologia, diretrizes terapêuticas ajustadas à superfície corpórea, cuidados em situações de risco e estratégias de educação em saúde. Conclui-se que a sistematização de um protocolo clínico assistencial pode contribuir para o reconhecimento precoce da insuficiência adrenal, redução de complicações e melhoria da segurança e qualidade da assistência pediátrica.

**Palavras-chave:** Insuficiência adrenal; Pediatria; Crise adrenal; Protocolo clínico; Revisão sistemática da literatura.

## ABSTRACT

Adrenal insufficiency is a potentially life-threatening endocrine disorder characterized by inadequate production of glucocorticoids and, in primary forms, mineralocorticoids. In children and newborns, its clinical presentation is often nonspecific, which contributes to delayed diagnosis and an increased risk of adrenal crises. Given the etiological diversity, age-related clinical variability and the specific challenges of pediatric management, the standardization of evidence-based clinical approaches is essential. This study aimed to develop a clinical protocol based on current scientific evidence, through a systematic literature review, to guide the diagnosis, management and follow-up of adrenal insufficiency in different clinical contexts, with emphasis on early identification, appropriate therapeutic strategies and prevention of adrenal crises. The literature search was conducted in the PubMed database using descriptors related to adrenal insufficiency, diagnosis and treatment, including studies published within the last five years, as well as official guidelines from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism, the Endocrine Society and the Brazilian Ministry of Health. After screening and application of eligibility criteria, 18 studies were included in the review. The results revealed a wide range of clinical contexts, including neonatal adrenal insufficiency, genetic, autoimmune, infectious and iatrogenic causes, as well as physiological stress-related situations associated with adrenal crises. Based on these findings, a structured clinical protocol was proposed, comprising a diagnostic flowchart, etiology-specific management, body surface area-adjusted therapeutic guidelines, care in high-risk situations and health education strategies. It is concluded that the systematization of a clinical care protocol may contribute to early recognition of adrenal insufficiency, reduction of complications and improvement in the safety and quality of pediatric care.

**Keywords:** Adrenal insufficiency; Pediatrics; Adrenal crisis; Clinical protocol; Systematic literature review.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fluxograma do processo de triagem dos artigos selecionados para a RSL .....	14
Figura 2. Fluxograma do diagnóstico em insuficiência adrenal .....	40



## LISTA DE TABELAS

Quadro 1. Artigos selecionados para compor a RSL que basearam a construção do protocolo assistencial.....	16
Quadro 2. Etiologias da insuficiência adrenal primária .....	23
Quadro 3. Etiologias da insuficiência adrenal central .....	26
Quadro 4. Condutas específicas por etiologia clínica .....	38
Quadro 5. Tabela terapêutica da insuficiência adrenal em crianças.....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
CMV	Citomegalovírus
CRH	Hormônio liberador de corticotropina
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de dehidroepiandrosterona
EV	Endovenoso
GH	Hormônio do crescimento
HHA	Eixo hipotálamo–hipófise–adrenal
IA	Insuficiência adrenal
IAC	Insuficiência adrenal central
IAP	Insuficiência adrenal primária
IM	Intramuscular
ITT	Teste de tolerância à insulina
LC-MS/MS	Cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa
MS	Ministério da Saúde
NNT	Transidrogenase de nucleotídeos de nicotinamida
PA	Pressão arterial
RM	Ressonância magnética
RSL	Revisão sistemática da literatura
SBEM	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
SC	Superfície corpórea
SG	Soro glicosado
TC	Tomografia computadorizada
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TSS	Teste de estímulo com ACTH
UTI	Unidade de terapia intensiva
VO	Via oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>2 METODOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>3 REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA .....</b>	<b>15</b>
3.1 ETIOLOGIAS DA INSUFICIÊNCIA ADRENAL .....	22
3.2 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS .....	27
3.3 DIAGNÓSTICO .....	29
3.4 MANEJO TERAPÊUTICO .....	34
<b>4 PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO (BASEADO NA RSL).....</b>	<b>35</b>
4.1 FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO .....	35
4.2 CONDUTAS PARA CADA ETIOLOGIA/SITUAÇÃO CLÍNICA.....	37
4.3 DIRETRIZES DE TRATAMENTO (DOSE, VIA, TEMPO, MONITORAMENTO) .....	38
4.4 EDUCAÇÃO DO PACIENTE E EQUIPE .....	44
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>45</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>47</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A glândula adrenal é um órgão endócrino, par, localizado sobre o polo superior de cada rim. Cada adrenal pesa entre 7 e 12 gramas em adultos saudáveis e apresenta formato triangular à direita e semilunar à esquerda. É uma estrutura fundamental na manutenção da homeostase corporal, é composta por duas regiões distintas: a medula e o córtex. Enquanto a medula, situada na porção mais interna, é responsável pela produção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina), com papel crucial na resposta ao estresse agudo e na regulação cardiovascular e metabólica, o córtex adrenal é dividido em três zonas hormonais específicas: a zona glomerulosa (produtora de aldosterona), a zona fasciculada (produtora de cortisol) e a zona reticulada (produtora de androgênios) (HAHNER *et al.*, 2021).

A insuficiência adrenal (IA) em idade pediátrica constitui condição potencialmente fatal, caracterizada pela incapacidade de o eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HHA) garantir secreções adequadas de glicocorticoides e, na forma primária, também de mineralocorticoides. A insuficiência adrenal primária (IAP) é rara e tem uma prevalência de 10 a 20 casos por 100.000 indivíduos. A doença de Addison é a causa mais proeminente de IAP em países de alta renda; em regiões com alta prevalência de tuberculose, esta doença infecciosa é a causa predominante de IAP. A hiperplasia adrenal congênita é a forma hereditária mais comum de IAP, com uma incidência de 0,5 a 1 caso por 10.000 indivíduos. De acordo com estudos europeus, a insuficiência adrenal secundária (IAS) tem uma prevalência de até 42 casos por 100.000 indivíduos (Nature Reviews Disease Primers volume 7, 2021).

Apesar de sua baixa prevalência, o impacto clínico é expressivo, sobretudo em lactentes e crianças pequenas, cuja reserva fisiológica é limitada e a evolução para descompensações metabólicas pode ser rápida e pouco específica. No contexto perinatal e pediátrico, a apresentação clínica frequentemente mimetiza outras doenças infecciosas ou metabólicas, hipoglicemia, hiponatremia, vômitos, letargia e hipotensão, o que atrasa o diagnóstico e aumenta o risco de crise adrenal. A heterogeneidade etiológica, que abrange desde causas genéticas e autoimunes até iatrogênicas e infecciosas, exige abordagem sistemática, protocolos claros e capacitação multiprofissional.

No Brasil, diretrizes nacionais e documentos de sociedades científicas oferecem recomendações gerais para o manejo da IA. Entretanto, a transposição dessas orientações para

fluxos assistenciais objetivos, adaptados ao cenário pediátrico e aos diferentes níveis de atenção, ainda representa desafio prático. Na urgência e no perioperatório, a ausência de padronização de doses baseadas em superfície corpórea ( $m^2$ ), de critérios para ajuste em estresse e de instrumentos de educação familiar pode culminar em variabilidade assistencial e aumento de morbimortalidade. Dessa forma, torna-se pertinente propor um protocolo clínico assistencial, fundamentado em evidências atualizadas, que integre triagem, diagnóstico e

tratamento em crianças, com vistas à identificação precoce, ao manejo seguro e à prevenção de crises.

### **Objetivo geral:**

Elaborar um protocolo clínico para a faixa etária pediátrica, baseado em evidências científicas atuais, por meio de uma revisão sistemática da literatura, para orientar o diagnóstico, manejo e acompanhamento da insuficiência adrenal, em diferentes contextos clínicos, com foco na identificação precoce, condutas terapêuticas adequadas e prevenção de crises adrenais.

### **Objetivos específicos:**

1. Identificar os principais contextos clínicos associados à insuficiência adrenal, como sepse neonatal, uso de corticosteroides, crises adrenais na gestação e infecções virais;
2. Descrever os sinais e sintomas mais frequentes da insuficiência adrenal, considerando sua apresentação em diferentes faixas etárias e comorbidades;
3. Analisar os métodos diagnósticos utilizados nos estudos, incluindo testes laboratoriais, imagem e investigação genética, destacando suas limitações e aplicabilidade clínica;
4. Comparar as estratégias terapêuticas para o manejo da insuficiência adrenal, com ênfase no uso de glicocorticoides, intervenções emergenciais e suporte multidisciplinar;
5. Avaliar as complicações decorrentes da não identificação precoce ou do tratamento inadequado da insuficiência adrenal;
6. Sistematizar recomendações para a elaboração de um protocolo clínico assistencial, voltado à triagem, diagnóstico e tratamento da insuficiência adrenal nos diferentes cenários clínicos.

## 2. METODOLOGIA

Este protocolo foi desenvolvido com base em uma Revisão Sistemática da Literatura (RSL), com o objetivo de identificar, analisar e sintetizar as melhores evidências disponíveis sobre os critérios clínicos, métodos diagnósticos e condutas terapêuticas relacionadas à insuficiência adrenal em crianças.

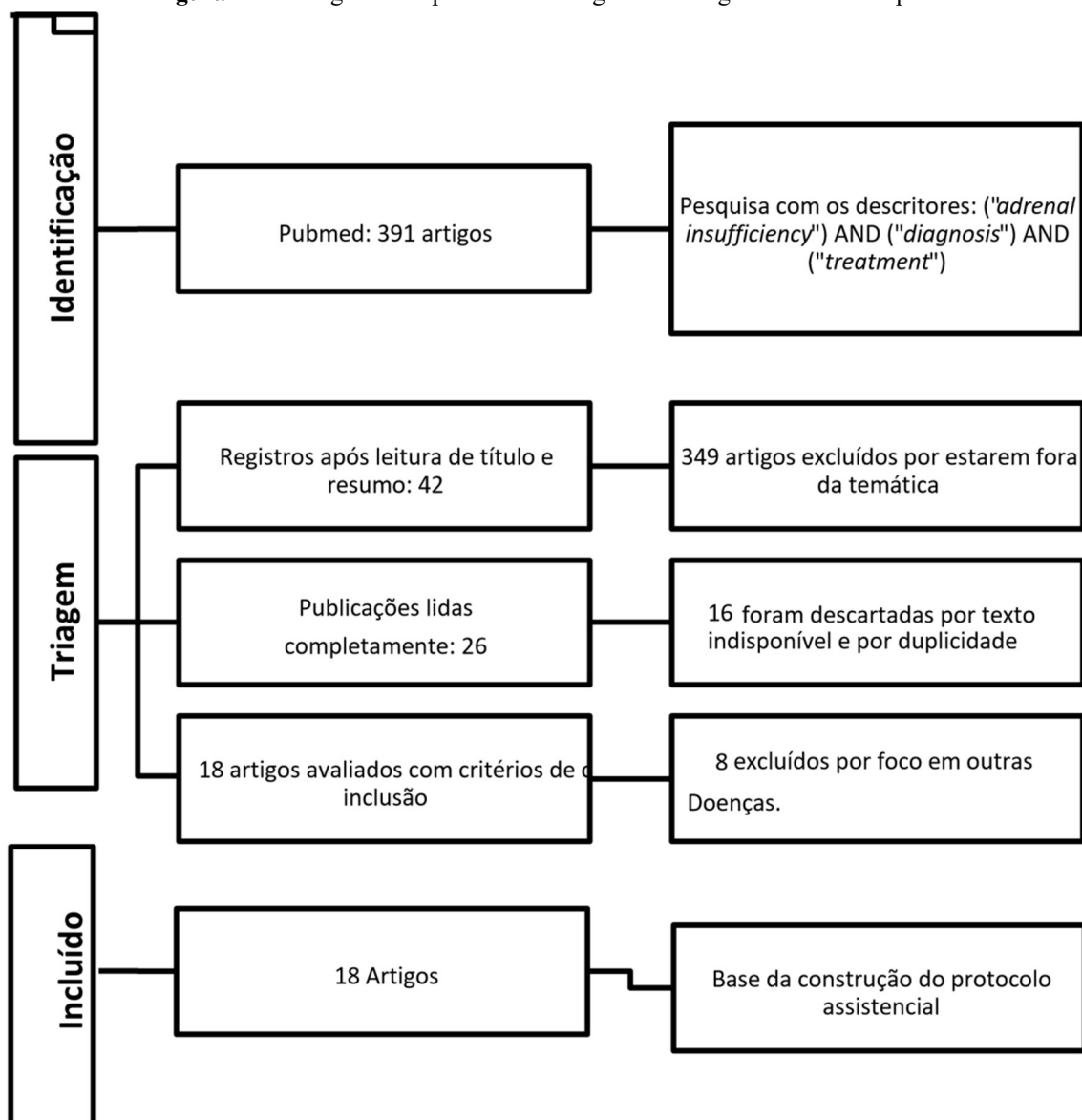
A busca foi realizada nas bases de dados PubMed utilizando os seguintes descritores em inglês, de acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH): (“adrenal *insufficiency*”) AND (“*diagnosis*”) AND (“*treatment*”). Foram considerados artigos publicados nos últimos cinco anos, em inglês, espanhol ou português, de disponibilização completa e gratuita, que abordassem diretamente aspectos da avaliação clínica e laboratorial, diagnóstico diferencial, manejo em situações agudas e condutas terapêuticas na insuficiência adrenal. Ademais, optouse por artigos do tipo Relatos de Caso, Ensaio Clínico, Ensaio Clínico controlado e Ensaio Controlado Randomizado.

