

BMJ Best Practice

Doença de Addison

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 4 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 5 |
| Diagnóstico | 6 |
| Caso clínico | 6 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 6 |
| Fatores de risco | 9 |
| Anamnese e exame físico | 10 |
| Exames diagnóstico | 12 |
| Diagnóstico diferencial | 15 |
| Tratamento | 17 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 17 |
| Visão geral do tratamento | 18 |
| Opções de tratamento | 19 |
| Novidades | 23 |
| Acompanhamento | 24 |
| Recomendações | 24 |
| Complicações | 24 |
| Prognóstico | 25 |
| Diretrizes | 26 |
| Diretrizes de diagnóstico | 26 |
| Diretrizes de tratamento | 26 |
| Recursos online | 28 |
| Referências | 29 |
| Imagens | 33 |
| Aviso legal | 36 |

Resumo

- ◇ A apresentação pode ser aguda ou insidiosa, com fraqueza e fadiga intensas associadas à hiperpigmentação mucocutânea, hipotensão e/ou hipotensão postural e fissura por sal.
- ◇ O teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é realizado para confirmar ou descartar o diagnóstico da doença de Addison.
- ◇ Todos os pacientes recebem reposição de mineralocorticoide e glicocorticoide por toda a vida, e são instruídos a aumentar a dose do glicocorticoide durante uma cirurgia e qualquer condição de estresse ou infecciosa.
- ◇ As complicações do tratamento são provenientes de uma reposição excessiva de mineralocorticoide e/ou glicocorticoide.

Definição

Doença de Addison, ou insuficiência adrenal primária, é um distúrbio que afeta as glândulas adrenais, causando produção diminuída de hormônios adrenocorticais (cortisol, aldosterona e desidroepiandrosterona).[1] Ela pode ser causada por um processo destrutivo que afeta diretamente as glândulas adrenais ou por uma condição que interfere na síntese hormonal. Aproximadamente 90% do córtex adrenal precisa ser destruído para causar insuficiência adrenal. A doença de Addison pode ser aguda (crise adrenal) ou insidiosa. Se não tratada, é uma condição potencialmente fatal.

Em contraste com a doença de Addison, a insuficiência adrenal secundária ocorre em pacientes com envolvimento hipofisário ou hipotalâmico. Isso resulta em diminuição da secreção de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que consequentemente resulta em insuficiência adrenal. A deficiência adrenal em crianças não é especificamente abordada neste tópico, mas deve resultar em encaminhamento a um especialista em endocrinologia pediátrica.

Epidemiologia

Um estudo epidemiológico da doença de Addison realizado na Noruega em 1999 mostrou uma prevalência de 140 pacientes por milhão e uma incidência média registrada na última década de 0.62 por 100,000 indivíduos.[2] O número de indivíduos afetados nos EUA em 1996 foi estimado em cerca de 13,300 (92% eram mulheres).[3] Na Europa, a prevalência global aumentou de 40-70 casos por milhão nos anos 1960 para mais de 140 casos por milhão nos países desenvolvidos.[4] [5] As taxas de incidência mundiais variam entre 4.7 e 6.2 por milhão de indivíduos por ano.[3] [5]

Etiologia

Nos países desenvolvidos, a maioria dos casos de doença (80% a 90%) é causada por disfunção do sistema autoimune,[4] com anticorpos direcionados contra o córtex adrenal e/ou 21-hidroxilase presente em 60% a 90% das pessoas com disfunção autoimune.[5] Esses anticorpos são específicos para a doença de Addison autoimune; a identificação em uma pessoa saudável indica um aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência adrenal. A doença pode se manifestar como uma condição isolada ou estar associada a outros distúrbios autoimunes (síndromes poliglandulares autoimunes).[6]

Em muitos países nos quais é endêmica, a tuberculose é a causa mais prevalente.

Causas menos comuns incluem doenças infecciosas que levam à destruição das glândulas adrenais, como *Pseudomonas aeruginosa* e infecção meningocócica, infecções fúngicas sistêmicas (histoplasmose e paracoccidiodomicose) e infecções oportunistas secundárias à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV); destruição adrenal bilateral por doenças malignas metastáticas (pulmão, mama, estômago, cólon, melanoma e linfoma); infarto hemorrágico adrenal (uso de varfarina ou heparina e síndrome antifosfolípídica); uso de alguns medicamentos (etomidato, cetoconazol, suramina, metirapona, aminoglutetimida e mitotano); e algumas condições que interferem na síntese de cortisol (hiperplasia adrenal congênita, distúrbios mitocondriais, adrenoleucodistrofia e adrenomiéloneuropatia).

Fisiopatologia

A doença é decorrente da produção diminuída de hormônios adrenocorticais (aldosterona, cortisol e desidroepiandrosterona) como consequência da destruição das 3 camadas do córtex adrenal (glomerular, fasciculada e reticular) ou da interrupção da síntese hormonal. Doenças infiltrantes, como tuberculose ou metástases, também podem provocar destruição da medula adrenal.

Classificação

Tipos de insuficiência adrenal

1. Primária: destruição ou disfunção da glândula adrenal
2. Secundária: liberação insuficiente de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) hipofisário e subsequente produção de cortisol inadequada
3. Terciária: hormônio liberador de corticotrofina hipotalâmico insuficiente e subsequente liberação de ACTH inadequada.

Caso clínico

Caso clínico #1

Homem de 48 anos apresenta história de 4 meses de fadiga progressiva e anorexia. Ele perdeu 5.5 kg e notou aumento da pigmentação da pele. Não fosse isso ele seria saudável. A mãe dele tem tireoidite de Hashimoto e uma de suas irmãs tem diabetes do tipo 1. Sua pressão arterial (PA) é 110/85 mmHg (posição supina) e 92/60 mmHg (sentado). Sua face mostra sinais de cansaço e sua pele tem hiperpigmentação difusa, mais pronunciada na mucosa oral, pregas palmares e articulações.

Caso clínico #2

Uma mulher de 54 anos com hipotireoidismo queixa-se de fadiga persistente, apesar da reposição adequada de tiroxina. Ela observou aumento da falta de energia nos últimos 3 meses e sintomas adicionais de anorexia e tontura. Ela também tem perda significativa de pelos axilares e pubianos. Sua pressão arterial (PA) é 105/80 mmHg (posição supina) e 85/70 mmHg (sentada). O único achado anormal ao exame físico é um leve aumento do tamanho da tireoide, a qual também apresenta consistência endurecida.

