

Insuficiência Adrenal: do conceito ao tratamento

Adrenal insufficiency: from concept to treatment

Insuficiencia suprarrenal: del concepto al tratamiento

Recebido: 18/06/2022 | Revisado: 29/06/2022 | Aceito: 30/06/2022 | Publicado: 10/07/2022

Lanna do Carmo Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3140-6284>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: lannacarmo@outlook.com

Marivaldo de Moraes e Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8616-0210>
Centro Universitário Metropolitano da Amazônia, Brasil
E-mail: moraesil.med@gmail.com

Oxana Gaião dos Reis

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3411-8464>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: oxanagaiaor@gmail.com

Nathália Gomes da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3563-2177>
Centro Universitário de Volta Redonda, Brasil
E-mail: nathaliagomes15@yahoo.com

Debora Oliveira Queiroz Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5698-7252>
Centro Universitário Imepac, Brasil
E-mail: deboramachado.04@hotmail.com

Vicente Dias de Oliveira Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2072-6111>
Universidade de Gurupi, Brasil
E-mail: vicentedojr@gmail.com

Laís da Costa Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9089-4161>
Universidade de Marília, Brasil
E-mail: laiscostaa9@gmail.com

Andresa Mayra de Sousa Melo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7191-2128>
Centro Universitário INTA, Brasil
E-mail: andreesamello@hotmail.com

Sofia Carneiro Mansur Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8333-5724>
Instituto Universitario de Ciencias de la Salud, Argentina
E-mail: soficmed@gmail.com

Camila Melo Diogo Soler

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8988-5604>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: milamed95@gmail.com

Edivaldo Bezerra Mendes Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9471-7736>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: edivaldobezerramendes@gmail.com

Resumo

A Insuficiência Adrenal (IA) é uma condição clínica resultante da síntese deficiente do hormônio cortisol pelo córtex das glândulas ademais, localizadas logo acima dos rins. O cortisol desempenha várias funções essenciais no organismo, interferindo no metabolismo, pressão arterial e processos inflamatórios. A IA pode ser classificada em primária ou secundária. A forma primária ocorre desde o início na própria glândula adrenal. Inflamações glandulares, déficits enzimáticos herdados e processos infecciosos são as causas mais comuns. A forma secundária nesta situação, o problema inicial é no hipotálamo ou na glândula hipófise, localizados na base do cérebro. Tumores nesta porção ou a eliminação abrupta da terapêutica com glicocorticoides são os mais vistos. O seguinte artigo objetivou descrever do conceito ao tratamento sobre a insuficiência adrenal. Trata-se de uma revisão narrativa de literatura fundamentada nas plataformas do SciELO, MEDLINE, BVS, SBEM, no recorte temporal dos últimos 5 anos. Na literatura científica existem muitas informações sobre a temática. Possivelmente isso ressalta a importância do tema, a qual são disponibilizados na íntegra dados atuais sobre definição, classificação, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da IA.

Diante das informações coletadas pode se elucidar que a IA é uma síndrome de implicações clínicas que urge por um diagnóstico precoce e diferencial, a investigação da causa etiológica e o tratamento adequado conforme a condição clínica do paciente e a forma de apresentação da IA.

Palavras-chave: Ensino em saúde; Insuficiência adrenal; Diagnóstico.

Abstract

Adrenal Insufficiency (AI) is a clinical condition resulting from the deficient synthesis of the hormone cortisol by the cortex of the glands located just above the kidneys. Cortisol performs several essential functions in the body, interfering with metabolism, blood pressure and inflammatory processes. AI can be classified as primary or secondary. The primary form occurs early on in the adrenal gland itself. Glandular inflammation, inherited enzyme deficits and infectious processes are the most common causes. The secondary form in this situation, the initial problem is in the hypothalamus or the pituitary gland, located at the base of the brain. Tumors in this portion or abrupt discontinuation of glucocorticoid therapy are the most frequently seen. The following article aimed to describe from concept to treatment of adrenal insufficiency. This is a narrative review of literature based on SciELO, MEDLINE, BVS, SBEM platforms, in the time frame of the last 5 years. There is a lot of information on the subject in the scientific literature. Possibly this underscores the importance of the topic, in which current data on the definition, classification, clinical picture, diagnosis and treatment of AI are made available in full. In view of the information collected, it can be clarified that AI is a syndrome with clinical implications that urge an early and differential diagnosis, investigation of the etiological cause and appropriate treatment according to the clinical condition of the patient and the form of presentation of AI.