Complementarmente, foram incluídas diretrizes clínicas oficiais da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), da *Endocrine Society* e documentos técnicos do Ministério da Saúde, e do livro de Endocrinologia Pediátrica 2º edição, Crésio de Aragão Dantas Ales (2025), com o intuito de enriquecer a análise com recomendações padronizadas e protocolos reconhecidos internacionalmente.

A triagem dos estudos foi realizada por meio da leitura dos títulos e resumos, seguida de análise integral dos textos selecionados. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados os artigos com maior relevância clínica para embasar a construção do protocolo assistencial.

Para visualização do processo de seleção, segue abaixo o fluxograma de elegibilidade:

**Figura 1** - Fluxograma do processo de triagem dos artigos selecionados para a RSL



Fonte: Elaboração própria (2026).

### 3. REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

A RSL realizada resultou na identificação de 391 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos, 349 publicações foram excluídas por não atenderem ao recorte temático proposto, seja por abordarem patologias distintas, focarem em aspectos moleculares ou experimentais, ou por não apresentarem relação direta com avaliação clínica ou condutas terapêuticas da insuficiência adrenal.

Restaram, então, 42 artigos para análise mais aprofundada. Dentre esses, 37 estavam disponíveis na íntegra e foram submetidos à leitura completa. Cinco artigos foram descartados nesta etapa por apresentarem duplicidade ou por não estarem com o texto completo acessível. A triagem criteriosa permitiu a avaliação de 26 estudos de acordo com os critérios de inclusão previamente definidos, considerando como elegíveis aqueles que abordassem diretamente aspectos clínicos, laboratoriais e terapêuticos da insuficiência adrenal, em seus diferentes contextos etiológicos e de apresentação.

Ao final desse processo, 18 publicações foram consideradas adequadas para compor esta revisão sistemática. Esses estudos abordam desde a caracterização clínica e laboratorial da insuficiência adrenal primária e secundária, passando por discussões sobre diagnóstico diferencial, estratégias terapêuticas em situações de crise adrenal, até protocolos de reposição hormonal no manejo crônico da condição. Muitos desses artigos também evidenciam a relevância de um diagnóstico precoce e da estratificação de risco para evitar desfechos graves, além de fornecerem suporte para a elaboração de um protocolo clínico baseado em evidências atualizadas e aplicáveis à prática assistencial.

Os achados desses 18 estudos formam a base para a construção do Protocolo Assistencial de Avaliação e Conduta em Insuficiência Adrenal, apresentado ao final deste trabalho, com o intuito de subsidiar a tomada de decisão clínica, padronizar fluxos e contribuir para a melhoria da assistência prestada a pacientes com essa condição endócrina.

O quadro 1 apresenta os artigos selecionados para compor a RS.



**Quadro 1:** Artigos selecionados para compor a RSL - base para a construção do protocolo assistencial

<b>Autores</b>	<b>Ano</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais resultados</b>
Blondel F., Pierron C., Scalais E., Becker M.	2022	Relatar um caso de insuficiência adrenal neonatal por supressão do eixo HPA devido à corticoterapia materna.	Estudo de caso clínico.	Hipoglicemia e hiponatremia recorrentes em recém-nascido prematuro exposto à metilprednisolona; hidrocortisona usada até os 2 anos.
Somasundaram H., Boyer P.N., Casey J., Wong M., Shenoy V.	2022	Descrever um caso de IA por linfoma adrenal primário (LAP) e discutir os desafios no diagnóstico e tratamento.	Relato de caso com análise de imagens, biópsia e revisão de literatura.	IA acompanhada de massas adrenais bilaterais foi diagnosticada como LAP; tratamento com quimioterapia e cuidados multidisciplinares foram necessários.
Guo X., Zhang D., Pang H.Y., Wang Z.H., <i>et al.</i>	2022	Avaliar a segurança da suspensão da hidrocortisona no perioperatório de adenomectomia hipofisária.	Ensaio clínico randomizado, triplo-cego, com 436 pacientes.	A suspensão da hidrocortisona foi não inferior à suplementação em relação à incidência de IA; houve menor incidência de hipernatremia, hipocalemia e diabetes no grupo sem hidrocortisona.
Gardella B., Gritti A., Scatigno A. L., Gallotti A.M.C., Perotti F., Dominoni M.	2022	Relatar um caso de crise adrenal durante a gravidez e revisar a literatura sobre IA em gestantes.	Relato de caso clínico com revisão de literatura.	Paciente com tuberculose, uso de cocaína e hemorragia adrenal desenvolveu crise adrenal; intervenção precoce foi essencial para evitar complicações maternas e fetais.
Bi Y., Adam S., Chatzimavridou V., Lorigan P., Huang Y.	2022	Relatar caso de deficiência de ACTH induzida por imunoterapia e discutir limitações dos testes diagnósticos.	Relato de caso com acompanhamento laboratorial e revisão de literatura.	TSS inicialmente normal não descartou IA; novos testes confirmaram hipocortisolismo. Reforça a necessidade de repetição dos testes com métodos confiáveis em casos suspeitos.

Ziglioli F., Cataldo S., Cavalieri D.M., Campobasso D., Maestroni U.	2022	Identificar fatores que influenciam a duração da terapia de reposição após adrenalectomia por SCA.	Relato de caso com acompanhamento clínico prolongado.	A recuperação do eixo HPA foi lenta e associada à atrofia da glândula adrenal contralateral; fatores clínicos e radiológicos podem prever tempo de recuperação.
Foppiani L.	2021	Relatar caso de IA em paciente com síndrome de Cushing iatrogênica durante infecção grave.	Relato de caso com intervenção terapêutica em UTI.	Paciente em uso crônico de glicocorticoides apresentou hipotensão refratária por IA relativa; foi tratado com hidrocortisona intravenosa e educação para manejo de estresse pós-alta.
Seol J.E., Kim S.E., Han H.S., <i>et al.</i>	2021	Relatar um caso de insuficiência adrenal induzida por etomidato em paciente com crise asmática grave.	Relato de caso clínico com suporte ventilatório e investigação hormonal.	O etomidato causou supressão do eixo HPA com cortisol reduzido e necessidade de hidrocortisona; após a interrupção do etomidato e suplementação, o eixo foi restaurado.
Wang Y., Gao C., Li Q., <i>et al.</i>	2021	Relatar um caso raro de insuficiência adrenal associada à sepse neonatal.	Relato de caso clínico com exames laboratoriais e evolução hospitalar.	RN com hiponatremia e hipotensão associadas à sepse apresentou cortisol inapropriadamente baixo; respondeu à reposição com hidrocortisona, destacando a importância da suspeição precoce

Pathak R., Giri S., Kc S., Aryal M.R.	2020	Discutir um caso de supressão prolongada do eixo HPA após retirada de corticoide.	Relato de caso clínico com exames laboratoriais e acompanhamento.	Paciente permaneceu com fadiga e hipoglicemia por meses após descontinuação de dexametasona; reposição foi necessária por tempo prolongado.
Bellastella G., Iorio S., Giugliano D., Bellastella A.	2020	Relatar o caso de uma paciente com doença de Addison que apresentou crise adrenal durante COVID-19.	Estudo de caso clínico com suporte hospitalar e revisão de literatura.	A paciente apresentou descompensação adrenal grave e respondeu à terapia intensiva com hidrocortisona; destaca a importância de ajuste de dose em situações de infecção.
Mohammadzadeh A., Khalesi N., Ebrahimi S.A.	2020	Relatar uma associação rara entre CMV congênito e insuficiência adrenal.	Estudo de caso clínico com confirmação laboratorial de CMV e avaliação hormonal.	RN com letargia e hipoglicemia apresentou cortisol baixo; investigação revelou infecção por CMV. Hidrocortisona foi eficaz no controle.
Alhomaidah D., Alharbi K.M., Mohamed F.E., <i>et al.</i>	2021	Descrever um caso de IA autoimune com apresentação grave e outras disfunções endócrinas.	Relato de caso com testes hormonais, autoanticorpos e imagem.	Paciente com hiponatremia, hipotensão e fadiga; investigação revelou insuficiência adrenal autoimune com tireoidite. Houve melhora com reposição hormonal combinada.
Gunawardane M., Jayasen A., Peiris D.	2020	Relatar um caso de insuficiência adrenal secundária causada por adenoma hipofisário silencioso.	Relato de caso com exames laboratoriais e imagem de hipófise.	Paciente apresentou sintomas inespecíficos como fadiga e hipotensão; ressonância revelou macroadenoma. O início da reposição de hidrocortisona resultou em alívio clínico.

Paragliola R.M., Prete A., Salvatori R., Corsello S.M.	2021	Relatar caso de IA desencadeada por interrupção de prednisona em paciente com hipotireoidismo severo.	Relato de caso clínico com abordagem laboratorial e tratamento.	Paciente evoluiu com fadiga, hipotensão e hipoglicemia após parar corticoide; reposição com hidrocortisona e levotiroxina foi eficaz. O caso reforça a importância de desmame adequado e ajuste de reposição hormonal em hipotireoidismo.
Wang Z., Yang Y., Zhao X., Zhang J., <i>et al.</i>	2022	Descrever um caso de IA neonatal causada por mutação genética em <i>NNT</i> .	Estudo de caso com investigação genética e clínica em RN com hipoglicemia e sepse.	Identificada mutação no gene <i>NNT</i> como causa de IA congênita; paciente respondeu bem à hidrocortisona e fludrocortisona. Destaca a relevância da genética na etiologia de IA neonatal.
Takanashi J., Uchida T., Yamaguchi K., <i>et al.</i>	2022	Relatar um caso de crise adrenal desencadeada por retirada de prednisona em paciente com pan-hipopituitarismo e COVID-19.	Estudo de caso clínico com dados laboratoriais e evolução hospitalar.	O paciente interrompeu a prednisona devido a falta de prescrição e desenvolveu crise adrenal durante infecção por COVID-19. Foi tratado com hidrocortisona intravenosa e monitoramento endócrino rigoroso.
Meng L., Li Y., Sun R., Zhang X.	2021	Relatar uma crise adrenal induzida pela retirada repentina de corticosteroide em paciente com doença autoimune.	Relato de caso com investigação clínica e tratamento hospitalar.	A suspensão abrupta de prednisona em paciente com síndrome de Sjögren causou hipocortisolismo grave; foi necessária reposição imediata com hidrocortisona e educação sobre o manejo da IA.