Outras apresentações

Na crise adrenal, os pacientes apresentam mal-estar agudo com vômitos, tontura, fadiga, hipotensão, episódios de síncope e perda de consciência. A crise adrenal apresenta risco de vida e requer tratamento imediato. Os pacientes ocasionalmente manifestam, exclusivamente, fadiga e febre não esclarecida. A doença de Addison pode manifestar-se em associação a outros distúrbios autoimunes.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A doença de Addison é difícil de diagnosticar. Ela se manifesta com sinais e sintomas inespecíficos, como fadiga, fraqueza e perda de peso, que são comuns a outras doenças. Uma alta porcentagem de pacientes é diagnosticada após uma crise adrenal com risco de vida.^[1] Os grupos de pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Addison devem ser considerados de alto risco, de modo que um diagnóstico possa ser estabelecido precocemente. Insuficiência adrenal secundária também está associada à deficiência grave de cortisol, mas tem um quadro clínico diferente (por exemplo, sem pigmentação e somente com discreta deficiência de mineralocorticoide). Portanto, o achado de hipocortisolismo não é exclusivo da insuficiência adrenal primária. Uma história de tratamento com glicocorticoide nos últimos meses, ou a possibilidade de doença hipotalâmica-hipofisária (por exemplo, surgimento simultâneo de outras deficiências hipofisárias secundárias, como as deficiências da tireoide ou gonadais), deve justificar a avaliação para insuficiência adrenal secundária.

História

Fadiga e fraqueza são os sintomas mais comumente presentes. Eles são geralmente insidiosos e podem estar acompanhados por vários graus de fraqueza muscular e mialgias.

Anorexia está frequentemente presente e pode levar à perda de peso significativa. Ambos os sintomas são características importantes em pacientes com doença de Addison.

Tontura, artralgia e mialgia são menos comuns.

Sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos, constipação e dor abdominal, podem levar ao diagnóstico incorreto de abdome agudo.[4] A fissura por sal pode estar presente.

A história deve ser direcionada para estabelecer a causa subjacente, como uma história conhecida de doença autoimune, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), possível infecção por tuberculose e medicamentos em uso na atualidade.

Alterações súbitas no controle glicêmico e hipoglicemia recorrente em pacientes com diabetes mellitus do tipo 1 podem sugerir síndrome poliglandular autoimune do tipo 2, com diabetes coexistente e doença de Addison.[4]

Exame físico

A maioria dos pacientes apresenta perda de peso significativa secundária à anorexia.

Hiperpigmentação mucosa e cutânea, generalizada e mais evidente em áreas de maior atrito, como palmas das mãos, articulações e cicatrizes, está presente em cerca de 95% dos pacientes.[13]

[Fig-1]

[Fig-2]

[Fig-3]

Hipotensão postural pode estar presente.

Outros sinais de autoimunidade, como vitiligo, tireoidite de Hashimoto e anemia perniciosa, podem estar presentes.

Mulheres podem ter perda significativa de pelos axilares e pubianos.

Avaliação laboratorial

Em uma situação de emergência, o médico não deve esperar pelos resultados dos exames de sangue para administrar o tratamento. Em pacientes com doença aguda e sintomas ou sinais inexplicados, sugestivos de insuficiência adrenal, o sangue é coletado para uma dosagem aleatória do nível de cortisol e o tratamento administrado imediatamente.[1] As investigações a seguir são apropriadas em uma situação de menos urgência para confirmar a insuficiência adrenal e determinar a etiologia.[1]

1. Cortisol sérico matinal

- O primeiro teste diagnóstico é o nível de cortisol sérico matinal. Ele é usado como um teste de exclusão.
- Um nível abaixo de 83 nanomoles/L (3 microgramas/dL) é altamente sugestivo de insuficiência adrenal.[14] [15]
- Um nível de cortisol acima de 497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) efetivamente exclui a doença de Addison.

- Níveis de cortisol de 83 nanomoles/L a 497 nanomoles/L (3 a 18 microgramas/dL) exigem exames adicionais com um teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) em altas doses para confirmar o diagnóstico.

2. teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)

- Se níveis de cortisol abaixo de 497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) forem encontrados em 30 ou 60 minutos após a estimulação por ACTH, o diagnóstico de insuficiência adrenal é altamente provável.
- Níveis de cortisol acima de 497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) 30 ou 60 minutos após a administração de uma dose elevada de ACTH (250 microgramas) excluem o diagnóstico de insuficiência adrenal primária na maioria dos casos; entretanto, alguns pacientes com insuficiência adrenal secundária de início recente ou deficiência de ACTH parcial podem manifestar uma resposta normal.
- Nas situações em que houver essa suspeita, os pacientes devem repetir o teste de estimulação usando uma baixa dose de ACTH (1 micrograma),^[16] ou preferencialmente fazer um teste de todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (por exemplo, o teste de tolerância à insulina ou o teste de metirapona noturno).^{[17] [18]}
- Pacientes com níveis ligeiramente abaixo do normal precisam repetir o teste, pelo menos uma vez.^[19]
- Uma metanálise concluiu que os testes de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico em dose alta e baixa são satisfatórios para indicar a presença de insuficiência adrenal secundária, mas nenhum foi confiável para codificar consistentemente o distúrbio.^{[20] [21] [22]}

3. Pacientes com teste de estímulo com o ACTH anormal compatível com insuficiência adrenal necessitam de avaliação laboratorial adicional para determinar o tipo de insuficiência adrenal.

- O nível sérico de ACTH deve ser medido. Se estiver alto, a causa é insuficiência adrenal primária. Um valor baixo indicaria um diagnóstico de insuficiência adrenal secundária.
- Se o ACTH for inconclusivo, um baixo nível plasmático de aldosterona é indicativo de doença de Addison.

4. Exames auxiliares

- Exames de sangue para hipercalemia, uremia, hiponatremia, hipercalcemia e eosinofilia devem ser realizados, pois são indicadores adicionais de doença de Addison.
- Em alguns pacientes, após o diagnóstico de insuficiência adrenal primária, a causa subjacente ainda é incerta. Imagens das adrenais usando a TC e a RNM podem ser úteis quando houver suspeita de infecção, hemorragia ou doença metastática.
- Se houver suspeita de insuficiência adrenal secundária, mas a resposta do cortisol ao ACTH não for diagnóstica, um teste de todo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode ser útil (por exemplo, o teste de tolerância à insulina ou o teste noturno de metirapona). O teste de tolerância à insulina mede a resposta do cortisol à hipoglicemia induzida pela insulina.^[17] Vigilância é necessária em virtude de a hipoglicemia ser um desfecho. O teste é contraindicado em pacientes idosos e em pessoas com doença cardiovascular ou transtorno convulsivo. O teste noturno da metirapona mede a resposta do 11-desoxicortisol e do cortisol à metirapona.^[18] Deve-se tomar cuidado, já que há um risco de precipitação da insuficiência adrenal porque a metirapona bloqueia uma etapa da síntese de cortisol.