Keywords: Health education; Adrenal insufficiency; Diagnosis.

Resumen

La insuficiencia suprarrenal (IA) es una condición clínica que resulta de la síntesis deficiente de la hormona cortisol por parte de la corteza de las glándulas ubicadas justo encima de los riñones. El cortisol realiza varias funciones esenciales en el cuerpo, interfiriendo con el metabolismo, la presión arterial y los procesos inflamatorios. La IA se puede clasificar en primaria o secundaria. La forma primaria ocurre temprano en la propia glándula suprarrenal. La inflamación glandular, los déficits enzimáticos hereditarios y los procesos infecciosos son las causas más comunes. La forma secundaria en esta situación, el problema inicial está en el hipotálamo o la glándula pituitaria, ubicada en la base del cerebro. Los tumores en esta porción o la interrupción abrupta de la terapia con glucocorticoides son los que se observan con mayor frecuencia. El siguiente artículo tuvo como objetivo describir desde el concepto hasta el tratamiento de la Insuficiencia suprarrenal. Esta es una revisión narrativa de la literatura basada en las plataformas SciELO, MEDLINE, BVS, SBEM, en el marco temporal de los últimos 5 años. Hay mucha información sobre el tema en la literatura científica. Posiblemente esto resalte la importancia del tema, en el que se dispone de forma completa de los datos actuales sobre la definición, clasificación, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de la IA. A la vista de la información recabada, se puede aclarar que la IA es un síndrome con implicaciones clínicas que urgen un diagnóstico precoz y diferencial, investigación de la causa etiológica y tratamiento adecuado según el cuadro clínico del paciente y la forma de presentación de la IA.

Palabras clave: Educación para la salud; Insuficiencia suprarrenal; Diagnóstico.

1. Introdução

A Insuficiência Adrenal (IA) se trata de uma síndrome clínica oriunda da insuficiência do córtex da glândula adrenal em sintetizar seus respectivos hormônios. Conforme a porção glandular acometida, vai ocorrer o déficit de determinado hormônio e posteriormente seu quadro clínico (Vieira, 2021).

Esta condição clínica é rara, com predominância em torno de 0,45-11,7 casos por 100.000 habitantes. Estima-se que o fator autoimune assumo a principal responsável pela maioria dos casos, seguida do uso crônico de glicocorticoides. O sexo feminino, imunossupressão e a faixa etária entre a terceira e a quinta década de vida são potenciais preditores para o desenvolvimento da IA (Caetano, 2021).

O seguinte artigo objetivou, através da literatura científica descrever os principais tópicos a respeito da IA, com foco no esclarecimento sobre este, disseminando informações de modo claro e coeso para a comunidade e profissionais de saúde sobre esse distúrbio incomum.

2. Metodologia

Trata-se de um método qualitativo de revisão narrativa, apropriada para discutir sobre a insuficiência adrenal do conceito ao tratamento. É composta por uma análise ampla da literatura, junto de uma metodologia rigorosa e replicável em nível de reprodução de dados e resultados quantitativas para tópicos específicos. Tal escolha é fundamental para a aquisição e atualização do conhecimento sobre uma temática específica, evidenciando novas ideias, métodos e subtemas que têm recebido maior ou menor ênfase na literatura eleita.

Por ser uma análise bibliográfica sobre a insuficiência adrenal do conceito ao tratamento, foram restaurados artigos indexados nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Scopus e Google Acadêmico, durante o mês de junho de 2022, tendo como período de referência os últimos 5 anos.

Foram utilizados os termos de indexação ou descritores pathology, diagnosis e adrenal insufficiency, isolados ou de modo associado, sem limitar um intervalo de tempo. O critério usual para inclusão das publicações era ter as expressões utilizadas nas buscas no título ou palavras-chave, ou ter explícito no resumo que o texto se relaciona á associação da insuficiência adrenal do conceito ao tratamento com aspectos relevantes a temática selecionada. Os artigos descartados não apresentavam relevância ao tema, nem o critério de inclusão imposto, apresentavam duplicidade, dispostos na forma de resumos. Também foram excluídos dissertações e teses.