A análise dos 18 artigos incluídos na RSL demonstrou a ampla diversidade de etiologias, contextos clínicos e apresentações da insuficiência adrenal, abrangendo tanto formas primárias quanto secundárias e centrais. A maioria dos estudos analisados foi composta por relatos de caso clínico, o que reforça o caráter ainda fragmentado e multifatorial da condição, exigindo abordagens individualizadas e atenção às possíveis armadilhas diagnósticas.

Vários estudos relataram insuficiência adrenal neonatal, seja de causa infecciosa, genética ou iatrogênica. Blondel *et al.* (2022) destacaram um caso de supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) em recém-nascido prematuro exposto à corticoterapia materna, com manifestações recorrentes de hipoglicemia e hiponatremia. De modo semelhante, Wang *et al.* (2021) relataram insuficiência adrenal associada à sepse neonatal precoce, e Mohammadzadeh *et al.* (2020) descreveram a associação entre infecção congênita por citomegalovírus (CMV) e disfunção adrenal, ambos reforçando a importância da suspeição clínica precoce. No campo genético, Wang *et al.* (2022) identificaram mutação no gene *NNT* (transidrogenase de nucleotídeos de nicotinamida) como causa de IA congênita com boa resposta à reposição de hidrocortisona e fludrocortisona. A função do gene *NNT* na glândula adrenal é manter a homeostase redox mitocondrial, catalisando a produção de NADPH a partir de NADH e NADP<sup>+</sup> na matriz mitocondrial. O NADPH gerado é fundamental para a detoxificação de espécies reativas de oxigênio (ROS) por meio dos sistemas antioxidantes da glândula adrenal, como as vias da glutatona e da tioredoxina, protegendo as células adrenocorticais do estresse oxidativo (Nickel *et al.* 2015).

Duas publicações abordaram a insuficiência adrenal induzida por medicamentos, com destaque para o etomidato, que promove inibição da enzima 11 $\beta$ -hidroxilase, causando hipocortisolismo (Seol *et al.*, 2021), e para a imunoterapia com inibidores de *checkpoint* imunológico, que pode desencadear hipofisite autoimune, como evidenciado por Bi *et al.* (2022). Este último estudo ressaltou ainda a limitação dos testes de estímulo com ACTH (TSS), que podem apresentar resultados inicialmente normais, mascarando um quadro de insuficiência central.

Entre os estudos que discutiram insuficiência adrenal autoimune, Alhomaidah *et al.* (2021) descreveram um caso com apresentação grave e associação com outras endocrinopatias autoimunes, como tireoidite. O estudo de Bellastella *et al.* (2020) também retratou uma crise adrenal grave em paciente com doença de Addison durante infecção por COVID-19,

evidenciando a necessidade de ajuste imediato das doses de reposição em situações de estresse agudo.

A insuficiência adrenal de origem tumoral foi evidenciada no estudo de Somasundaram *et al.* (2022), que relatou um raro caso de linfoma adrenal primário (LAP), cuja apresentação clínica mimetizava outras causas de insuficiência adrenal primária, exigindo investigação por imagem e biópsia para confirmação diagnóstica. Também se destacou o estudo de Gunawardane *et al.* (2020), que relatou insuficiência adrenal central causada por adenoma hipofisário silencioso, ressaltando a importância da investigação por ressonância magnética em casos de hipocortisolismo secundário.

Guo *et al.* (2022) contribuíram com um ensaio clínico de maior robustez metodológica, que avaliou a segurança da suspensão de hidrocortisona no perioperatório de pacientes com adenomas hipofisários e eixo HHA preservado. Os resultados mostraram que a suspensão não aumentou a incidência de IA e ainda reduziu eventos adversos metabólicos, como hipernatremia e hipocalemia, em comparação com o regime padrão de reposição de hidrocortisona que vinha sendo defendido há décadas em todo o mundo.

Em conjunto, os artigos revisados apresentam a complexidade da insuficiência adrenal, suas diversas manifestações clínicas, e a importância do diagnóstico precoce e da reposição hormonal ajustada ao contexto fisiopatológico individual. A diversidade etiológica reforça a necessidade de um protocolo assistencial estruturado, que considere os múltiplos cenários de risco, incluindo uso de fármacos, doenças autoimunes, infecções, causas genéticas e condições perinatais.

Diante da diversidade de cenários clínicos identificados na literatura revisada, faz-se necessário aprofundar a compreensão das causas subjacentes à insuficiência adrenal. A seguir, serão apresentados os principais aspectos relacionados às etiologias da insuficiência adrenal, classificadas conforme o local de comprometimento funcional do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Assim, os próximos subtópicos abordam separadamente as etiologias da insuficiência adrenal primária, que afeta diretamente o córtex adrenal, e as etiologias da insuficiência adrenal central, resultantes de disfunções hipofisárias ou hipotalâmicas, com foco nas causas congênitas e adquiridas descritas na literatura e nos protocolos clínicos mais recentes.

### 3.1 ETIOLOGIAS DA INSUFICIÊNCIA ADRENAL

A insuficiência adrenal pode ser classificada, quanto ao local da disfunção, em primária (comprometimento da glândula adrenal) e central (comprometimento hipofisário ou hipotalâmico) (Da Silva Neto *et al.*, 2024). A compreensão dessa diferenciação é fundamental para o raciocínio diagnóstico, escolha terapêutica e prognóstico.

#### 3.1.1 Etiologias da insuficiência adrenal primária

A insuficiência adrenal primária (IAP) é caracterizada pela falência do córtex adrenal em produzir adequadamente glicocorticoides, associadas ou não a diminuição dos mineralocorticoides e esteroides sexuais adrenais, levando a manifestações clínicas potencialmente fatais se não reconhecidas e tratadas precocemente (Da Silva Neto *et al.*, 2024). As etiologias da IAP variam conforme a faixa etária. Em crianças, a IAP tem origem predominantemente genética, com mais de 30 genes já identificados como envolvidos na fisiopatologia da condição (Tsai *et al.*, 2016; Güran, 2017). Estima-se que até 80% dos casos pediátricos sejam decorrentes de mutações monogênicas, especialmente em genes relacionados à esteroidogênese, à diferenciação da glândula adrenal e à sinalização do ACTH (Roucher-Boulez *et al.*, 2018).

A identificação dessas mutações tem implicações clínicas relevantes, permitindo não apenas o diagnóstico precoce e preciso, especialmente em casos sem manifestações fenotípicas ou bioquímicas evidentes, mas também o aconselhamento genético familiar, essencial em contextos de planejamento reprodutivo (Kamrath, 2020). Entre os defeitos genéticos mais comuns estão as mutações nos genes *CYP21A2* (deficiência de 21-hidroxilase), *STAR*, *NR0B1*, *NNT*, entre outros. Essas alterações podem estar associadas ou não a síndromes com distúrbios, como a síndrome de Allgrove ou síndromes ligadas a defeitos mitocondriais, como MELAS (Güran, 2017).

O Quadro 2 apresenta uma síntese das principais etiologias da insuficiência adrenal primária, que incluem distúrbios da síntese de esteroides adrenais, doenças autoimunes, genéticas, infiltrativas, medicamentosas e iatrogênicas.

**Quadro 2** – Etiologias da insuficiência adrenal primária

<b>Categoria</b>	<b>Etiologia/condição</b>	<b>Exemplos/genes relacionados</b>
Distúrbios da síntese de esteroides adrenais	Hiperplasia adrenal congênita	Deficiência de 21-hidroxilase ( <i>CYP21A2</i> ), 11 $\beta$ -hidroxilase ( <i>CYP11B1</i> ), 17 $\alpha$ hidroxilase/17,20-liase ( <i>CYP17A1</i> ), 3 $\beta$ hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 ( <i>HSD3B2</i> ), <i>P450</i> oxidoreductase ( <i>POR</i> ), defeito de <i>StAR</i> , <i>P450scc</i> ( <i>CYP11A1</i> )
Hipoplasia adrenal congênita	Deficiência de SF1 ( <i>NR5A1</i> ), mutações em DAX 1 ( <i>NR0B1</i> )	Síndromes: IMAGE, MIRAGE ( <i>SAMD9</i> ), <i>SERKAL</i> ( <i>WNT4</i> ), <i>Meckel</i> ( <i>MKS</i> , <i>B9D1</i> , <i>B9D2</i> ), <i>Galloway-Mowat</i> ( <i>WDR73</i> ), entre outras
Deficiência na sinalização de ACTH	Deficiência familiar de receptor de melanocortina tipo 2	<i>MCR2</i> (tipo 1) e <i>MRAP</i> (tipo 2)
Defeitos antioxidantes mitocondriais	Deficiência de glicocorticoide familiar	Tipo 4 ( <i>NNT</i> ), Tipo 5 ( <i>TXNRD2</i> , <i>GPX1</i> , <i>PRDX3</i> )
Defeitos de reparo do DNA	Síndrome de imunodeficiência 54, síndrome de Allgrove	Genes <i>MCM4</i> e <i>AAAS</i>
Distúrbios da síntese de aldosterona	Hipoplasia do receptor da aldosterona	Pseudo-hipoaldosteronismo tipo 1A ( <i>NR3C2</i> ), tipo 1B ( <i>SCNN1A</i> , <i>SCNN1B</i> , <i>SCNN1G</i> ), deficiência de <i>CYP11B2</i>
Doenças autoimunes	Adrenalite autoimune	<i>CTLA-4</i> , <i>HLA</i> ; síndrome poliglandular tipo 1 ( <i>AIRE</i> ), tipo 2 e tipo 4 (poligênica)
Distúrbios do metabolismo do colesterol	Doença de Wolman, síndrome de SmithLemli-Opitz	<i>LIPA</i> , <i>DHCR7</i> , <i>SGPL1</i> , <i>MTP</i>
Distúrbios dos peroxissomos	Adrenoleucodistrofia, Zellweger, Refsum	Genes <i>ABCD1</i> , <i>PEX1</i> , <i>PHYH</i> , <i>PEX7</i>
Mitocondriopatias	Kearns-Sayre, MELAS	Deleção de <i>mitDNA</i>
Lesões do córtex adrenal	Trauma, hemorragia, sepse, infecções, infiltrações	Síndrome de <i>Waterhouse-Friderichsen</i> , histoplasmose, metástases, linfoma, sarcoidose



Fármacos	Inibidores enzimáticos e imunoterapias	Etomidato, metirapona, cetoconazol, miprefistona, ipilimumabe, pembrolizumabe
Iatrogênica	Adrenalectomia bilateral	Pós-retirada de tumor adrenal

Fonte: Crésio (2021).