- A atividade de renina plasmática é uma investigação adicional do eixo renina-angiotensina-aldosterona que pode ser realizada. Em pacientes com doença de Addison, todo o córtex adrenal é envolvido e a biossíntese da aldosterona, bem como a do cortisol, é comprometida. Como compensação, os níveis de renina elevam-se, mas de forma ineficaz. Em contraste, na insuficiência adrenal secundária, o eixo renina-angiotensina-aldosterona está intacto, embora discretamente menos responsivo, como uma consequência das concentrações de cortisol suprimidas.
- Dosagens da desidroepiandrosterona (DHEA) plasmática e de sulfato de DHEA (DHEA-S) também podem ser realizadas. As concentrações de DHEA e DHEA-S séricas estão consistentemente suprimidas na doença de Addison e na insuficiência adrenal secundária e em pacientes com doença aguda, portanto são exames de alta sensibilidade e baixa especificidade.
- Os anticorpos direcionados contra a enzima adrenal 21-hidroxilase estão associados à doença de Addison autoimune, mas, apesar de sensíveis, não são necessários ou específicos para o diagnóstico. Pacientes com outras doenças autoimunes, como diabetes do tipo 1, artrite reumatoide, vitiligo ou tireoidite de Hashimoto, podem desenvolver anticorpos contra o córtex adrenal. Entretanto, o desenvolvimento da insuficiência adrenal clínica não ocorre consistentemente.

Fatores de risco

Fortes

sexo feminino

- Mais de 90% dos pacientes com doença de Addison são mulheres.[3]

autoanticorpos adrenocorticais

- O risco cumulativo de desenvolvimento da doença de Addison, para pacientes com testes positivos para autoanticorpos adrenocorticais, é de aproximadamente 50%.[5]

hemorragia adrenal

- Causada por estados tromboembólicos e hipercoaguláveis, como síndrome antifosfolípida e sepse (por exemplo, infecção meningocócica ou síndrome de Waterhouse-Friderichsen).
- Pacientes que tomam anticoagulantes apresentam aumento do risco de hemorragia adrenal.

Fracos

doenças autoimunes

- Pacientes com outras doenças autoimunes, como diabetes do tipo 1, artrite reumatoide, vitiligo ou tireoidite de Hashimoto, podem desenvolver anticorpos contra o córtex adrenal.[7]
- Entretanto, o desenvolvimento de insuficiência adrenal clínica é incomum.

tuberculose (TB)

- Aproximadamente 5% dos pacientes com TB desenvolverão a doença de Addison.[8] A adrenalite tuberculosa é um distúrbio raro nos EUA, mas altamente prevalente em países onde TB é endêmica.

infecção bacteriana não tuberculosa

- Há uma associação clássica entre a hemorragia adrenal bilateral e infecção meningocócica.
- *Pseudomonas aeruginosa* foi relatada como o patógeno mais comum em um registro histórico de 51 crianças que morreram em decorrência de sepse e hemorragia adrenal bilateral.[9]

infecção fúngica

- Criptococose, histoplasmose e coccidioidomicose estão raramente associadas à destruição adrenal bilateral.

vírus da imunodeficiência humana (HIV)

- Infecções oportunistas por citomegalovírus e criptococose podem provocar adrenalite necrosante.
- Insuficiência adrenal em pacientes com HIV também pode ser causada por outras infecções oportunistas; hemorragia; o próprio HIV; tumores (por exemplo, sarcoma de Kaposi); ou medicamentos (por exemplo, cetoconazol) usados para tratar problemas associados.

medicamentos que inibem a produção de cortisol

- Etomidato, mitotano, aminoglutetimida, cetoconazol, suramina e metirapona comprovaram inibir a produção de cortisol.[10] [11]

doença maligna metastática

- A doença metastática de diferentes tipos de neoplasia (por exemplo, mama, pulmão, melanoma, estômago, cólon e linfoma) afeta as glândulas adrenais. Entretanto, a insuficiência adrenal clínica é uma complicação secundária rara à infiltração metastática.
- Uma explicação possível para a alta prevalência de metástases adrenais é o rico suprimento vascular das glândulas.

doença celíaca

- Pessoas com doença celíaca têm um risco 11 vezes maior de evoluir para a doença de Addison em comparação com indivíduos saudáveis.[12]

sarcoidose

- Pacientes com sarcoidose são especialmente propensos a desenvolver doenças autoimunes, incluindo a adrenalite autoimune.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os aspectos principais incluem sexo feminino, presença de autoanticorpos adrenocorticais, hemorragia adrenal e uso de anticoagulantes.

fadiga (comum)

- Relatada por todos os pacientes.
- Pode ser descrita como fraqueza ou cansaço.[23]

anorexia (comum)

- Presente em 100% dos pacientes.[13]

perda de peso (comum)

- Observada em 100% dos pacientes.[13]

hiperpigmentação (comum)

- Observada em 95% dos pacientes.[13]
- Presente na mucosa e em áreas expostas ao sol. Mais pronunciada nas pregas palmares, áreas de atrito e cicatrizes.[24]

[Fig-3]

[Fig-1]

[Fig-2]

fissura por sal (incomum)

- Específica da doença, mas presente em somente 16% dos pacientes.[13]
- A hiponatremia é uma consequência da produção diminuída de aldosterona.

Outros fatores de diagnóstico

náuseas (comum)

- Presente em 86% dos pacientes.[13]

vômitos (comum)

- Presente em 75% dos pacientes.[13]

hipotensão (comum)

- Observada em 88% a 94% dos pacientes.[13]
- Muitos manifestam a hipotensão (pressão arterial sistólica <110 mmHg).
- Hipotensão postural e tontura foram relatadas em 12% dos pacientes. [13]

artralgia e mialgia (incomum)