Após terem sido restauradas as informações-alvo, foi conduzida, de início, a leitura de títulos e resumos, com intensa exclusão de publicações nesta etapa. Em seguida, foi feita a leitura completa dos 18 textos. Como eixos de análise, buscou-se inicialmente categorizar os estudos quanto às particularidades da amostragem, reunindo os conceitos iniciais, fisiopatologia, quadro clínico, alterações laboratoriais e tratamento. A partir daí, prosseguiu-se com a análise da fundamentação teórica dos estudos, bem como a observação das características gerais dos artigos, tais como ano de publicação e língua, seguido de seus objetivos. Por fim, realizou-se a apreciação da metodologia aplicada, resultados obtidos e discussão. Especificamente, para analisar a produção científica detectada, não se utilizaram técnicas qualitativas e/ou quantitativas específicas de tratamento de dados, tendo sido feita a análise de cada um dos textos.

3. Resultados e Discussão

A pesquisa por artigos que fundamentaram este estudo identificou 250 referências sobre a insuficiência adrenal nas plataformas de dados referidas, dos quais 18 publicações foram incluídas nesta revisão. Entre os estudos eleitos, 14 são de abordagem teórica, 2 são estudos de caso e 2 apresentam estudo transversal. Observou -se a predominância de publicações na idioma inglês, representando 84% ao todo, quando equiparada ao espanhol (9,6%) e portuguesa (6,4%).

Ao longo do presente estudo, foram encontrados inúmeros artigos de revisão que abordaram os aspectos mais relevantes sobre a insuficiência adrenal. Este fato possivelmente reflete a importância do tema, a oportunidade de fundir os tópicos e disponibiliza-los de modo completo e atual.

Com o início da leitura criteriosa dos textos designados, foi propício constatar que as informações disponíveis são unânimes no que está associado aos conceitos, quadro clínico e terapêutica, uma vez que pesquisas que possuíram a finalidade de discutir do conceito ao tratamento da insuficiência adrenal.

De modo a organizar o produto do levantamento de dados, optou -se em subdividir o trabalho em subcategorias que tange a fisiologia, etiologia, classificação, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

Fisiologia

As glândulas adrenais são dois diminutos órgãos localizados em uma parte superior dos rins. Estas são glândulas endócrinas e possui duas camadas, o córtex, mais externo e a medula, mais interna. A IA é um distúrbio específico dos esteroides fabricados no córtex adrenal, devido às células cromafins produzirem catecolaminas em outros sítios do organismo, como nos paragânglios, logo seu déficit nas adrenais não compõe o equilíbrio (Alexandraki, 2019).

O córtex da adrenal é subdividido em uma tríade de camadas, a glomerulosa que produz o hormônio antidiurético, a fasciculada que fabrica o cortisol e a reticular responsável pelos andrógenos (Bowden, 2019).

O cortisol e os andrógenos são estimulados principalmente pelo ADH hipofisário, o conhecido eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HHSR). O hipotálamo produz o Hormônio Liberador de Corticotrofina (CRH), este atua na hipófise e estimula a produção do Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH) que segue para a suprarrenal e estimula a síntese de cortisol e aos andrógenos como o ADH (Caetano, 2021).

Os glicocorticoides e os mineralocorticoides atuam através de receptores nucleares específicos, que medeiam as formas reacionais fisiológicas mediante estressores, pressão arterial e homeostase orgânica de eletrólitos (Mendes, 2017).

A liberação de glicocorticoides é feita de modo inibitório através da realimentação do hipotálamo e da hipófise. O CRH é liberado pelo hipotálamo mediante estresse endógeno ou exógeno. Este influencia a clivagem da pró- α -melanocortina, terminando na liberação do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), a qual alcança as células corticotróficas da hipófise anterior e modula a síntese de cortisol, associado a curto prazo a fabricação de mineralocorticoides e androgênios suprarrenais (Bennett, 2022).

