

ANEXO

PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS INSUFICIÊNCIA ADRENAL PRIMÁRIA- DOENÇA DE ADDISON

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Como fontes de busca de artigos foram consultadas as bases de dados MEDLINE/PubMed e Embase e livros-texto de medicina/endocrinologia.

Busca na base de dados MEDLINE/PubMed (acesso em 14/11/2009): utilizou-se como estratégia os termos "Addison Disease"[Mesh] e "Diagnosis"[Mesh] e "Therapeutics"[Mesh] e restringiu-se a pesquisa para artigos em humanos, o que resultou em 107 artigos. Busca adicional, utilizando-se a estratégia de busca "Addison Disease"[Mesh] e restringindo-se a pesquisa para artigos em humanos, sob os tópicos "Clinical Trial", "Meta-Analysis", "Practice Guideline" e "Randomized Controlled Trial", resultou em 52 artigos.

Busca na base de dados Embase (acesso em 14/11/2009): utilizou-se como estratégia os termos 'Addison disease'/exp e 'diagnosis'/exp e 'drug therapy'/exp, restringindo-se a pesquisa para artigos em humanos, o que resultou em 149 artigos. Busca adicional, utilizando-se a estratégia de busca 'Addison disease'/exp restringindo-se para artigos em humanos, sob os tópicos [controlled clinical trial]/lim ou [meta analysis]/lim ou [randomized controlled trial]/lim ou [systematic review]/lim, resultou em 38 artigos.

Todos os artigos foram revisados, e os identificados como sendo de relevância para a elaboração do protocolo, foram incluídos no texto. Não foram encontrados ensaios clínicos randomizados testando mineralocorticoide ou glicorticoides contra placebo ou glicocorticoides contra outros glicocorticoides. Portanto, foram selecionados os primeiros estudos de séries de casos, coortes de pacientes com insuficiência adrenal primária e revisões não sistemáticas sobre o assunto.

Foram consultados também o UpToDate versão 17.2 e livros-textos de endocrinologia.

A fim da atualização do presente Protocolo, em 09/12/2014 foi realizada nova busca na literatura com os critérios de inclusão originalmente empregados.

Na base MEDLINE/PubMed foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia "Addison Disease"[Mesh] AND "Diagnosis"[Mesh] com os filtros ensaio clínico, ensaio clínico randomizado, meta-análise, revisão sistemática, humanos. Nessa busca foram localizados seis estudos, dos quais três foram incluído neste Protocolo. A segunda busca foi realizada com os termos "Addison Disease"[Mesh] AND "Therapeutics"[Mesh] e com os mesmos limites da busca anteriormente descrita. Nessa busca foram localizados 11 estudos, dois quais foram incluídos neste PCDT (três estudos já haviam sido incluídos em busca anterior).

Na base Embase também foram realizadas duas buscas. A primeira utilizou a estratégia 'addison disease'/exp AND 'diagnosis'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Nessa busca foram identificados três estudos; nenhum foi incluído neste Protocolo. A segunda busca utilizou a estratégia 'addison disease'/exp AND 'therapy'/exp AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) AND [humans]/lim AND [2009-2014]/py. Essa busca identificou 11 estudos; nenhum foi incluído na revisão deste Protocolo.

Também foi realizada uma busca por revisões sistemáticas da Cochrane com o termo “Addison Disease” no título, resumo ou palavras-chave, não havendo recuperação de nenhuma revisão completa.

Foram excluídos estudos com desfechos não clínicos, avaliando métodos de tratamento alternativos ou técnicas ou produtos não aprovados no Brasil, com graves problemas metodológicos ou resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em nova recomendação. Foi ainda consultada a base de dados UpToDate versão 19.3.

Ao todo, incluem-se 30 referências neste Protocolo.

1. INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal primária (doença de Addison) corresponde à insuficiência do córtex da glândula adrenal em produzir os hormônios cortisol (um glicocorticoide) e aldosterona (um mineralocorticoide). É considerada uma doença rara, com prevalência entre 0,45-11,7 casos por 100.000 habitantes(1-3). Após a introdução de terapia antituberculosa eficaz, a autoimunidade tornou-se a principal causa de insuficiência adrenal primária em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos e na Europa, a adrenalite autoimune é responsável por 68%-94% dos casos(4,5). No Brasil, estudo realizado em São Paulo demonstrou que a etiologia autoimune é a mais prevalente (39%), seguida de paracoccidioidomicose (28%), tuberculose (11%) e adrenoleucodistrofia (7,3%)(6). Outras causas de insuficiência adrenal primária são infecções virais, histoplasmose, neoplasias malignas metastáticas, hemorragia adrenal, medicamentos e hiperplasia adrenal Primária (consultar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hiperplasia Adrenal Primária)(4).

A manifestação da doença pode ocorrer de forma aguda ou crônica, dependendo da velocidade com que a perda de córtex adrenal funcional ocorre. As manifestações da forma crônica podem ser inespecíficas, ocasionando o retardo no diagnóstico da doença. Frequentemente, o próprio diagnóstico da insuficiência adrenal é realizado durante uma crise de insuficiência adrenal aguda, chamada crise addisoniana.

A crise addisoniana é ocasionada pela repentina falha na produção de esteroides adrenais (cortisol e aldosterona), que pode ser decorrente de algum fator de estresse, como infecções, traumas, cirurgias ou outros fatores(6, 7). A crise pode pôr a vida em risco, quando não tratada.

O diagnóstico precoce e o tratamento medicamentoso adequado são fundamentais para salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária.

Além disso, o diagnóstico tardio parece ser o principal determinante da qualidade de vida desses pacientes (8, 9).

A identificação de fatores de risco e da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para o atendimento especializado dão à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

1. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID 10)

-E27.1 - Insuficiência adrenocortical primária

-E27.4 - Outras insuficiências adrenocorticais e as não especificadas 4 DIAGNÓSTICO

* 1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Para que a insuficiência adrenal primária se manifeste, 90% do tecido funcional do córtex adrenal deve estar comprometido. Pacientes com a forma crônica (com instalação insidiosa da perda de função adrenal) têm, inicialmente, manifestações mais sutis das deficiências hormonais.

A apresentação clínica da insuficiência adrenal aguda resulta principalmente do déficit mineralocorticoide, sendo dominada pela hipotensão ou pelo choque hipotensivo. Esse choque é principalmente causado pela depleção de sódio e de volume plasmático, mas o excesso de prostaglandinas (prostaciclina) e a diminuição da resposta a norepinefrina e angiotensina II podem agravar o colapso circulatório(10).

Entretanto, tanto pacientes com apresentação aguda quanto aqueles com a forma crônica tendem a apresentar deficiência de corticoides adrenais.

As manifestações clínicas mais comuns são dor abdominal, fraqueza, emagrecimento, hiperpigmentação cutânea, hipotensão postural, hiperpotassemia, hiponatremia, acidose metabólica, anemia e eosinofilia(5,11). Todavia, tais manifestações podem ser inespecíficas, ocasionando retardo do diagnóstico(6,11).

As manifestações clínicas na forma aguda caracterizam-se por hipoglicemia, respiração fraca e curta, febre, taquicardia, náusea, vômitos, cefaleia, dor abdominal inespecífica, diarreia, desidratação, hipovolemia, obnubilação (ofuscação da vista) e sonolência. Pode ocorrer hipotensão refratária a fluidoterapia e vasopressores, choque, inconsciência e coma (6).

* 1. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico de insuficiência adrenal primária pode ser feito apenas com dosagens séricas basais de cortisol, que vai estar reduzido, e de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que, compensatoriamente, aumenta(11-13). Na presença de ACTH elevado, níveis séricos basais de cortisol abaixo de 3 mcg/dL já indicam a presença de insuficiência adrenal, enquanto níveis acima de 16 mcg/dL excluem esse diagnóstico.