- Ocorre em 6% a 12% dos pacientes, mas o mecanismo subjacente não é conhecido.
- Esses sintomas respondem imediatamente ao tratamento de reposição.[13]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|---|---|
| eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> Não necessários rotineiramente para o diagnóstico. Entretanto, o achado de níveis séricos de sódio baixo e potássio alto é típico. Em uma situação de emergência, o médico não deve esperar pelos resultados dos exames de sangue para administrar o tratamento. Nessa situação, o sangue é coletado para uma dosagem aleatória do nível de cortisol caso o diagnóstico não seja conhecido, e o tratamento administrado imediatamente. | sódio baixo; potássio elevado; raramente, cálcio elevado |
| ureia sanguínea <ul style="list-style-type: none"> Além da hiponatremia, hipercalcemia, hipercalemia e eosinofilia, a ureia sanguínea elevada pode ser indicadora de doença de Addison. Em uma situação de emergência, o médico não deve esperar pelos resultados dos exames de sangue para administrar o tratamento. Nessa situação, o sangue é coletado para uma dosagem aleatória do nível de cortisol caso o diagnóstico não seja conhecido, e o tratamento administrado imediatamente. | pode estar elevada |
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A anemia está presente em 40% dos pacientes.^[13] Em uma situação de emergência, o médico não deve esperar pelos resultados dos exames de sangue para administrar o tratamento. Nessa situação, o sangue é coletado para uma dosagem aleatória do nível de cortisol caso o diagnóstico não seja conhecido, e o tratamento administrado imediatamente. | anemia, eosinofilia |
| cortisol sérico matinal <ul style="list-style-type: none"> O sangue deve ser coletado entre 8h e 9h da manhã, quando é atingido o pico dos níveis de cortisol. É considerado normal se o nível de cortisol for >276 nanomoles/L (10 microgramas/dL). Entretanto, alguns pacientes com insuficiência adrenal parcial podem apresentar esses níveis, mas normalmente não geram uma resposta suficiente ao estresse (sensibilidade de 67% e especificidade de 94%).^[14] Se houver suspeita considerável de insuficiência adrenal, mas os níveis de cortisol matinal estiverem altos, deve ser indicado o uso de hidrocortisona, metilprednisolona ou prednisolona durante as 24 horas anteriores ao exame, pois esses medicamentos apresentam reação cruzada com o teste de cortisol. O uso de estrogênio aumenta a globulina de ligação ao cortisol, elevando o nível de cortisol total.^[15] Condições associadas à hipoalbuminemia (desnutrição) podem resultar em níveis reduzidos de cortisol total, enquanto os níveis de cortisol livre podem estar normais. Em uma situação de emergência, o médico não deve esperar pelos resultados dos exames de sangue para administrar o tratamento. Nessa situação, o sangue é coletado para uma dosagem aleatória do nível de cortisol caso o diagnóstico não seja conhecido, e o tratamento administrado imediatamente. | <83 nanomoles/L (<3 microgramas/dL) |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|---|--|
| teste de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) <ul style="list-style-type: none"> Também conhecido como teste rápido de estimulação com corticotrofina (ACTH) e teste de estimulação com cosintropina/cortrosina em altas doses. Deve ser solicitado quando o cortisol sérico matinal não confirmar ou excluir insuficiência adrenal. O teste pode ser realizado a qualquer hora do dia.[25] A maior parte dos indivíduos normais têm níveis de cortisol acima de 497 nanomoles/L (18 microgramas/dL) em 30 e/ou 60 minutos após a administração de 250 microgramas de ACTH por via intravenosa ou intramuscular.[19] [26] Especificidade de 95%, sensibilidade de 97.5%. A sensibilidade depende do grau de insuficiência adrenal. Pacientes com doença leve ou inicial podem responder com um aumento adequado nos níveis de cortisol, após estimulação com ACTH.[4] [27] Tem sido sugerido que o uso de 1 micrograma de ACTH comparado a 250 microgramas seja mais sensível na identificação da hipofunção adrenal. Esse teste pode ser considerado quando houver suspeita de insuficiência adrenal secundária de início recente ou de deficiência de ACTH parcial resultando em resposta normal ao teste de estímulo com o ACTH de alta dose (250 microgramas). Entretanto, essa preparação exige diluições e infusões intravenosas em vez de injeções intramusculares e intravenosas mais simples, por meio das quais a dose de 250 microgramas é administrada.[20] [21] Uma metanálise concluiu que os testes de estímulo com o hormônio adrenocorticotrófico em dose alta e baixa são satisfatórios para indicar a presença de insuficiência adrenal secundária, mas nenhum foi confiável para codificar consistentemente o distúrbio.[20] [21] [22] | cortisol sérico <497 nanomoles/L (<18 microgramas/dL) |
| hormônio estimulante da tireoide (ACTH) sérico <ul style="list-style-type: none"> Pode ser usado para diferenciar a insuficiência adrenal primária (adrenal) da secundária (hipófise) e terciária (hipotalâmica). Níveis normais (4.4 a 22 picomoles/L [20 a 100 picogramas/mL]) descartam a doença de Addison.[15] [28] A amostra deve ser coletada simultaneamente com cortisol sérico matinal para interpretação adequada. O plasma deve ser mantido no gelo, logo após ser coletado, e imediatamente enviado ao laboratório para análise.[15] Se o resultado do teste for inconsistente com o quadro clínico, os aspectos técnicos da coleta e da interpretação do exame devem ser verificados. | >22 picomoles/L (>100 picogramas/mL) |
| atividade da renina plasmática <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com doença de Addison, todo o córtex adrenal é envolvido e a biossíntese da aldosterona, bem como a do cortisol, é comprometida. Como compensação, os níveis de renina elevam-se, mas de forma ineficaz. Em contraste, na insuficiência adrenal secundária, o eixo renina-angiotensina-aldosterona está intacto, embora discretamente menos responsivo, como uma consequência das concentrações de cortisol suprimidas. | elevado |