Esse processo de liberação de CRH em seguida do ACTH, segue um fluxo pulsátil, por meio do ritmo circadiano, através do núcleo supraquiasmático existente no hipotálamo (Vieira, 2021).

Classificação

Insuficiência Adrenal Primária cursa com comprometimento de 90% do córtex da adrenal, conseqüente queda de glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos. A não realização do feedback hormonal e seus reguladores gera a elevação de ACTH e renina como mecanismo de restaurar a síntese adrenal de cortisol e aldosterona (Caetano, 2021).

As principais etiologias são por fatores autoimunes, infecciosos, hemorrágicos, falência na fabricação hormonal. A origem autoimune é a mais comum, a adrenalite autoimune também é denominada atrofia adrenal idiopática e a adrenoleucodistrofia. Os quadros infecciosos incluem tuberculose, paracoccidiodomicose e hemorragias bilaterais, geralmente pós uso de anticoagulantes. A falência adrenal costuma ser por hiperplasia suprarrenal congênita, caracterizada pelo déficit da enzima C-21-hidroxilase, a qual compõe a via do cortisol e isto gera déficit de cortisol e maiores níveis de ACTH. No entanto, demais camadas são preservadas, o CRH estimula a zona reticular a sintetizar androgênios, manifestando virilização em crianças (Bennett, 2022).

Insuficiência Adrenal Secundária é a mais comum e trata-se da menor produção de ACTH e/ou do CRH, resultado de doenças do eixo hipotálamo-hipofisário, altamente vinculados a administração desregulada de glicocorticoides. A privação de ACTH termina em atrofia das camadas fasciculada e reticulada, mas a glomerulosa, encarregada da síntese de aldosterona se mantém intacta (Bowden, 2019).

A interrupção repentina da dose de glicocorticoides em usuários crônicos é um fator potencial. A aplicação ininterrupta limita o eixo hipotálamo-hipofisário e, posterior definimento das suprarrenais. Com a suspensão do corticoide, estas não estão aptas para manter o fluxo basal de imediato (Singhal, 2022).

O hipopituitarismo é oriundo de tumores hipofisários, apoplexia hipofisária, doenças granulomatosas, como tuberculose e sarcoidose, hipofisite linfocítica, hipopituitarismo congênita e traumas cranioencefálicos (Caetano, 2021).

Quadro clínico

As manifestações variam de acordo com a classificação da IA, em primária ou secundária e do espaço de tempo, se agudo ou crônico. Normalmente, os pacientes são diagnosticados após a fase crônica, devido a sintomatologia inespecífica (Vieira, 2021).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, na crise aguda é comum a fraqueza intensa, desidratação, hipotensão, dor abdominal, vômitos, queda do sódio e elevação de potássio sanguíneo, hipoglicemia, torpor e até coma. A forma crônica geralmente mantém a fraqueza, anorexia, náuseas, desconforto abdominal, dores musculares e articulares, perda ponderal, hipotensão ao se levantar (Oprea, 2019).

A IA primária se inicia pós destruição glandular parcialmente completa. No começo, há uma reação excessiva mediante estressores, exógenos ou endógenos como traumas e infecções. Com o decorrer do acometimento glândular, mesmo na ausência de estresse as manifestações persistem (Moraes, 2020).

A apresentação mais comum da IA primária relacionada ao déficit de glicocorticoides é a perda de peso, febre, fadiga, indisposição, tontura, epigastralgia, náuseas, emese. As alterações laboratoriais abordam hiponatremia, anemia, linfocitose, eosinofilia, hipercalcemia, hipoglicemia e elevação do TSH (Sha, 2019).

A privação de mineralocorticoide gera hipotensão, tontura, avidez por sal, desidratação. Os achados laboratoriais gera hiperglicemia, azotemia e acidose metabólica (Alves, 2008).

A alteração mais típica da falência adrenal primária se baseia na hiperpigmentação cutânea oriunda da elevação de ACTH e Hormônio Estimulador de Melanócitos (MSH), sendo estes elementos derivados da molécula de Pró-Opiomelanocortina (POMC), com compatibilidade pelo receptor MC1 na pele e incitam a síntese de melanina (Caetano, 2021).