Além dos fatores genéticos e autoimunes, outras etiologias também devem ser consideradas na avaliação clínica da IAP, como infecções (tuberculose, citomegalovírus), infiltrações (linfoma adrenal, sarcoidose), uso de medicamentos inibidores da esteroidogênese (como o etomidato e a cetoconazol), causas iatrogênicas, como a adrenalectomia bilateral, causas traumáticas que evoluem com hemorragia adrenal bilateral. (CRÉSIO, 2025). A compreensão dessas múltiplas causas é essencial para uma abordagem diagnóstica abrangente, permitindo intervenções terapêuticas adequadas e prevenção de crises adrenais agudas.

### 3.1.2 Etiologias da insuficiência adrenal central

A insuficiência adrenal central (IAC), também chamada de secundária ou terciária, ocorre quando há comprometimento na produção ou liberação do hormônio renocorticotrófico (ACTH) pela hipófise ou do hormônio liberador de corticotropina (CRH) pelo hipotálamo, respectivamente, resultando em estímulo insuficiente ao córtex adrenal. Nesse cenário, ocorre redução na produção de glicocorticoides, com preservação relativa da secreção de mineralocorticoides, uma vez que esta é regulada predominantemente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (Bronstein; Kater, 2022).

As causas de IAC podem ser classificadas em congênicas e adquiridas. Entre as formas congênicas, destacam-se os distúrbios genéticos que afetam a síntese e o processamento da proopiomelanocortina (POMC), um precursor do ACTH, assim como mutações nos genes TBX19 e PCSK1. Alterações em fatores de transcrição hipofisários também estão envolvidas, com variantes patogênicas descritas em genes como PROP-1, POU1F1, LHX3, LHX4, SOX2, OTX2 e GLI3, que comprometem o desenvolvimento da hipófise e levam à deficiência hormonal múltipla (Bronstein; Kater, 2022).

Além dos defeitos genéticos isolados, algumas síndromes genéticas complexas podem cursar com IAC, como a síndrome de DAVID, CHARGE, Pallister-Hall, Webb-Dattani e

Prader-Willi, bem como condições associadas a anomalias da substância branca encefálica e distúrbios congênitos da glicosilação (Bronstein; Kater, 2022).

O Quadro 3 resume as etiologias da insuficiência adrenal central, divididas em causas congênitas e adquiridas.

**Quadro 3 – Etiologias da insuficiência adrenal central**

<b>Categoria</b>	<b>Etiologia/condição</b>	<b>Exemplos/genes relacionados</b>
Congênitas	Distúrbios da síntese e processamento de POMC	Genes: <i>POMC</i> , <i>TBX19</i> , <i>PCSK1</i>
	Alterações em fatores de transcrição hipofisários	<i>HEXS1</i> , <i>PROP-1</i> , <i>POU1F1</i> , <i>LHX3</i> , <i>LHX4</i> , <i>FGF8</i> , <i>FGFR1</i> , <i>SOX2</i> , <i>SOX3</i> , <i>OTX2</i> , <i>GLI3</i> , <i>CDON</i> ,
Síndromes associadas	DAVID, CHARGE, Pallister-Hall, Webb-Dattani, Prader-Willi	Encefalopatias congênitas, glicosilação congênita, anencefalia
Causas adquiridas	Uso prolongado de corticosteroides seguida de rápida supressão.	Corticoterapia crônica, desmame inadequado
	Hemorragia ou infarto hipofisário	Apoplexia hipofisária, síndrome de Sheehan
	Lesões hipofisárias ou hipotalâmicas	Tumor, infecção, trauma, radiação
	Hipofisite	Linfocítica, autoimune (inibidores de checkpoint imunológico)
	Doenças infiltrativas do SNC	Histiocitose, hemocromatose, sarcoidose
	Supressão por opioides ou progestágenos	Acetato de megestrol, opioides, medroxiprogesterona
	Deficiência de ACTH secundária à doença grave	Disfunção do eixo HPA induzida por estresse grave
	Corticóide em recém-nascidos	Uso materno de corticosteroide na gestação

Fonte: Crésio (2025).

Entre as causas adquiridas, destaca-se: a supressão prolongada do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) por corticoterapia exógena, frequentemente observada em pacientes em uso crônico de glicocorticoides sem desmame adequado. Outras causas incluem: hemorragia ou infarto hipofisário, como na síndrome de Sheehan; tumores da região selar e supraselar; infecções (meningite, encefalite); trauma craniano; irradiação hipotalâmica ou hipofisária; doenças infiltrativas do sistema nervoso central, como histiocitose e sarcoidose; e hipofisites autoimunes, incluindo aquelas induzidas por imunoterapia com inibidores de *checkpoint* imunológico (Bronstein; Kater, 2022).

A compreensão das diversas etiologias da insuficiência adrenal central é importante para o diagnóstico diferencial com a forma primária, uma vez que os sinais clínicos podem ser similares, mas o manejo e a reposição hormonal devem ser individualizados conforme o nível de acometimento do eixo HHA e a causa subjacente.

### 3.2 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

#### **3.2.1 Sinais e sintomas comuns (hipotensão, hipoglicemia, hiponatremia, fadiga)**

A Doença de Addison, forma clássica de insuficiência adrenal primária (IAP), apresenta evolução insidiosa e inespecífica, o que frequentemente retarda seu diagnóstico. Estudos apontam que cerca de 60% dos pacientes consultam múltiplos profissionais antes da definição diagnóstica correta (Husebye *et al.*, 2021; Betterle *et al.*, 2019). Os sintomas mais comuns incluem: perda de apetite com emagrecimento progressivo, fadiga intensa, dor abdominal, náuseas, artralgia e mialgia, além de febre intermitente. Hiponatremia, hipercalemia e hipotensão ortostática são alterações laboratoriais frequentes, decorrentes da deficiência de aldosterona, característica da insuficiência adrenal primária (Barthel *et al.*, 2019; Vilar, 2020).

Outro achado típico, embora não universal, é a hiperpigmentação cutânea e mucosa, especialmente em regiões de atrito como mãos, cotovelos e mucosa oral. Essa manifestação decorre da produção aumentada de ACTH, que compartilha origem com a melanocortina e estimula receptores de melanina na pele (Michels, 2014). A IAP também pode se manifestar como parte de síndromes autoimunes mais complexas, como a síndrome poliendócrina autoimune tipo 2, na qual coexistem tireoidite autoimune, diabetes mellitus tipo 1 e insuficiência gonadal (Husebye *et al.*, 2021).

Em contraste, na insuficiência adrenal central, devido a preservação da produção de mineralocorticoides, a hipercalcemia não é uma característica típica da IAC e as manifestações clínicas tendem a ser mais sutis.

A hiponatremia, quando presente, costuma ser dilucional, resultante do aumento da secreção de vasopressina em resposta à deficiência de cortisol, o que leva à retenção hídrica e à diluição plasmática do sódio (Alves, 2021; Bronstein & Kater, 2022). A hipotensão e a fadiga também são observadas, porém em menor grau que na IAP, e a hiperpigmentação cutânea está ausente, uma vez que os níveis de ACTH são baixos ou inadequadamente normais.

Em pacientes pediátricos, a IAC pode apresentar-se de forma inespecífica, com hipoglicemia recorrente, letargia, baixo ganho ponderal e intolerância ao jejum, o que exige alto grau de suspeição clínica e dosagem simultânea de cortisol e ACTH para diagnóstico diferencial (Alves, 2021). Assim, compreender as diferenças fisiopatológicas entre as formas primária e central é essencial para o manejo adequado e a reposição hormonal direcionada ao nível do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal comprometido.

### **3.2.2 Situações especiais: gestação, recém-nascidos, pacientes cirúrgicos**

Em determinadas populações, a apresentação clínica da insuficiência adrenal pode ser atípica ou mascarada por outras alterações fisiológicas. Na gestação, por exemplo, os níveis de cortisol, CRH e ACTH encontram-se fisiologicamente aumentados, o que dificulta a interpretação dos valores laboratoriais. Nesses casos, o diagnóstico deve ser baseado na associação de sintomas clínicos como fadiga extrema, perda ponderal e hipotensão com valores de cortisol inadequadamente baixos para o trimestre gestacional (Vilar, 2020).

Nos recém-nascidos, a insuficiência adrenal congênita pode se manifestar por vômitos incoercíveis, hipoglicemia grave, hiponatremia, hipercalcemia e crise adrenal. A suspeita clínica deve ser imediata, especialmente em casos com histórico familiar ou consanguinidade (HUSEBYE *et al.*, 2021).

Em pacientes cirúrgicos, especialmente aqueles com doença adrenal conhecida ou em uso prolongado de corticosteroides, o risco de crise adrenal durante o perioperatório é elevado. Nesses casos, é essencial ajustar a dose de glicocorticoides para suprir a demanda aumentada em situações de estresse físico (Michels; Michels, 2014).

### 3.3 DIAGNÓSTICO

#### 3.3.1 Marcadores laboratoriais (cortisol, ACTH, eletrólitos)

Em pediatria, a investigação laboratorial da insuficiência adrenal deve considerar as particularidades fisiológicas do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal, que apresenta maior variabilidade nas concentrações hormonais ao longo do desenvolvimento.

O diagnóstico inicial baseia-se na dosagem matinal do cortisol sérico, associada ao ACTH plasmático, permitindo diferenciar a etiologia: valores reduzidos de cortisol com ACTH elevado são sugestivos de insuficiência adrenal primária, enquanto a redução concomitante de ambos aponta para insuficiência adrenal central (Bornstein et al., 2016; Ministério da Saúde, 2020). Em crianças, a dosagem isolada de cortisol pode ser pouco específica, tornando essencial a interpretação integrada com marcadores clínicos e metabólicos.

Do ponto de vista eletrolítico, a insuficiência adrenal primária cursa com hiponatremia e hipercalemia devido à deficiência de aldosterona, sendo essas alterações especialmente perigosas em lactentes, dado o risco elevado de choque e desidratação. Já a hipoglicemia, decorrente da deficiência de cortisol, é um marcador particularmente relevante em neonatos, pois pode se manifestar de forma precoce e inespecífica, associando-se a irritabilidade, letargia e dificuldade alimentar, sintomas frequentemente confundidos com quadros infecciosos ou metabólicos (Wang *et al.*, 2021). Na RSL, esses achados foram observados em recém-nascidos com sepse neonatal precoce e insuficiência adrenal, que apresentaram hiponatremia, hipotensão e cortisol inadequadamente baixo para o estresse fisiológico.

A dosagem do sulfato de DHEA (DHEA-S), embora auxiliar, tem utilidade limitada em crianças menores devido ao perfil fisiológico de baixa produção nas idades precoces, ganhando maior relevância em adolescentes do sexo feminino (Vilar, 2020). Ainda no contexto pediátrico, Mohammadzadeh *et al.* (2020) descreveram cortisol reduzido em recém-nascido com infecção congênita por citomegalovírus, reforçando a necessidade de investigação laboratorial em quadros infecciosos graves diante de sinais de instabilidade hemodinâmica.

Na insuficiência adrenal central, pode ocorrer hiponatremia dilucional, resultante do aumento da secreção de vasopressina em resposta à deficiência de cortisol, o que leva à retenção hídrica e à diluição plasmática do sódio (Alves, 2021; Bronstein; Kater, 2022).

Outro ponto crítico em crianças é a insuficiência adrenal secundária ao uso prolongado de glicocorticoides prescritos para condições crônicas, como asma e doenças autoimunes,

situação na qual valores de cortisol reduzidos com ACTH normal ou baixo refletem supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Quando sua retirada é abrupta, podem surgir hipoglicemia, hipotensão e vômitos, como descrito por Foppiani (2021) em contexto iatrogênico.