| Exame | Resultado |
|--|---|
| aldosterona plasmática <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com doença de Addison, todo o córtex adrenal é envolvido e a biossíntese da aldosterona, bem como a do cortisol, é comprometida. Pode ajudar a diferenciar entre a doença de Addison e a insuficiência adrenal secundária. | suprimido |
| desidroepiandrosterona (DHEA) plasmática <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com doença de Addison, todo o córtex adrenal é envolvido e a biossíntese do androgênio, e também do cortisol e da aldosterona, é comprometida. As concentrações de DHEA séricas estão consistentemente suprimidas na doença de Addison e na insuficiência adrenal secundária e em pacientes com doença aguda, portanto é um exame de alta sensibilidade e baixa especificidade. | suprimido |
| sulfato de DHEA (DHEA-S) plasmático <ul style="list-style-type: none"> Em pacientes com doença de Addison, todo o córtex adrenal é envolvido e a biossíntese do androgênio, e também do cortisol e da aldosterona, é comprometida. As concentrações de DHEA-S séricas estão consistentemente suprimidas na doença de Addison e na insuficiência adrenal secundária e em pacientes com doença aguda, portanto é um exame de alta sensibilidade e baixa especificidade. | suprimido |
| anticorpos adrenais <ul style="list-style-type: none"> Os anticorpos direcionados contra a enzima adrenal 21-hidroxilase estão associados à doença de Addison autoimune, mas, apesar de sensíveis, não são necessários ou específicos para o diagnóstico. Pacientes com outras doenças autoimunes, como diabetes do tipo 1, artrite reumatoide, vitiligo ou tireoidite de Hashimoto, podem desenvolver anticorpos contra o córtex adrenal. Entretanto, o desenvolvimento da insuficiência adrenal clínica não ocorre consistentemente. | pode estar presente |
| tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) da adrenal <ul style="list-style-type: none"> Deve ser solicitada somente após a confirmação do diagnóstico bioquímico. Em alguns pacientes, após o diagnóstico de insuficiência adrenal primária, a causa subjacente ainda é incerta. Imagens das adrenais usando a TC e a RNM podem ser úteis quando houver suspeita de infecção, hemorragia ou doença metastática. Pacientes com adrenalite autoimune podem ter glândulas adrenais normais ou atroficas nos exames de imagem. Adrenais aumentadas, com ou sem calcificações, sugerem doença infecciosa, hemorrágica ou metastática, embora adrenais normais possam ser observadas durante o período inicial da doença infecciosa.[24] | adrenais comumente normais ou atroficas; podem estar aumentadas com ou sem calcificações |
| teste de hipoglicemia com insulina <ul style="list-style-type: none"> Teste de todo o eixo HHA.[17] Especialmente útil quando a resposta do cortisol ao ACTH esteja normal na presença de disfunção de HHA. Vigilância é necessária em virtude de a hipoglicemia ser um desfecho. O teste é contraindicado em pacientes idosos e em pessoas com doença cardiovascular ou transtorno convulsivo. | anormal na insuficiência adrenal primária ou secundária |

| Exame | Resultado |
|--|--|
| teste noturno da metirapona em dose única <ul style="list-style-type: none"> • Teste de todo o eixo HHA.[18] • Especialmente útil quando a resposta do cortisol ao ACTH esteja normal na presença de disfunção de HHA. • Deve-se tomar cuidado, já que há um risco de precipitação da insuficiência adrenal porque a metirapona bloqueia uma etapa da síntese de cortisol. | anormal na insuficiência adrenal primária ou secundária |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---|--|---|
| Supressão adrenal decorrente de corticoterapia | <ul style="list-style-type: none"> • História de corticoterapia de longo prazo. Alteração de dose recente, não adesão terapêutica ou infecção concomitante. • Pode haver aparência cushingoide. • Sem hiperpigmentação. | <ul style="list-style-type: none"> • Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) baixo decorrente da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. |
| Insuficiência adrenal secundária ou terciária (lesões na hipófise ou hipotálamo) | <ul style="list-style-type: none"> • História de lesão hipofisária ou cerebral conhecida. Sintomas relacionados a outras deficiências ou excesso hormonal. | <ul style="list-style-type: none"> • Nível baixo de hormônio adrenocorticotrófico. • Anormalidades do hormônio hipofisário: hormônio estimulante da tireoide, prolactina, hormônio folículo-estimulante, hormônio luteinizante, hormônio do crescimento. • Tomografia computadorizada (TC) ou ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica mostrando a lesão na glândula hipófise ou hipotálamo. |
| Hemocromatose | <ul style="list-style-type: none"> • A hiperpigmentação raramente envolve a mucosa. | <ul style="list-style-type: none"> • A saturação de transferrina é aumentada (50% a 100%) e a ferritina sérica é substancialmente elevada (>1.1 a 7.4 micromoles/L [90 a 600 mg/dL ou 900 a 6000 microgramas/L]). |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|---------------------------|---|---|
| Hipertireoidismo | <ul style="list-style-type: none"> • Tremor, nervosismo, taquicardia. • Perda de peso inexplicada, sem sintomas (hipertireoidismo apático). | <ul style="list-style-type: none"> • Níveis elevados de T3 e T4 livre. • Hormônio estimulante da tireoide suprimido. • A varredura com iodo radioativo mostra captação elevada em áreas de produção de hormônio tireoidiano em excesso no bócio nodular tóxico e doença de Graves. |
| Malignidade oculta | <ul style="list-style-type: none"> • Varia com o tipo de malignidade. | <ul style="list-style-type: none"> • Varia com o tipo de malignidade. |
| Anorexia nervosa | <ul style="list-style-type: none"> • Medo de engordar, imagem corporal distorcida, perda de peso, amenorreia. | <ul style="list-style-type: none"> • Cortisol sérico normal ou elevado. • Esteroides sexuais, hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante baixos. |

Abordagem passo a passo do tratamento

A terapia de reposição tem como objetivo mimetizar a secreção hormonal endógena. A reposição oral de glicocorticoide e mineralocorticoide é a terapia de primeira linha e deve ser administrada por toda a vida.^[1]

Abordagem geral

Todos os pacientes devem receber um glicocorticoide e mineralocorticoide oral no diagnóstico.^[1] Além disso, todos os pacientes devem receber orientação cuidadosa, de modo que saibam de modo adequado quando aumentar as doses de reposição (por exemplo, em caso de febre, vômitos ou à preparação para procedimentos cirúrgicos eletivos). Isso pode incluir administração parenteral de glicocorticoides.

A adequação da reposição de glicocorticoide é guiada por sintomas clínicos. Fadiga persistente é sintoma de dose insuficiente. Ganho de peso excessivo ou plethora facial é sintoma de reposição excessiva. A posologia de mineralocorticoide é influenciada pela potência mineralocorticoide do glicocorticoide administrado e é ajustada com base na hipotensão postural e no potássio sérico. A atividade da renina plasmática pode ser útil quando as características clínicas e outros exames laboratoriais forem controversos.^[29]

Mulheres com queixas de diminuição na libido ou disposição sexual podem beneficiar-se do tratamento adicional com desidroepiandrosterona. A deficiência adrenal em crianças não é especificamente abordada neste tópico, mas deve resultar em encaminhamento a um especialista em endocrinologia pediátrica.

Crise adrenal

Deve ser tratada imediatamente, mesmo se um diagnóstico laboratorial apropriado ainda não tiver sido estabelecido.

Hidrocortisona intravenosa administrada se houver suspeita clínica de crise adrenal.^{[1] [30]}

Solução salina deve ser administrada para corrigir a hipotensão e desidratação. Isso pode ser o componente mais importante na ressuscitação imediata de um paciente criticamente enfermo. É geralmente necessário administrar 1 L rapidamente, e mais 2 a 4 L nas primeiras 24 horas, para corrigir a hipotensão. Monitoramento cuidadoso da pressão arterial (PA), do status de fluido e dos níveis de sódio e potássio deve ser mantido.