A IA secundária se diferencia da primária, especificamente pela ausência de hiperpigmentação cutânea, devido não ocorrer aumento da concentração plasmática de ACTH. Ademais, não ocorre déficit de mineralocorticoides, logo não há hipovolemia, desidratação, desejo por sal e hipercalemia (Gupta, 2022).

As implicações se manifestam pelo déficit de andrógenos, a qual resulta em redução de pelos axilares e pubianos, déficit de hormônios hipofisários como o LH, FSH, TSH e GH (Oprea, 2019).

Diagnóstico

Para se diagnosticar a IA, associa-se o quadro clínico e os exames laboratoriais laboratoriais. A qual o diagnóstico diferencial por alterações laboratoriais típicas de cada acometimento. Níveis de aldosterona baixa e renina alta, anticorpo anti-21 OH se tratam da IA primária (Nieman, 2021).

O primeiro exame a ser feito é o cortisol sérico basal, colhido a partir de 8 e 9h. Dosagens inferiores ou equivalentes a 3 mg/dL validam a existência de IA. DA mesa forma, níveis superiores a 18 mg/dL descartam essa condição. O valor habitual do cortisol sérico é 5 a 25 mg/dL l. Contudo, normalmente os níveis se encontram normais, dificultando a precisão clínica (Bowden, 2019).

O teste de estímulo com ACTH sintético é realizado pela manhã nos confirmados com IA e também para realizar a determinação diagnóstica. Os níveis de ACTH plasmática na forma primária são altos e usualmente ultrapassam 100 pg/ml. Já na forma secundária, estes se encontram baixos ou no limite inferior ao considerado (Singhal, 2022).

A dosagem de cortrosina é feita para avaliar a reserva funcional adrenal, ao se empregar um análogo do ACTH, sendo a mais comum a cortrosina. Este se fundamenta em avaliar a reação adrenal mediante a dosagem de cortisol no intervalo de 30 e/ou 60 minutos pós estímulo com 250 ug de cortrosina, por via intravenosa ou intramuscular. Resultados em torno de 18 mg/dL apontam normalidade da adrenal. Enquanto, um pico de cortisol inferior a 18 mg/dL condiz a IA, mas não distingue se é primária ou secundária. Ressaltando que este teste não é útil para excluir a IA secundária (Grossman, 2022).

Para se identificar a IA secundária, o teste padrão ouro é o teste da tolerância a insulina. O exame se baseia na condição de que a hipoglicemia é um potencial estimulante do eixo HHSR. Logo, ao se infundir 0,1 u/Kg, por via intravenosa de insulina regular no intervalo de 60 a 90 minutos. A glicemia deve alcançar entre ou abaixo de 40 mg/dL para obter eficácia (Morais, 2020).

Investigação Etiológica

A busca pelo fator de base do distúrbio é realizado após o diagnóstico de IA primária ou secundária. Informações coletadas na anamnese e exame físico são fundamentais (Huecker, 2021).

Quando se trata da IA primária, utiliza-se o teste de anticorpos contra a adrenal. Devido os desencadeantes serem autoimunes, como a Doença de Addison, configurando uma síndrome poliendócrina. Portadores de adrenalite autoimune manifestam anticorpos próprios contra o córtex adrenais ou anticorpos ant-21-hidroxilase. A confirmação destes define a etiologia (Mendes, 2017).

A quantificação de ácidos graxos de cadeia muito longa deve ser estabelecida. Este exame objetiva identificar a existência de adrenoleucodistrofia, com maior acometimento no sexo masculino e junto a manifestações neurológicas. Ademais, o rastreamento para condições como hipotireoidismo e diabetes através da dosagem de TSH e glicemia de jejum (Menzies-Gow, 2022).

A suspeição de IA primária por infecções, hemorragia, infiltração ou patologias neoplásicas urge por tomografia computadorizada abdominal para estudo morfológico das adrenais. A adrenalite tuberculosa ocorre elevação adrenal na fase subaguda e posteriormente calcificações, nítidas na radiografia abdominal (Nieman, 2021).