Assim, em pediatria, os marcadores laboratoriais desempenham papel central não apenas para confirmação diagnóstica, mas também para a estratificação do risco clínico, exigindo interpretação contextualizada com a idade, perfil clínico e histórico medicamentoso. A abordagem precoce é essencial para evitar desfechos graves, uma vez que lactentes e neonatos evoluem para descompensação metabólica de forma mais rápida e silenciosa.

### **3.3.2 Testes dinâmicos**

#### **(Teste de estímulo com ACTH, Teste de estímulo com Glucagon e Teste de hipoglicemia insulínica)**

O teste de estímulo com ACTH (TSS) permanece como o principal exame dinâmico para avaliação da reserva funcional do córtex adrenal, sendo recomendado pelas diretrizes da *Endocrine Society* e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (Bornstein *et al.*, 2016; SBEM, 2020). O procedimento baseia-se na administração de ACTH sintético (cortrosina), seguida da dosagem seriada de cortisol, permitindo avaliar a capacidade de resposta da glândula adrenal ao estímulo exógeno. Esse exame também pode ser utilizado para avaliar a recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal após a suspensão de um curso crônico (por período superior a um mês) de doses farmacológicas de glicocorticoides, sendo útil na definição do momento seguro para retirada completa da terapia.

O exame deve ser preferencialmente realizado no período da manhã, entre 6h e 9h, em razão do ritmo circadiano do cortisol. A etapa inicial consiste na coleta do cortisol basal, podendo incluir a dosagem de ACTH plasmático quando há necessidade de diferenciar insuficiência adrenal primária da forma central.

A coleta do ACTH exige cuidados técnicos rigorosos, uma vez que se trata de um hormônio lábil, suscetível à degradação. A amostra de ACTH deve ser coletada simultaneamente ao cortisol basal sérico, em tubo apropriado, com centrifugação imediata após a coleta para separação do plasma, o qual deve ser congelado imediatamente, a fim de garantir a acurácia do resultado. A inadequação dessas etapas pode levar a valores falsamente reduzidos de ACTH, comprometendo a distinção entre insuficiência adrenal primária e central.

Após a coleta basal, administra-se a cortrosina por via intravenosa. Embora a dose fixa de 250 µg seja amplamente utilizada em adultos e ainda reconhecida como padrão nas diretrizes internacionais, a prática pediátrica emprega esquemas diferenciados. Conforme descrito no livro *Endocrinologia Pediátrica*, de Crésio de Aragão Alves (2025), para a avaliação pediátrica recomenda-se a administração de 15 mcg/kg em neonatos, 125mcg em crianças menores de 2 anos e 250 mcg em crianças maiores de 2 anos, sempre por via intravenosa. Esse ajuste etário evita a utilização de doses desproporcionalmente elevadas em lactentes, reduzindo o risco de respostas supra máximas que possam mascarar quadros iniciais de insuficiência adrenal central. Em alguns serviços, utiliza-se também o cálculo por peso, especialmente em lactentes pequenos, embora o esquema fixo por faixa etária seja o descrito na obra de referência.

De acordo com recomendações da Endocrine Society 2015, as coletas pós-estímulo são habitualmente realizadas aos 30 e 60 minutos após a administração da cortrosina. A resposta é considerada adequada quando o cortisol sérico ultrapassa 18 µg/dL (cerca de 500 nmol/L), valor estabelecido para métodos de dosagem por imunoensaio.

Para cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS), os valores de referência são mais baixos devido à maior especificidade do método. Estudos recentes indicam que o valor de corte para diagnóstico de insuficiência adrenal é cortisol menor que 14,9 µg/dL aos 30 minutos e menor que 17,5 µg/dL aos 60 minutos após estímulo. Destaca-se ainda que o valor basal de cortisol não é utilizado isoladamente para confirmar insuficiência adrenal; o critério diagnóstico é baseado no valor de pico pós-estímulo (Lancet, 2021).

Em relação ao teste de estímulo com glucagon, conforme descrito no livro *Endocrinologia Pediátrica*, de Crésio de Aragão Alves (2025), tem como indicação a avaliação da integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), podendo também ser utilizado para avaliação concomitante da secreção do hormônio do crescimento quando indicado. O exame consiste na administração de glucagon na dose de 0,03 mg/kg (máximo de 1 mg), por via subcutânea ou intramuscular.

Devem ser realizadas dosagens de cortisol sérico em amostra basal e aos 30, 60, 90, 120, 150 e 180 minutos após a administração do glucagon. Considera-se resposta normal a elevação do cortisol sérico para valores  $\geq 18$  µg/dL após o estímulo; valores inferiores a esse ponto de corte sugerem insuficiência adrenal central.



A adequada execução do teste pressupõe elevação inicial da glicose sérica basal, geralmente em torno de 80 mg/dL, para um pico aproximado de 150 mg/dL, seguida de queda endógena induzida pela insulina, com redução da glicose para valores próximos de 60 mg/dL. Essa hipoglicemia subsequente atua como estímulo para a liberação de hormônios contra regulatórios, incluindo cortisol e hormônio do crescimento, razão pela qual a hipoglicemia constitui um risco potencial durante o exame e exige monitorização clínica rigorosa.

Os principais efeitos adversos associados ao teste incluem náuseas, vômitos e dor abdominal. Apesar de sua utilidade diagnóstica, o teste de estímulo com glucagon não é amplamente utilizado, em razão de sua longa duração (aproximadamente 3 horas), baixa sensibilidade, elevado índice de resultados falso-positivos (cerca de 25%) e ausência de pontos de corte bem estabelecidos para a população pediátrica.

Na insuficiência adrenal primária, observa-se ausência de elevação significativa do cortisol mesmo diante do estímulo exógeno, geralmente associada a níveis basais elevados de ACTH. Já na insuficiência adrenal central, tanto o cortisol basal quanto o ACTH encontram-se reduzidos, podendo a resposta ao TSS ser normal nas fases iniciais da doença, antes da instalação de atrofia adrenal secundária à deficiência crônica de ACTH.

Essa limitação diagnóstica é amplamente descrita na literatura. Bi *et al.* (2022), por exemplo, relataram um caso de hipocortisolismo induzido por imunoterapia em que o TSS inicial apresentou resposta preservada, resultando em atraso diagnóstico. Nesses cenários, recomenda-se a repetição do teste ou a utilização de métodos complementares de avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal quando a suspeita clínica permanece elevada.

Na população pediátrica, a interpretação do TSS deve considerar as particularidades fisiológicas do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Lactentes apresentam maior vulnerabilidade metabólica e risco aumentado de hipoglicemia devido à menor reserva energética, podendo evoluir rapidamente para instabilidade hemodinâmica em casos de insuficiência adrenal. Ademais, a análise dos eletrólitos séricos auxilia na distinção etiológica: hipercalemia e hiponatremia são características da insuficiência adrenal primária, enquanto a insuficiência adrenal central costuma cursar com hiponatremia dilucional, sem hipercalemia, decorrente da deficiência de cortisol e do aumento secundário da secreção de vasopressina.

Em situações críticas, como sepse, choque ou internação em unidade de terapia intensiva, a interpretação do TSS deve ser feita com cautela, pois o estresse sistêmico pode modificar a dinâmica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Nessas condições, níveis

aparentemente normais de cortisol podem ser insuficientes para atender às demandas fisiológicas, configurando insuficiência adrenal relativa. Assim, a realização e interpretação do TSS devem sempre ser contextualizadas clinicamente, especialmente em crianças pequenas, pacientes criticamente enfermos e indivíduos com suspeita de insuficiência adrenal central em fase inicial.

O teste de tolerância à insulina (ITT) também avalia a integridade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sendo útil na suspeita de insuficiência adrenal central (secundária ou terciária). Através da hipoglicemia após administração intravenosa de insulina (0,1UI/kg), ocorre uma resposta de estresse que deve resultar em aumento significativo do cortisol sérico. Uma resposta normal é definida por pico de cortisol acima de 15 mcg/dL. No entanto, o ITT é um procedimento laborioso, com riscos de hipoglicemia grave e contraindicado em crianças com história de convulsões ou doença cardíaca, devendo ser feito em pacientes internados e com monitorização rigorosa (DRUMOND et al.,2021).

### **3.3.3 Exames de imagem (RM de hipófise, TC de adrenais)**

A tomografia computadorizada (TC) das adrenais é útil para detectar alterações estruturais, como calcificações em casos de tuberculose ou massas sugestivas de neoplasia. Um exemplo é o estudo de Somasundaram *et al.* (2022), que relatou linfoma adrenal primário manifestado por massas bilaterais. Já a ressonância magnética (RM) da sela túrcica é indicada em casos de suspeita de insuficiência adrenal central, como descrito por Gunawardane *et al.* (2020), que diagnosticaram um macroadenoma hipofisário silencioso em paciente com fadiga e hipotensão.

### **3.3.4 Limitações e armadilhas diagnósticas**

Em alguns casos, os testes dinâmicos podem apresentar limitações, como respostas limítrofes ou falsos negativos nas fases iniciais da insuficiência adrenal central. Bi *et al.* (2022) relataram um caso de hipocortisolismo induzido por imunoterapia, inicialmente mascarado por TSS normal, evidenciando a importância da repetição dos testes com métodos confiáveis e adequada interpretação clínica.

Durante estados críticos (sepse, trauma), a avaliação do eixo HPA é ainda mais desafiadora. Nestes casos, recomenda-se a dosagem de cortisol basal e TSS adaptado para

confirmar insuficiência relativa de corticosteroides (CIRCI), reconhecida como causa de choque refratário em pacientes graves (Vilar, 2020).

### 3.4 MANEJO TERAPÊUTICO

#### 3.4.1 Terapia de reposição com glicocorticoides

O tratamento da Insuficiência Adrenal Primária baseia-se na reposição de glicocorticoides. A hidrocortisona é o fármaco de escolha, por sua ação curta e mais fisiológica, sendo geralmente administrada em 2 a 3 doses diárias. Alternativamente, pode-se usar prednisona ou prednisolona em dose única diária. O ajuste da dose deve ser individualizado, evitando tanto a sub-reposição (risco de crise adrenal) quanto a sobrecarga crônica de cortisol (risco de osteoporose, diabetes, síndrome de Cushing iatrogênico) (Michels *et al.*, 2014; Bornstein *et al.*, 2016).

#### 3.4.2 Indicações de mineralocorticoides

Nos casos de insuficiência adrenal primária, especialmente nas formas que cursam com perda de sal e hipercalemia, a reposição mineralocorticoide com acetato de fludrocortisona é componente indispensável do tratamento, sendo administrada em uma ou duas doses diárias, com ajustes progressivos baseados na pressão arterial, nos níveis séricos de sódio e potássio e na atividade da renina plasmática (Michels *et al.*, 2014). Em pediatria, particularmente em lactentes, a necessidade de mineralocorticoides é mais pronunciada devido à imaturidade renal e à maior vulnerabilidade à desidratação, razão pela qual recomenda-se suplementação adicional de sódio, geralmente em torno de 1 g/dia, distribuído nas mamadas ou fórmulas, a fim de prevenir hiponatremia e otimizar o efeito da fludrocortisona. Essa suplementação é temporária e deve ser ajustada conforme evolução clínica e laboratorial, sendo reduzida progressivamente com o amadurecimento da função tubular renal. A reposição adequada de mineralocorticoides, associada ao monitoramento seriado de eletrólitos e renina, é fundamental para prevenir crises de perda de sal, especialmente nos primeiros meses de vida, quando os riscos hemodinâmicos são maiores.