Glicose deve ser administrada quando necessário para corrigir a hipoglicemia, mas deve-se tomar cuidado para evitar o agravamento da hiponatremia. Nesse sentido, o uso de soro fisiológico com dextrose a 5% é útil.

Quando o paciente estiver estável, geralmente 2 a 3 dias depois, o glicocorticoide deve ser iniciado ou reiniciado na dose normal.

Durante estresse, trauma ou infecção

Nas situações de lesão, trauma ou infecção, é necessário aumentar as doses de glicocorticoide para compensar o aumento fisiológico nos níveis de cortisol que ocorre durante o estresse significativo.

Aumentar a dose de glicocorticoide oral pode ser suficiente, mas em situações de estresse intenso ou trauma, pode ser necessário administrar glicocorticoides intravenosos.

Durante a gestação

Pode haver um aumento fisiológico nas necessidades de glicocorticoide e mineralocorticoide durante a gestação. Isso deve ser monitorado frequentemente (por exemplo, a cada 6 a 8 semanas) e os ajustes de doses precisam ser feitos de modo apropriado.

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

| Inicial (resumo) | |
|--------------------|--------------------------------------|
| crise adrenal | |
| 1a | glicocorticoide e terapia de suporte |

| Em curso (resumo) | |
|---|---|
| estável e/ou após o tratamento de um episódio agudo | |
| 1a | associação de glicocorticoide com mineralocorticoide |
| adjunto | troca temporária para dose de estresse de glicocorticoide |
| ■ mulheres com redução da libido | adjunto reposição de androgênio |

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Inicial

crise adrenal

1a glicocorticoide e terapia de suporte

Opções primárias

» **succinato sódico de hidrocortisona**: 50-100 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas por 1-3 dias

» Corticosteroides devem ser prescritos a pacientes com uma suspeita, mas sem confirmação diagnóstica de insuficiência adrenal.

» Solução salina deve ser administrada para corrigir a hipotensão e desidratação. É geralmente necessário administrar 1 L rapidamente, e mais 2 a 4 L, nas primeiras 24 horas, para corrigir a hipotensão. Monitoramento cuidadoso da pressão arterial (PA), do status de fluido e dos níveis de sódio e potássio deve ser mantido.

» Glicose deve ser administrada quando necessário para corrigir a hipoglicemia, mas deve-se tomar cuidado para evitar o agravamento da hiponatremia. Nesse sentido, o uso de soro fisiológico com dextrose a 5% é útil.

» A causa subjacente que precipitou a crise deve ser investigada e tratada e, quando o paciente estiver estável, o esquema de dosagem normal pode ser reiniciado.

Em curso

estável e/ou após o tratamento de um episódio agudo

1a associação de glicocorticoide com mineralocorticoide

Opções primárias

» **cortisona**: 10 a 37.5 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas com dois terços da dose total administrada pela manhã (cerca de 8h da manhã) e um terço à tarde (meio-dia às 16h)
-ou-

Em curso

» **hidrocortisona**: 15-30 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas com dois terços da dose total administrada pela manhã (cerca de 8h da manhã) e um terço à tarde (meio-dia às 16h)

-ou-

» **prednisolona**: 2.5 a 5 mg por via oral uma vez ao dia

--E--

» **fludrocortisona**: 0.1 a 0.2 mg por via oral uma vez ao dia

» A terapia de reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide oral é administrada em doses fisiológicas por toda a vida.

» Geralmente, os glicocorticoides de ação curta, como a hidrocortisona, são a escolha da maioria dos médicos.

» A dose de mineralocorticoide é influenciada pela potência mineralocorticoide do glicocorticoide administrado.

» Reposição excessiva de mineralocorticoide provoca hipertensão, hipocalemia e edema.

» Pode haver um aumento fisiológico nas necessidades de glicocorticoide e mineralocorticoide durante a gestação. Isso deve ser monitorado frequentemente (por exemplo, a cada 6 a 8 semanas) e os ajustes de doses precisam ser feitos de modo apropriado.

adjunto

troca temporária para dose de estresse de glicocorticoide

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **cortisona**: estresse leve a moderado: 50-100 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas com dois terços da dose total administrada pela manhã (cerca de 8h da manhã) e um terço à tarde (meio-dia às 16h) por 3 dias

OU

» **hidrocortisona**: estresse leve a moderado: 30-90 mg/dia por via oral administrados em 2 doses fracionadas com dois terços da dose total administrada pela manhã (cerca de 8h da manhã) e um terço à tarde (meio-dia às 16h) por 3 dias

OU

Em curso

» **prednisolona**: estresse leve a moderado: 5-15 mg por via oral uma vez ao dia por 3 dias

OU

» **succinato sódico de hidrocortisona**: estresse intenso: 100 mg por via intravenosa a cada 6-8 horas

» Em pessoas sem insuficiência adrenal, os níveis de cortisol aumentam fisiologicamente durante o estresse importante, como infecção, trauma e cirurgia.

» As doses de reposição de glicocorticoide em pacientes com insuficiência adrenal devem ser aumentadas da mesma forma, sob essas circunstâncias. A dose de reposição normal deve ser dobrada quando o paciente estiver febril e deve voltar ao normal gradualmente em poucos dias.

» Se o paciente for submeter-se a um pequeno procedimento, a dose oral deve ser dobrada ou triplicada por 3 dias e, em seguida, o esquema de dosagem normal deve ser retomado.

» Durante um trauma maior, infecção ou eventos estressantes, a hidrocortisona intravenosa deve ser administrada.

■ **mulheres com redução da libido**

adjunto

reposição de androgênio

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **desidroepiandrosterona**: 50 mg por via oral uma vez ao dia

» Os ovários e as adrenais são a principal fonte de androgênio em mulheres.

» As adrenais produzem desidroepiandrosterona (DHEA) e seus sulfatos, que são convertidos periféricamente em androstenediona e testosterona.

» Reposição de DHEA de rotina é controversa.[31] Alguns estudos demonstraram que mulheres que recebem doses fisiológicas de DHEA apresentam melhoras na disposição e na sexualidade.[32] [33] Entretanto, um estudo não evidenciou benefícios associados à reposição de DHEA.[34]

Em curso

- » Mulheres com queixas de diminuição no libido ou na disposição sexual podem ser tratadas com reposição de DHEA.
- » DHEA deve ser descontinuada periodicamente para avaliar esses sintomas.
- » Os efeitos colaterais incluem os sinais e sintomas relacionados ao hiperandrogenismo, incluindo acne, hirsutismo, aumento do odor do suor, prurido no couro cabeludo, acne e queda de cabelo.[32] [34]

Novidades

Formulações de glicocorticoide alternativas

Formulações de corticosteroides de liberação modificada e infusões de hidrocortisona contínuas de frequência variável são concebidas par estimular o ritmo circadiano da secreção fisiológica do cortisol.[35] [36] [37] A experiência com esses tratamentos é limitada e ainda não foi estabelecido que em comparação com o tratamento convencional eles oferecem vantagens de facilidade de uso, eficiência ou segurança.