Na IA secundária a avaliação de outros setores hipofisários, ressaltando a transcendência em se analisar demais hormônios da hipófise anterior, em razão de a disfunção exclusiva do setor corticotrófico ser algo incomum. Os exames de imagem, como a ressonância nuclear magnética do sítio hipotálamo hipofisário é eleito para investigar a existência tumoral. Mediante achados preditores de adenoma, é crucial avaliar a dimensão, devido só macroadenomas acima de 1 cm serem responsáveis pela depleção hormonal (Shah, 2022).

Tratamento

A finalidade terapêutica se baseia em simular a síntese endógena de glicocorticoides, normalmente em torno de 5 a 10 mg/m² de superfície corporal de cortisol ao dia. A aplicação oral não é muito recomendada, pois pode ocorrer degradação gástrica do glicocorticoide, necessitando de reposição. As doses variam conforme o tipo de glicocorticoide, a via empregada, área de superfície corporal (Alexandraki, 2022).

A hidrocortisona se assemelha estruturalmente e potencialmente ao cortisol, logo deve se administrar este em torno de 10 a 20 mg pelas 8h da manhã, 5 mg ao 12h e 2,5 às 17h (Oprea, 2019).

Reposição de mineralocorticoides é requisitada somente na insuficiência adrenal primária. A fludrocortisona é administrada em cerca de 50 a 200 ug ao dia em dosagem única pela manhã. Ressaltando que a monitorização da quantidade é essencial para prosseguimento. Através da medida da pressão arterial, dos níveis de sódio e potássio séricos. Caso ocorra hipotensão no decorrer do tratamento, a quantidade de mineralocorticoide deve ser amenizada, sempre analisando os níveis de sódio e potássio, precavendo-se de hiponatremia ou hipercalemia (Singhal, 2022).

A restituição de andrógenos é uma opção para melhorar a sensação de bem estar, humor abalado, pele seca e pouca libido e demais acometimentos que o déficit de andrógenos causa. A Deidroepiandrosterona (DHEA) pode ser o fármaco de escolha, mas tal aplicação é opcional, visto que seus efeitos não foram completamente elucidados (Esslami, 2022).

4. Conclusão

A presente revisão narrativa da literatura apresentou de modo abrangente o panorama atual das publicações referentes à insuficiência adrenal, com a finalidade de contribuir para a disseminação de conhecimento sobre os principais aspectos estudados nesta abordagem até o momento. A respeito da insuficiência adrenal, mesmo sendo rara é um distúrbio que urge por detecção e tratamento precoce, pois a privação orgânica dos hormônios produzidos pelas suprarrenais interferem ativamente na homeostase e de acordo com o grau geram sintomatologias que prejudicam muito a qualidade de vida e a saúde do acometido.

A literatura é integral ao enfatizar de modo ampliado sobre os aspectos mais relevantes da clínica da insuficiência adrenal, com destaque para os relatos de caso que apresentam manifestações pouco conhecidas sobre o que esta implicação pode gerar. Ademais, realça a classificação, a importância do diagnóstico diferencial e como alcançá-lo, aspectos fisiológicos e como estes entram em desequilíbrio e posteriormente o reflexo destes na sintomatologia clínica e o tratamento conforme a condição clínica. Portanto, espera-se que novos estudos acerca desta temática sejam efetivados com a finalidade de ampliar a dimensão desta realidade e, desta maneira, traçar e promover a elaboração de pesquisas mais avançadas que descubrem mais a respeito da causa autoimune, novas estratégias terapêuticas mais acessíveis e intervenções.