#### 3.4.3 Cuidados em situações de estresse (infecções, cirurgias, parto)

Durante infecções, cirurgias ou parto, deve-se aumentar temporariamente a dose de glicocorticoides. Bellastella *et al.* (2020) relataram um caso de paciente com doença de

Addison que apresentou crise adrenal durante infecção por COVID-19, evidenciando a necessidade de ajuste imediato da dose para evitar desfechos fatais.

#### **3.4.4 Protocolos de desmame e acompanhamento ambulatorial**

Pacientes em uso crônico de corticosteroides requerem retirada gradual, com monitoramento clínico e laboratorial. A RSL evidenciou diversos casos de crises graves por retirada abrupta de prednisona (Pathak *et al.*, 2020; Paragliola *et al.*, 2021; Takanashi *et al.*, 2022; Meng *et al.*, 2021), reforçando a importância de protocolos estruturados de desmame.

#### **3.4.5 Educação do paciente para prevenção de crise adrenal**

A educação do paciente é importante para prevenir complicações. Deve incluir orientações por escrito sobre ajuste de doses em situações de estresse, uso de cartão de emergência e disponibilidade de kit de hidrocortisona injetável. A análise dos relatos da RSL mostra que a ausência de informação e acompanhamento adequado foi fator determinante para a ocorrência de crises evitáveis, como no caso descrito por Takanashi *et al.* (2022), em que a interrupção inadvertida da prednisona resultou em crise adrenal durante COVID-19.

### **4. PROPOSTA DE PROTOCOLO CLÍNICO (BASEADO NA RSL)**

A partir da revisão sistemática da literatura e das diretrizes atuais do Ministério da Saúde (2020), da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, 2020) e da *Endocrine Society*, propõe-se neste capítulo a sistematização de um protocolo clínico assistencial voltado ao reconhecimento precoce, estratificação e conduta terapêutica da insuficiência adrenal em diferentes contextos etiológicos e clínicos, com especial atenção aos grupos pediátricos e perinatais.

#### **4.1 FLUXOGRAMA DIAGNÓSTICO**

A construção de um protocolo assistencial eficaz para insuficiência adrenal deve iniciar com um fluxograma diagnóstico objetivo, que auxilie profissionais da atenção primária e especializada na identificação precoce da doença. O primeiro passo deve ser a triagem laboratorial basal, preferencialmente realizada entre 6h e 9h da manhã, com dosagens de cortisol sérico basal e ACTH plasmático.

- Cortisol  $\leq 3-5$  mcg/dL com ACTH  $> 100$  pg/mL: diagnóstico altamente sugestivo de insuficiência adrenal primária (IAP).
- Cortisol  $\leq 3-5$  mcg/dL com ACTH normal ou baixo: sugestivo de insuficiência adrenal central (IAC).
- Cortisol entre 5 e 10 mcg/dL: requer realização de testes dinâmicos, como o teste de estímulo com ACTH ou teste do glucagon, ou teste de hipoglicemia insulínica, em ambiente hospitalar.

#### **Neonatos:**

- O valor de corte do cortisol para diagnóstico de insuficiência adrenal em neonatos depende do contexto clínico e do método de avaliação. Para recém-nascidos a termo, um estudo recente identificou que um nível de cortisol sérico aleatório ( $\leq 5$  mcg/dL) apresenta alta especificidade (100%) para insuficiência adrenal central, especialmente quando coletado nos primeiros 30 dias de vida. É importante considerar que valores de referência podem variar conforme o ensaio laboratorial, e que em neonatos prematuros ou criticamente enfermos, a interpretação deve ser cautelosa (Ledrew *et al.*, 2020)
- O melhor horário para coletar o cortisol é qualquer momento do dia, pois não há ritmo circadiano estabelecido nos primeiros meses de vida; portanto, a dosagem aleatória é válida para avaliação de insuficiência adrenal (Bulan *et al.*, 2023)
- Além disso, é importante considerar que a dor do procedimento de venopunção pode elevar artificialmente o cortisol; por isso, sempre que possível, deve-se optar por coleta via cateter arterial ou por métodos não invasivos (saliva ou urina), que apresentam boa correlação com o cortisol plasmático em neonatos (Okamura *et al.*, 2014)

O fluxograma proposto deve incluir sinais clínicos de alerta, como hiperpigmentação mucocutânea, hipotensão ortostática, hiponatremia, uso crônico de corticoides ou histórico de doenças autoimunes. Em casos confirmados de IAP, recomenda-se realizar tomografia computadorizada (TC) de abdome superior, com cortes finos nas adrenais, para avaliação de massas, calcificações ou atrofia. Já na IAC, é imprescindível a realização de ressonância magnética (RM) da sela túrcica, para exclusão de macroadenomas, hipofisites ou outras lesões infiltrativas.

## 4.2 CONDUTAS PARA CADA ETIOLOGIA/SITUAÇÃO CLÍNICA

A proposta de protocolo prevê condutas específicas conforme o tipo etiológico identificado:

- IAP autoimune: Na insuficiência adrenal primária de origem autoimune, a mais prevalente em adolescentes e adultos jovens, a destruição progressiva do córtex adrenal decorre de um processo linfocitário mediado por autoanticorpos específicos. O principal marcador sorológico dessa etiologia é o anticorpo anti-21-hidroxilase (anti-CYP21A2), considerado altamente sensível e específico, sendo detectado em mais de 90% dos casos recentes e servindo tanto para confirmação diagnóstica quanto para rastreamento de indivíduos em risco dentro de famílias afetadas (Husebye *et al.*, 2021). A presença desse autoanticorpo permite diferenciar a IAP autoimune de outras causas primárias, como infecções ou infiltrações, além de orientar a investigação de endocrinopatias associadas, particularmente no contexto das síndromes poliglandulares autoimunes. Assim, diante de um diagnóstico de IAP, recomenda-se avaliação sistemática de doenças autoimunes coexistentes, como tireoidite de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1 e hipogonadismo hipergonadotrófico, visando abordagem precoce e integral do paciente.
- IAP infecciosa: nos casos de tuberculose ou micoses sistêmicas (como paracoccidioidomicose), deve-se instituir tratamento etiológico específico, com monitoramento rigoroso da função adrenal.
- IAC por hipopituitarismo: requer reposição combinada de outros eixos hormonais (GH, TSH, gonadotrofinas), com acompanhamento endócrino de longo prazo.
- IAC terciária por corticoterapia prolongada: é necessária uma estratégia gradual de desmame da medicação, com testes seriados de função do eixo HHA e educação do paciente quanto aos riscos de retirada abrupta.
- Pacientes pediátricos e neonatos: em crianças, a suspeição clínica deve ser ampliada para sinais inespecíficos, como hipoglicemia, irritabilidade, vômitos e perda de peso. Wang *et al.* (2023) destacam a importância da detecção precoce nesses casos.

Já em contextos infecciosos, como tuberculose ou micoses sistêmicas, o tratamento etiológico é parte inseparável da conduta. Ademais, populações especiais, como neonatos, exigem atenção diferenciada para diagnóstico precoce e condutas seguras. O Quadro 4 resume essas condutas específicas por etiologia.

**Quadro 4**– Condutas específicas por etiologia clínica

<b>Etiologia/situação</b>	<b>Conduta específica recomendada</b>
<b>IAP autoimune</b>	Reposição + rastreio de outras endocrinopatias (DM1, tireoidite, etc.)
<b>IAP infecciosa</b>	Reposição + antifúngico ou antibacilar conforme agente etiológico
<b>IAC hipopituitarismo</b>	Reposição de todos os eixos hormonais (GH, TSH, FSH/LH, PRL, etc.)
<b>IAC por corticoterapia</b>	Desmame gradual, reavaliação do eixo HHA, alerta para risco de crise
<b>Neonatos / lactentes</b>	Sinais inespecíficos (hipoglicemia, letargia, vômitos), investigar IA genética

Fonte: Adaptado de Husebye *et al.* (2021), Wang *et al.* (2023), e Ministério da Saúde (2020).

Esse quadro reforça a importância de um protocolo dinâmico e contextualizado, que considere não apenas a natureza da insuficiência adrenal, mas também o perfil do paciente, a coexistência de outras doenças e os riscos associados a cada situação clínica. A adoção dessas condutas específicas contribui para a redução de morbimortalidade e melhora do prognóstico em curto e longo prazo.

#### 4.3 DIRETRIZES DE TRATAMENTO (DOSE, VIA, TEMPO, MONITORAMENTO)

O tratamento da insuficiência adrenal baseia-se na reposição hormonal com glicocorticoides e, quando indicado, mineralocorticoides, sendo essencial uma abordagem individualizada conforme a etiologia, insuficiência adrenal primária (IAP) ou central (IAC), a faixa etária e o contexto clínico do paciente. A escolha do fármaco, a via de administração, a

dose e o tempo de uso devem ser cuidadosamente ajustados para prevenir crises adrenais e minimizar efeitos adversos relacionados tanto à sub-reposição quanto ao excesso de corticoterapia.

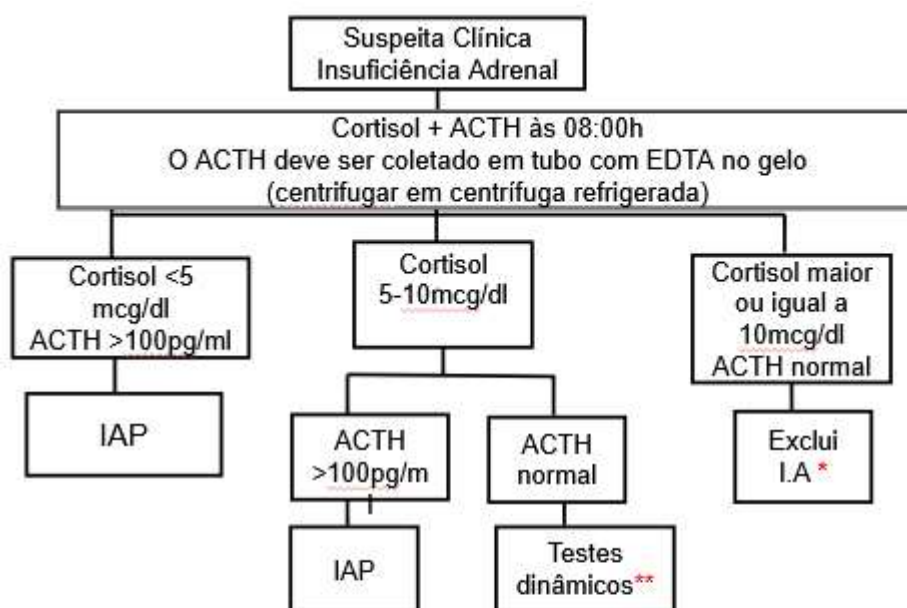
Na população pediátrica, a hidrocortisona é considerada o glicocorticoide de escolha por apresentar perfil farmacocinético mais próximo do cortisol endógeno, permitindo melhor mimetização do ritmo circadiano. Na ausência de formulação oral de hidrocortisona, situação ainda frequente no Brasil, a prednisolona em solução oral constitui alternativa terapêutica viável, com doses ajustadas por superfície corpórea. O uso da prednisolona ocasiona inibição da secreção de hormônio do crescimento, redução da produção de IGF-1, interferência direta na proliferação dos condrócitos da placa de crescimento e alterações no metabolismo ósseo e mineral. O FDA recomenda monitorar rigorosamente o crescimento linear de crianças em uso de corticosteroides, e titulação para a menor dose eficaz, pois a velocidade de crescimento é um marcador sensível de exposição sistêmica (Ferrara; Petrilo, 2019).