Terapias regenerativas

O tratamento regenerativo visa readquirir a função adrenal pelo tratamento precoce com hormônio adrenocorticotrófico sobre as concentrações endógenas suprafisiológicas ou reverter o processo autoimune.[38] [39] [40] Essas terapias, embora promissoras no longo prazo, são experimentais e devem ser empreendidas apenas em um programa de pesquisa aprovado.

Recomendações

Monitoramento

Os pacientes devem passar por uma avaliação anual para ajustar a reposição de glicocorticoide e mineralocorticoide. O exame laboratorial anual deve incluir a atividade de renina plasmática e níveis de potássio para monitorar a reposição de mineralocorticoide.

Os ajustes de glicocorticoide são realizados de acordo com os sinais e sintomas. A persistência de fadiga excessiva e o aumento da pigmentação após o início do tratamento são sugestivos de reposição insuficiente de glicocorticoide. De forma contrária, o ganho de peso ou pletora facial sugere excesso de glicocorticoide.

A reposição com mineralocorticoide deve ser diminuída se o paciente apresentar retenção de fluido, hipertensão, atividade de renina diminuída ou hipocalcemia, e aumentada se houver hipotensão postural ou hipercalemia.

Reposição excessiva de glicocorticoide em longo prazo pode estar associada à diminuição da densidade óssea. Medições regulares da densidade mineral óssea são recomendadas.^[41]

Instruções ao paciente

Pacientes com doença de Addison devem ser instruídos a portar um alerta médico (pulseira ou cartão) para avisar sobre sua condição e o que deve ser feito em caso de perda de consciência ou trauma maior, estresse ou infecção. Os pacientes devem receber orientação cuidadosa, de modo que saibam de modo adequado quando aumentar as doses de reposição (por exemplo, em caso de febre, vômitos ou à preparação para procedimentos cirúrgicos eletivos).

Os pacientes devem ter seringas com hidrocortisona (100 mg). Elas devem ser administradas em uma emergência e pelos familiares em caso de inconsciência ou trauma maior. Se disponível, seringas preenchidas devem ser fornecidas. Os familiares podem precisar de treinamento sobre como administrar o tratamento de forma segura. Recursos online podem ser úteis. [\[Addison's Disease Self Help Group \(UK\)\]](#)

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| síndrome de Cushing secundária | longo prazo | média |
| <p>Reposição excessiva de glicocorticoide pode levar ao desenvolvimento de sinais e sintomas da síndrome de Cushing (ganho de peso e pletora facial).</p> <p>A dose de glicocorticoide deve ser diminuída para evitar o desenvolvimento de síndrome de Cushing iatrogênica.</p> | | |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|--|---------------------|---------------|
| osteopenia/osteoporose | longo prazo | média |
| <p>Associada à reposição excessiva com glicocorticoide em longo prazo.</p> <p>Doses de reposição fisiológica não resultam em osteopenia/osteoporose. Se for detectada densidade óssea diminuída em pacientes que recebem doses suprafisiológicas e nenhuma outra causa de perda óssea puder ser identificada (por exemplo, menopausa), a dose de glicocorticoide deve ser diminuída.</p> | | |
| tratamento relacionado à hipertensão | variável | média |
| <p>A reposição excessiva de mineralocorticoide manifesta-se com hipertensão e hipocalemia.</p> <p>A dose deve ser ajustada.</p> | | |

Prognóstico

Os pacientes devem receber a terapia de reposição por toda a vida. A adesão ao tratamento é alta, pois a não adesão resulta em sintomas desconfortáveis. Além do mais, os pacientes sabem que a não adesão terapêutica representa um potencial risco de vida.

Embora as doses de reposição tentem simular a secreção fisiológica de glicocorticoide e mineralocorticoide, alguns pacientes queixam-se de fadiga persistente e diminuição da disposição.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency

Publicado por: EU project (Euadrenal) collaborators

Última publicação em:
2014

Internacional

Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2016

América do Norte

Adrenal insufficiency & Addison's disease

Publicado por: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

Última publicação em:
2018

Asia

Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis

Publicado por: Japan Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Diretrizes de tratamento

Europa

Emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients

Publicado por: Society for Endocrinology

Última publicação em:
2016

Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency

Publicado por: EU project (Euadrenal) collaborators

Última publicação em:
2014

Internacional

Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2016

América do Norte

Adrenal insufficiency & Addison's disease

Publicado por: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases

Última publicação em:
2018

Asia

Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis

Publicado por: Japan Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [Addison's Disease Self Help Group \(UK\)](#) (*external link*)
-

Artigos principais

- Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364-89. [Texto completo](#)
- Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2152-67.
- Arlt W; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society For Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect.* 2016 Sep;5(5):G1-3. [Texto completo](#)

Referências

1. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Feb;101(2):364-89. [Texto completo](#)
2. Løvås K, Husebye ES. High prevalence and increasing incidence of Addison's disease in western Norway. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002 Jun;56(6):787-91.
3. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, et al. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997 Sep;84(3):223-43.
4. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2003 May 31;361(9372):1881-93.
5. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet.* 2014 Jun 21;383(9935):2152-67.
6. Laureti S, Aubourg P, Calcinaro F, et al. Etiological diagnosis of primary adrenal insufficiency using an original flowchart of immune and biochemical markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep;83(9):3163-8. [Texto completo](#)
7. Chantzichristos D, Persson A, Eliasson B, et al. Incidence, prevalence and seasonal onset variation of Addison's disease among persons with type 1 diabetes mellitus: nationwide, matched cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2018 Jan;178(1):115-22. [Texto completo](#)
8. Lam KY, Lo CY. A critical examination of adrenal tuberculosis and a 28-year autopsy experience of active tuberculosis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 May;54(5):633-9.
9. Margaretten W, Nakai H, Landing BH. Septicemic adrenal hemorrhage. *Am J Dis Child.* 1963 Apr;105:346-51.
10. Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):2909-22. [Texto completo](#)

11. Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF. Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Med*. 2012 Nov;40(11):2945-53.
12. Elfstrom P, Montgomery SM, Kampe O, et al. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Sep;92(9):3595-8. [Texto completo](#)
13. Orth DN, Kavacs WJ. The adrenal cortex. In: JD Wilson, DW Foster, HM Kronenberg, et al (eds). *Williams textbook of endocrinology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1998:517-664.
14. Hägg E, Asplund K, Lithner F. Value of basal plasma cortisol assays in the assessment of pituitary-adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Feb;26(2):221-6.
15. Grinspoon SK, Biller BM. Clinical review 62: laboratory assessment of adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Oct;79(4):923-31.
16. Kazlauskaitė R, Evans AT, Villabona CV, et al. Corticotropin tests for hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Nov;93(11):4245-53. [Texto completo](#)
17. Erturk E, Jaffe CA, Barkan AL. Evaluation of the integrity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by insulin hypoglycemia test. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jul;83(7):2350-4. [Texto completo](#)
18. Fiad TM, Kirby JM, Cunningham SK, et al. The overnight single-dose metyrapone test is a simple and reliable index of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 May;40(5):603-9.
19. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice: retrospective review. *Am J Med*. 1985 Dec;79(6):679-84.
20. Abdu TA, Elhadd TA, Neary R, et al. Comparison of the low dose short Synacthen test (1 microg), the conventional dose short Synacthen test (250 microg), and the insulin tolerance test for assessment of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in patients with pituitary disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):838-43. [Texto completo](#)
21. Suliman AM, Smith TP, Labib M, et al. The low-dose ACTH test does not provide a useful assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in secondary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002 Apr;56(4):533-9.
22. Ospina NS, Al Nofal A, Bancos I, et al. ACTH stimulation tests for the diagnosis of adrenal insufficiency: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Feb;101(2):427-34. [Texto completo](#)
23. Kendall-Taylor P, Turnbull DM. Endocrine myopathies. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983 Sep 10;287(6394):705-8. [Texto completo](#)
24. Nieman LK, Chanco Turner ML. Addison's disease. *Clin Dermatol*. 2006 Jul-Aug;24(4):276-80.
25. Azziz R, Bradley E Jr, Huth J, et al. Acute adrenocorticotropin-(1-24) (ACTH) adrenal stimulation in eumenorrheic women: reproducibility and effect of ACTH dose, subject weight, and sampling time. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990 May;70(5):1273-9.

26. Speckart PF, Nicoloff JT, Bethune JE. Screening for adrenocortical insufficiency with cosyntropin (synthetic ACTH). *Arch Intern Med.* 1971 Nov;128(5):761-3.
27. Gonzalez-Gonzalez JG, De la Garza-Hernandez NE, Mancillas-Adame LG, et al. A high-sensitivity test in the assessment of adrenocortical insufficiency: 10 microg vs 250 microg cosyntropin dose assessment of adrenocortical insufficiency. *J Endocrinol.* 1998 Nov;159(2):275-80.
28. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002 Jun;23(3):327-64. [Texto completo](#)
29. Flad TM, Conway JD, Cunningham SK, et al. The role of plasma renin activity in evaluating the adequacy of mineralocorticoid replacement in primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996 Nov;45(5):529-34.
30. Arlt W; Society for Endocrinology Clinical Committee. Society For Endocrinology endocrine emergency guidance: emergency management of acute adrenal insufficiency (adrenal crisis) in adult patients. *Endocr Connect.* 2016 Sep;5(5):G1-3. [Texto completo](#)
31. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3676-81. [Texto completo](#)
32. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. *N Engl J Med.* 1999 Sep 30;341(14):1013-20.
33. Gebre-Medhin G, Husebye ES, Mallmin H, et al. Oral dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement therapy in women with Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000 Jun;52(6):775-80.
34. Løvås K, Gebre-Medhin G, Trovik TS, et al. Replacement of dehydroepiandrosterone in adrenal failure: no benefit for subjective health status and sexuality in a 9-month, randomized, parallel group clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1112-8. [Texto completo](#)
35. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, et al. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Mar;6(3):173-85.
36. Giordano R, Guaraldi F, Marinazzo E, et al. Improvement of anthropometric and metabolic parameters, and quality of life following treatment with dual-release hydrocortisone in patients with Addison's disease. *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):360-8.
37. Oksnes M, Björnsdóttir S, Isaksson M, et al. Continuous subcutaneous hydrocortisone infusion versus oral hydrocortisone replacement for treatment of addison's disease: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 May;99(5):1665-74.
38. Gan EH, MacArthur K, Mitchell AL, et al. Residual adrenal function in autoimmune Addison's disease: improvement after tetracosactide (ACTH1-24) treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):111-8. [Texto completo](#)

39. Pearce SH, Mitchell AL, Bennett S, et al. Adrenal steroidogenesis after B lymphocyte depletion therapy in new-onset Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):E1927-32. [Texto completo](#)
40. Gan EH, Pearce SH. Management of endocrine disease: regenerative therapies in autoimmune Addison's disease. *Eur J Endocrinol*. 2017 Mar;176(3):R123-35. [Texto completo](#)
41. Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP, et al. Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med*. 1994 Feb 1;120(3):207-10.

Imagens



IMAGES

Figura 1: Área de hiperpigmentação bucal em que houve mordida da membrana mucosa durante a mastigação

Do acervo de T. Joseph McKenna, MD; usado com permissão



Figura 2: Mãos de paciente com doença de Addison mostrando: hiperpigmentação exacerbada na superfície dorsal exposta ao sol e pregas; área de vitiligo na pele, sobre a articulação metacarpofalângica

Do acervo de T. Joseph McKenna, MD; usado com permissão



Figura 3: Homem jovem com hiperpigmentação generalizada e doença de Addison: pigmentação exacerbada nos pontos de pressão dos cotovelos

Do acervo de T. Joseph McKenna, MD; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|--------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,000 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

T. Joseph McKenna, MD, FRCPI, FRCP, FRCPEdin

Professor Emeritus and Honorary Consultant

Department of Endocrinology and Diabetes Mellitus, St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland

DIVULGAÇÕES: TJMcK declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr T. Joseph McKenna would like to gratefully acknowledge Dr Shehzad Basaria and Dr Milena Braga-Basaria, previous contributors to this topic.

DIVULGAÇÕES: SB and MBB declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Baha Arafah, MD

Division of Endocrinology

Case Medical Center, Cleveland, OH

DIVULGAÇÕES: BA declares that he has no competing interests.

Rajesh K. Garg, MD

Instructor in Medicine

Brigham and Women's Hospital, Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: RKG declares that he has no competing interests.

Antoine Tabarin, MD

Head

Department of Endocrinology, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France

DIVULGAÇÕES: AT declares that he has no competing interests.

Blandine Gatta-Cherifi, MD

Department of Endocrinology

Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Pessac, France

DIVULGAÇÕES: BGC declares that she has no competing interests.