Referências

- Alexandraki, K.I. & Grossman A. (2019). Management of Hypopituitarism. *J Clin Med.*, 8(12), 2153. doi:10.3390/jcm8122153
- Alexandraki, K. I., & Kaltsas, G. A. (2022). Adrenal insufficiency and pregnancy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 29(3), 277–283. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000726>
- Alves, C., Robazzi, T. C. V. & Mendonça, M. (2008). Retirada da corticoterapia: recomendações para a prática clínica. *Jornal de Pediatria*, 84(3), 192-202. <https://doi.org/10.2223/JPED.1773>.
- Bennett, G., Cussen, L., & O'Reilly, M. W. (2022). The role for long-term use of dehydroepiandrosterone in adrenal insufficiency. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 29(3), 284–293. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000728>
- Bowden S.A., Connolly A. M., Kinnett K. & Zeitler P.S. (2019). Management of Adrenal Insufficiency Risk After Long-term Systemic Glucocorticoid Therapy in Duchenne Muscular Dystrophy: Clinical Practice Recommendations. *J Neuromuscul Dis*, 6(1), 31-41. doi:10.3233/JND-180346.
- Caetano, J. D. S., Castilho, S. R. de, & Santos, V. dos. (2021). Perspective of pharmaceutical practice in adrenal insufficiency: An integrative review. *Research, Society and Development*, 10(7), e5610716197. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i7.16197>
- Esslami, G. G., & Moienafshar, A. (2022). Neonatal bilateral adrenal hemorrhage and adrenal insufficiency accompanied by Subgaleal hematoma: a case report with brief review of literature. *BMC Pediatrics*, 22(1), 248. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03314-1>
- Gupta, P., Sharma, R., & Jain, V. (2022). Adrenal hypoplasia congenita-hypogonadotropic hypogonadism syndrome due to NR0B1 gene mutations. *Indian Journal of Pediatrics*, 89(6), 587–590. <https://doi.org/10.1007/s12098-021-04055-2>
- Grossman, A. B. ([s.d.]). *Insuficiência adrenal secundária*. Manuais MSD edição para profissionais. <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BArbi-os-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbi-os-adrenais/insufici%C3%A2ncia-adrenal-secund%C3%A1ria>
- Huecker, M.R., Bhutta, B.S., Dominique, E. & Bossuah, K. A. (2021). Insuficiência adrenal (nursing). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Retrieved from <https://fs53slaq3neykuqxervhfj5a-adv7ofecxzh2zqi-www-ncbi-nlm-nih-gov.translate.google/books/NBK568707/>
- Mendes, A. L. V., Gaspar, W. S., Madeira, I. R., Bordallo, A. P. N., Gilban, D. S., Borschiver, C. et al. (2017). Insuficiência adrenal primária causada por deleção no gene DAX1. *Residência em Pediatria*, 7(3):114-7. DOI: <https://doi.org/10.25060/residpediatr-2017.v7n3-07> e
- Menzies-Gow, A., Kreindler, J., Katial, R., & Gurnell, M. (2022). Adrenal insufficiency in patients taking benralizumab as corticosteroid sparing therapy - Authors' reply. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 10(1), e8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00489-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00489-6)
- Morais, L. R. de, Abreu, C. A., Silva, G. G. L. da, Campos, I. C. de O., Maia, L. M. G., Silva, L. R., Berardo, M. M. de C., Silva, M. S., Oliveira, R. E. S., & Aquino, M. L. A. (2020). A importância da triagem neonatal como diagnóstico precoce da hiperplasia adrenal congênita. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 10814–10825. <https://doi.org/10.34119/bjhrv3n4-339>
- Nieman, L. K. (2021). Patient education: Adrenal insufficiency (Addison's disease) (Beyond the Basics). UpToDate. <https://www.uptodate.com/contents/adrenal-insufficiency-addisons-disease-beyond-the-basics>
- Oprea, A., Bonnet, N., Pollé, O., & Lysy, P. A. (2019). Novel insights into glucocorticoid replacement therapy for pediatric and adult adrenal insufficiency. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 10. <https://doi.org/10.1177/2042018818821294>

Shah, K., Boyd, J. W., Broussard, J. R., Ginn, K., Rahmetulla, R., Hurst, K., & Goyal, R. K. (2022). Adrenocortical function in children with brain tumors and pediatric hematopoietic cell transplantation recipients. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 44(2), e469–e473. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000002220>

Singhal, M., Sharma, S., Tom, N. B., Agarwal, M. K., & Mathur, A. (2022). A study of adrenal insufficiency in hemodynamically stable patients with cirrhosis. *The Journal of the Association of Physicians of India*, 70(4), 11–12. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-35443330>

Vieira, D. S. (2021, September 19). Diagnóstico e tratamento da insuficiência adrenal. Dra. Suzana Vieira. <https://drasuzanavieira.med.br/2021/09/19/diagnostico-e-tratamento-da-insuficiencia-adrenal/>