Nos casos de insuficiência adrenal primária, torna-se necessária também a reposição de mineralocorticoides por meio do acetato de fludrocortisona, em dose média de 0,05 a 0,2 mg/dia, ajustada conforme a pressão arterial, os níveis séricos de sódio e potássio e a atividade da renina plasmática. Em recém-nascidos e lactentes jovens, entretanto, a reposição com fludrocortisona isoladamente pode ser insuficiente, em razão da imaturidade renal e da maior perda urinária de sódio característica dessa faixa etária. Dessa forma, recomenda-se a suplementação adicional de sódio na forma de sal de cozinha, geralmente na dose aproximada de 1 g/dia, podendo variar conforme a resposta clínica e laboratorial. Essa suplementação é fundamental para prevenir episódios de desidratação, hiponatremia grave e choque, especialmente nos primeiros meses de vida, quando o risco de crise perdedora de sal é mais elevado (Crésio, 2025).

Em situações de estresse agudo, como febre, infecções, cirurgias ou trauma, a dose de glicocorticoides deve ser temporariamente ajustada para suprir a demanda aumentada do organismo. Em eventos leves, recomenda-se dobrar a dose habitual por via oral. Já nas crises adrenais, o tratamento de escolha é a hidrocortisona intravenosa, administrada inicialmente em bolus, seguida de doses de manutenção até estabilização hemodinâmica, com posterior retorno gradual à via oral. Durante o uso de hidrocortisona em doses elevadas por via intravenosa, a fludrocortisona pode ser temporariamente suspensa, uma vez que a hidrocortisona em altas doses exerce também efeito mineralocorticoide (Crésio, 2025).



Para facilitar a aplicação clínica dessas recomendações, a Figura 2 indica como realizar o diagnóstico em insuficiência adrenal enquanto o Quadro 5 sistematiza as principais condutas terapêuticas, incluindo doses baseadas em superfície corpórea, apresentações adequadas à faixa etária, ajustes em situações de estresse e a suplementação de sal em recém-nascidos com insuficiência adrenal primária. Essa sistematização contribui para maior segurança terapêutica, padronização do cuidado e redução do risco de eventos adversos graves.



**Figura 2** - Fluxograma do diagnóstico em Insuficiência Adrenal

\*: Cortisol entre 10-15mcg/dl: considerar a possibilidade de Insuficiência Adrenal Parcial com resposta inadequada nas situações de estresse. Avaliar a necessidade de realização de Testes Dinâmicos ou a reposição de glicocorticoide nas situações de estresse.

\*\* Avaliar realização do Teste da Cortrosina, ou Teste do Glucagon ou Teste de tolerância à insulina.

Fonte: Elaboração própria (2026)

**Quadro 5** – Tabela terapêutica da insuficiência adrenal em crianças

<b>Componente terapêutico</b>	<b>Dose</b>	<b>Via</b>	<b>Observações clínicas</b>
Hidrocortisona (crônica)	8–12 mg/m <sup>2</sup> /dia, fracionada em 2–3 tomadas Obs: Hiperplasia Adrenal Congênita: 15-20mg/m <sup>2</sup> /dia	VO	Preferência pediátrica (perfil circadiano mais fisiológico)
Hidrocortisona – crise adrenal / estresse grave	100 mg/m <sup>2</sup> /dia em bolus IV; Após, 100mg/m <sup>2</sup> /dia de 6/6h	EV	Redução até a dose fisiológica conforme estado clínico do paciente.
Prednisona 5mg ou Prednisolona (1 mg/mL ou 3 mg/mL)	2 a 4 mg/m <sup>2</sup> /dia às 08:00h	VO	Utilizar quando hidrocortisona VO indisponível ou impossibilidade de múltiplas doses ao dia. Evitar uso prolongado em crianças; prednisona contraindicada em hepatopatias.
Acetato de fludrocortisona	0,05 a 0,2 mg/dia	VO	Ajustar conforme PA, Na, K, renina plasmática
Suplementação de sódio (sal de cozinha)	Aproximadamente 1 g/dia (recém-nascidos e lactentes)	VO	Indicada na IAP perdedora de sal; ajustar conforme eletrólitos.
Hidratação venosa em choque	SF 0,9% ou RL, 20 mL/kg em 20 min, repetir 1–4×	EV	Monitorar perfusão ao final de cada fase
Hipoglicemia	0,5–1 g/kg de glicose (5–10 mL/kg SG 10% ou 2–4 mL/kg SG 25%)	EV	Evitar SG 50% (risco de flebite e rebote)
Superfície corpórea (SC)	Du Bois (1966): $SC = (Kg \times 4 + 7) / (Kg + 90)$ ; Mosteller (1987): $SC = \sqrt{([peso \times altura] / 3600)}$		Utilizar SC para calcular doses

<b>Ajustes em situações de estresse</b>	
<b>Situação</b>	<b>Conduta</b>
Resfriado, tosse, coriza	Não ajustar ou manter a dose habitual; orientar ingesta adequada de carboidratos
Febre < 39 °C	Dobrar a dose de glicocorticoide por via oral enquanto durar o quadro
Febre ≥ 39 °C	Triplicar a dose de glicocorticoide por via oral enquanto durar o quadro
Gastroenterite	Triplicar a dose por via oral; se vômitos persistentes, administrar hidrocortisona IM

Cirurgia grande	Hidrocortisona 100 mg/m <sup>2</sup> /dia EV de 6/6 horas (antes da cirurgia) Em seguida de 100mg/m <sup>2</sup> /dose de 6/6h e no pós operatório imediato. Reduzir a dose em 2 a 3 dias (por exemplo: 50mg/m <sup>2</sup> /dia e depois 25mg/m <sup>2</sup> /dia), conforme evolução clínica, até retorno à dose fisiológica.
Cirurgia pequena	Hidrocortisona 100mg/m <sup>2</sup> /dose apenas na indução anestésica.

Legenda: VO = via oral; EV = endovenosa; IM = intramuscular; PA = pressão arterial; SC = superfície corpórea; SG = soro glicosado; RL = Ringer lactato

Fonte: Elaborado pelo autor com base nas diretrizes da SBEM (2020) e Endocrine Society (2016) e Endocrinologia Pediátrica, Crésio (2025).

<b><u>Alteração Hormonal:</u></b>	<b><u>Apresentação Clínica:</u></b>	<b><u>Achados laboratoriais</u></b>
<b>Excesso de Glicocorticoide:</b>	Fáscies cushingoide, estrias, giba dorsal, HAS, hiperglicemia, desaceleração do crescimento linear, ganho de peso.	Hiperglicemia, hipocalemia leve.
<b>Deficiência de Glicocorticoides:</b>	Hipotensão, vômitos, letargia, hipoglicemia, fadiga.	Hipoglicemia, hiponatremia, hipercalemia.
<b>Excesso de Mineralocorticoides:</b>	Hipertensão arterial, edema em face e membro inferiores, rápido ganho de peso.	Sódio normal ou elevado, alcalose metabólica, renina plasmática suprimida.
<b>Deficiência de Mineralocorticoides:</b>	Hipotensão, náuseas e vômitos, choque em casos graves, taquicardia, desidratação e desejo intenso por sal.	Hiponatremia, hipercalemia, renina plasmática elevada, acidose metabólica.

Fonte: Elaborado pelo autor com base nas diretrizes da SBEM (2020) e Endocrine Society (2016).

A padronização apresentada permite maior segurança terapêutica, reduz o risco de subdosagem ou toxicidade e possibilita intervenções prognósticas precoces, especialmente em cenários de emergência, como gastroenterite e choque adrenal. A individualização da dose por superfície corpórea, associada ao monitoramento periódico de eletrólitos, renina e pressão arterial, constitui a estratégia mais eficaz para prevenir crises adrenais e otimizar a qualidade de vida do paciente pediátrico. Assim, essa organização terapêutica, além de favorecer o entendimento clínico, destaca a importância de uma abordagem dinâmica, pautada na avaliação contínua da resposta do paciente. O monitoramento não deve se restringir a parâmetros laboratoriais como cortisol ou ACTH, mas considerar principalmente os sinais clínicos de insuficiência ou excesso hormonal, conforme salientado pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, 2020).

#### 4.4 EDUCAÇÃO DO PACIENTE E EQUIPE

A educação em saúde voltada à criança com insuficiência adrenal e aos seus cuidadores constitui uma das principais estratégias para prevenção de crises adrenais e redução de desfechos graves. O protocolo assistencial pediátrico deve contemplar orientações claras, objetivas e adaptadas à faixa etária, incluindo:

- Identificação obrigatória da criança, por meio de cartão ou pulseira, contendo nome, diagnóstico e a informação de que se trata de paciente com insuficiência adrenal, com indicação de necessidade de administração imediata de hidrocortisona EV ou IM em situações de emergência, conforme prescrição médica individualizada baseada em superfície corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ).
- Orientação sistemática aos pais ou responsáveis quanto ao ajuste da dose de glicocorticoide em situações de estresse moderado, como infecções febris ou traumas, nas quais a dose habitual deve ser dobrada ou triplicada, mantendo-se esse ajuste até a melhora do quadro clínico, geralmente por um período de 3 a 5 dias.
- Reconhecimento precoce de sinais de gravidade, como vômitos persistentes, prostração, hipotensão ou incapacidade de administração da medicação por via oral. Nessas situações, deve ser administrado acetato de hidrocortisona na dose de  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  por via intramuscular ou intravenosa, conforme orientação médica prévia.
- Orientações específicas para procedimentos cirúrgicos.
- Conduta em situações de choque hemodinâmico, nas quais deve ser administrado acetato de hidrocortisona  $100 \text{ mg}/\text{m}^2$  por dose, em bolus intravenoso, podendo ser repetido até duas vezes, seguido de  $100 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dia}$  por via intravenosa, divididos em quatro doses diárias, associados à expansão volêmica e correção de distúrbios glicêmicos, quando necessário.
- Capacitação contínua da equipe multiprofissional, especialmente em serviços de emergência, unidades de terapia intensiva e enfermarias pediátricas, para reconhecimento rápido da crise adrenal e aplicação imediata do protocolo de estresse em crianças com insuficiência adrenal.

- Acompanhamento regular com endocrinologista pediátrico, com revisão periódica das doses, do plano de estresse e das orientações familiares, reforçando o manejo domiciliar e hospitalar conforme o crescimento da criança e mudanças na superfície corporal.

As doses de glicocorticoide devem sempre ser calculadas com base na superfície corporal, utilizando fórmulas apropriadas para a população pediátrica, garantindo segurança terapêutica e eficácia na prevenção de crises adrenais.

## 5. CONCLUSÃO

A revisão sistemática realizada evidenciou que a insuficiência adrenal em pediatria apresenta ampla diversidade etiológica e expressivo risco de desfechos graves quando não reconhecida e tratada oportunamente. Os 18 estudos incluídos, somados às diretrizes consultadas, convergem para três mensagens centrais: (i) diagnóstico precoce depende de triagem estruturada, que una clínica de alerta (hipoglicemia, hiponatremia, hipotensão, hiperpigmentação, perda de sal) à dosagem matinal de cortisol/ACTH e ao emprego criterioso de testes dinâmicos; (ii) manejo terapêutico seguro exige padronização pediátrica, com doses de glicocorticoides baseadas em superfície corpórea, indicação adequada de mineralocorticoides e algoritmos claros de ajuste em situações de estresse; e (iii) educação contínua de famílias e equipes reduz hospitalizações e previne crises, sobretudo quando associada a cartão/identificação de emergência e acesso a hidrocortisona injetável.

Como produto aplicado, este trabalho entrega um protocolo clínico assistencial que organiza: um fluxograma diagnóstico com pontos de corte laboratoriais e indicações de imagem; condutas por etiologia/situação clínica (autoimune, genética, infecciosa, iatrogênica e hipofisária); tabelas de dose pediátrica por  $m^2$  e esquemas de estresse; e checklists de segurança para contextos de maior risco (infecções, perioperatório, UTI). A adoção institucional desses instrumentos tem potencial para reduzir a variabilidade assistencial, encurtar o tempo até a reposição adequada e diminuir complicações evitáveis.

Entre as limitações, destacam-se o predomínio de relatos e séries de casos na literatura recente, a heterogeneidade dos desfechos e a disponibilidade restrita de formulações orais de hidrocortisona no Brasil, o que impacta a generalização das recomendações. Ainda assim, a

integração com diretrizes nacionais e internacionais mitiga parte dessas limitações, oferecendo base pragmática para a prática clínica.

Recomenda-se, como perspectivas futuras, a validação multicêntrica do protocolo em serviços de Pediatria e Endocrinologia, com indicadores de processo (tempo até diagnóstico, adequação de dose, adesão a ajustes de estresse) e de desfecho (crises, internações, eventos adversos). Sugere-se, ainda, o desenvolvimento de materiais educativos padronizados para famílias e escolas, e a implementação de trilhas de capacitação para equipes de emergência e perioperatório.

Portanto, ao sistematizar a identificação, o diagnóstico e o tratamento da insuficiência adrenal em crianças, e ao enfatizar a educação em saúde, o presente trabalho oferece um instrumento aplicado para a prática assistencial no SUS e em serviços de referência, contribuindo para a segurança do cuidado, a prevenção de crises e a melhora do prognóstico na Endocrinologia Pediátrica.

## REFERÊNCIAS

- Åkerström JH, Radkiewicz C. Adrenal insufficiency after curative-intent gastric cancer treatment: a case report: relato de caso. *J Med Case Rep.* 11 de abril de 2023;17(1):132. doi: 10.1186/s13256023-03858-5. PMID: 37038153; PMCID: PMC10088220.
- Alfares K, Han HJ. Neurosarcoidosis-Induced Panhypopituitarism. *Cureus.* 2023 Aug 8;15(8):e43169. doi: 10.7759/cureus.43169. PMID: 37692696; PMCID: PMC10484625.
- Alves CA. *Endocrinologia pediátrica.* 2. ed. rev. e atual. Barueri: Manole; 2025.
- Bi Y, Adam S, Chatzimavridou V, Lorigan P, Huang Y. Potential pitfalls in diagnosis of immunotherapy-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities: a clinical case. *Endocr Oncol.* 2022 Jun 28;2(1):K5-K9. doi: 10.1530/EO-21-0023. PMID: 37435468; PMCID: PMC10259291.
- Blondel F, Pierron C, Scalais E, Becker M. Adrenal insufficiency due to high doses of maternal corticosteroid treatment in a premature baby. *BMJ Case Rep.* 2022 Aug 3;15(8):e246961. doi: 10.1136/bcr-2021-246961. PMID: 35922085; PMCID: PMC9352985.
- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, *et al.* Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364–89. doi: , -1710.
- Bouki K, Venetsanaki V, Chrysoulaki M, Pateromichelaki A, Betsi G, Daraki V, Sbyrakis N, Spanakis K, Bertias G, Sidiropoulos PI, Xekouki P. Primary adrenal insufficiency due to bilateral adrenal hemorrhage-adrenal infarction in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: case presentation and review of the literature. *Hormones (Athens).* 2023 Sep;22(3):521-531. doi: 10.1007/s42000-023-00463-5. Epub 2023 Jul 12. PMID: 37436639; PMCID: PMC10449959.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Caderno de Atenção Domiciliar: Volume 2.* Brasília: MS; 2012. (Série A. Normas e Manuais Técnicos). Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br>. Acesso em: 09 set. 2025.
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: *Insuficiência Adrenal Primária.* Brasília: MS; 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/saude>. Acesso em: 09 set. 2025.
- Bronstein MD, Kater CE, eds. *Endocrinologia clínica.* 7th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2022. Capítulo 20-25.
- Bulan, A. *et al.* The utility of a random cortisol level in determining neonatal central adrenal insufficiency. *Clin. Endocrinol., Oxford,* v. 98, v. 6, p. 779-787, 2023. DOI: 10.1111/cen.14903



Cavalcanti TC, *et al.* Atualização em insuficiência adrenal: etiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Med.* 2019;76(6):401–8.

Da Silva Neto MC, Souza LHA, Castro TCG, Dantas PMB, Silva MP. Doença de Addison: desafios diagnósticos e terapêuticos na insuficiência adrenal primária. *Braz J Health Rev.* 2024;7(4):e72323. doi:10.34119/bjhrv7n4-448

Drummond, J. B.; Soares, B. S.; Pedrosa, W.; Ribeiro-Oliveira-Jr., A. Revisiting peak serum cortisol response to insulin-induced hypoglycemia in children. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 44, n. 6, p. 1291–1299, 2021. DOI: 10.1007/s40618-020-01427-x.

Foppiani L. Adrenal Insufficiency Secondary to Septic Shock in a Male Patient with Iatrogenic Cushing's Syndrome: 2 sides of the Same Coin? *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2021 Jun 22;14:11795514211026615. doi: 10.1177/11795514211026615. PMID: 34220206; PMCID: PMC8221681.

Fukushima K, Kitayama S, Sazuka M, Kodera R, Oba K, Toyoshima K, Chiba Y, Yamamoto H, Araki A, Tamura Y. Adrenal Insufficiency and Thyrotoxicosis Following Combined Immune Checkpoint Inhibitor Use: A Case Report and Literature Review. *Cureus.* 2024 May 22;16(5):e60850. doi: 10.7759/cureus.60850. PMID: 38910605; PMCID: PMC11191842.

Gardella B, Gritti A, Scatigno AL, Gallotti AMC, Perotti F, Dominoni M. Adrenal crisis during pregnancy: Case report and obstetric perspective. *Front Med (Lausanne).* 2022 Sep 14;9:891101. doi: 10.3389/fmed.2022.891101. PMID: 36186806; PMCID: PMC9521595.

Guo X, Zhang D, Pang H, Wang Z, Gao L, Wang Y, Ma W, Lian W, Xing B; ZS-2608 Trial Team. Safety of Withholding Perioperative Hydrocortisone for Patients With Pituitary Adenomas With an Intact Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022 Nov 1;5(11):e2242221. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.42221. PMID: 36383383; PMCID: PMC9669812.

Güran T. Latest insights on the etiology and management of primary adrenal insufficiency in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(Suppl 2):9-22. doi: 10.4274/jcrpe.2017.S002. PMID: 29280740.

Husebye S, Pearce H, Krone P, Kampe O. Adrenal insufficiency. *National Library of Medicine.* 2021;7(1):19. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7. PMID: 33484633.

Kamrath C. Beyond the adrenals: organ manifestations in inherited primary adrenal insufficiency in children. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(3):C9-C12. doi: 10.1530/EJE-19-0995. PMID: 31972544.

Kondo A, Murakami T, Fujii T, Tatsumi M, Ueda-Sakane Y, Ueda Y, Yamauchi I, Ogura M, Taura D, Inagaki N. Opioid-induced adrenal insufficiency in transdermal fentanyl treatment: a revisited diagnosis in clinical setting. *Endocr J.* 2022 Feb 28;69(2):209-215. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0359. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34483147.

Ledrew, R. *et al.* Evaluating the Low-Dose ACTH Stimulation Test in Neonates: Ideal Times for Cortisol Measurement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, New York, v. 105, n. 12, 2020. DOI: 10.1210/clinem/dgaa635

Merke DP, Mallappa A, Arlt W, Brac de la Perriere A, Lindén Hirschberg A, Juul A, Newell-Price J, Perry CG, Prete A, Rees DA, Reisch N, Stikkelbroeck N, Touraine P, Maltby K, Treasure FP, Porter J, Ross RJ. Modified-Release Hydrocortisone in Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Apr 23;106(5):e2063-e2077. doi: 10.1210/clinem/dgab051. PMID: 33527139; PMCID: PMC8063257.

Michels, A., & Michels, N. (2014). Addison disease: Early detection and treatment principles. *American Family Physician*, 89(7), 563-568. PMID: 24695602

Nichols P, Rahming V, Weiner A, Sopher AB. Primary Adrenal Insufficiency Masked by an Eating Disorder Diagnosis in an Adolescent Male. *JCEM Case Rep.* 2023 Aug 9;1(4):luad095. doi: 10.1210/jcemcr/luad095. PMID: 37564900; PMCID: PMC10410646.

Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335:1206–12. DOI: 10.1056/NEJM199610173351607.

Okamura H. *et al.* Noninvasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, New York, v. 99, n. 10, p. E2020-E2024, 2014. DOI: 10.1210/jc.2014-2009

Patti G, Zucconi A, Matarese S, Tedesco C, Panciroli M, Napoli F, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the Child and Adolescent With Adrenal Insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Feb 18;110(3):863-872. doi: 10.1210/clinem/dgae564. PMID: 39155058; PMCID: PMC11834712.

Roucher-Boulez F, Mallet-Motak D, Tardy-Guidollet V, Menassa R, Goursaud C, Plotton I, *et al.* News about the genetics of congenital primary adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018;79(3):174-81. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.016. PMID: 29661472.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Protocolo de manejo da insuficiência adrenal em adultos e crianças: orientação para médicos não especialistas*. Rio de Janeiro: SBEM; 2020. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br>. Acesso em: 09 set. 2025.

Somasundaram H, Boyer PN, Casey J, Wong M, Shenoy V. Primary Adrenal Lymphoma as a Rare Cause of Primary Adrenal Insufficiency: Challenges in Management and a Review of the Literature. *AACE Clin Case Rep.* 2022 May 20;8(5):199-203. doi: 10.1016/j.aace.2022.05.003. PMID: 36189132; PMCID: PMC9508599.

Tan JW, Majumdar SK. Development and Resolution of Secondary Adrenal Insufficiency after an Intra-Articular Steroid Injection. *Case Rep Endocrinol.* 2022 Dec 22;2022:4798466. doi: 10.1155/2022/4798466. PMID: 36588627; PMCID: PMC9800097.

Tsai SL, Green J, Metherell LA, Curtis F, Fernandez B, Healey A, *et al.* Primary adrenocortical insufficiency case series: genetic etiologies more common than expected. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(1):35-42. doi: 10.1159/000441843. PMID: 26650942.

Ziglioli F, Cataldo S, Cavalieri DM, Campobasso D, Maestroni U. Factors predicting prolonged glucocorticoid therapy in patients with adrenal insufficiency after laparoscopic adrenalectomy. *Ann Med Surg (Lond).* 2022 Mar 10;77:103390. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103390. PMID: 35638023; PMCID: PMC9142400.

Zilberman S, Rafii DC, Giunta J. Pembrolizumab-Induced Adrenal Insufficiency Presenting Eight Months After Cessation of Treatment. *Cureus.* 2023 Jun 27;15(6):e41049. doi: 10.7759/cureus.41049. PMID: 37519548; PMCID: PMC10374333.