Se houver dificuldade na interpretação ou realização do ACTH sérico, pode ser realizado teste de estímulo com 250 mcg de ACTH por via endovenosa (EV) ou intramuscular (IM), com dosagens de cortisol sérico aos 30 e 60 minutos após a injeção. No teste de estímulo com ACTH, um valor de cortisol sérico

acima de 18 mcg/dL afasta o diagnóstico. Alternativamente, o diagnóstico pode ser feito por meio de dosagens da atividade da renina (aumentada) e da aldosterona (baixa)(12).

Outros exames que podem estar alterados nos pacientes com insuficiência adrenal primária são os níveis séricos de eletrólitos. O sódio em geral encontra- se baixo (hiponatremia) e o potássio pode estar elevado (hiperpotassemia), porém a presença das duas alterações nem sempre é observada. Além disso, cerca de 10%-20% dos pacientes apresentam hipercalcemia no momento do diagnóstico(13).

1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes com quadro clínico sugestivo e que apresentarem diagnóstico laboratorial de insuficiência adrenal, segundo um dos critérios abaixo:

* dosagem de cortisol abaixo de 3 mcg/dL e de ACTH acima 45 pg/mL; ou
* dosagem de cortisol abaixo de 18 mcg/dL após teste de estímulo com 250 mcg de ACTH (por via EV ou IM); ou
* dosagem de renina plasmática acima do valor de referência e aldosterona no limite inferior ou abaixo do valor de referência.
1. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos deste Protocolo os pacientes que apresentarem:

* dosagem de cortisol abaixo de 3 mcg/dL, com ACTH abaixo de 45 pg/mL ou sem dosagem de ACTH concomitante; ou
* contraindicação ou intolerância aos medicamentos especificados.
1. CASOS ESPECIAIS

Em gestantes, para evitar a exposição fetal excessiva aos glicocorticoides, o tratamento é realizado preferencialmente com medicamento metabolizável pela placenta (p. ex.: prednisona, prednisolona ou hidrocortisona). Devido ao aumento da necessidade de corticoide na gravidez, sugere-se que nesse período sejam utilizadas doses um pouco mais elevadas de glicocorticoide (cerca de 7,50 mg/dia de prednisona ou prednisolona)(14). A utilização de hidrocortisona como tratamento de manutenção é uma exceção, sendo usada apenas para pacientes sem condições de via oral. A dose EV/IM de manutenção é de aproximadamente 20 mg/dia.

Na indução do parto, o uso de hidrocortisona em dose de estresse deve ser considerado (200-300 mg/dia em duas a quatro aplicações ao dia).

1. TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com insuficiência adrenal primária tem por objetivo suprir a deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides. Devido à falta de ensaios clínicos randomizados com desfechos clínicos, a prescrição de glicocorticoide e fludrocortisona é baseada em séries de casos de pacientes com a doença(6, 15). O tratamento de reposição de glicocorticoide deve ter posologia prática, mimetizando o ritmo circadiano de secreção do cortisol e minimizando assim os efeitos adversos.

As buscas realizadas nas bases de dados MEDLINE e Embase não identificaram comparações diretas entre os diferentes esquemas de reposição de glicocorticoide no tratamento da insuficiência adrenal primária.

No tratamento crônico, a preferência é pelo uso de prednisona ou prednisolona, glicocorticoides com pequeno efeito mineralocorticoide e menor incidência de miopatia do que os glicocorticoides fluorados (como a dexametasona)(16).

O tratamento com glicocorticoide deve ser feito com a menor dose possível para manter o controle de sintomas. Muitos pacientes conseguem controle satisfatório dos sintomas com doses de 2,5 a 3,75 mg/dia de prednisona ou prednisolona.

O ajuste da dose dos glicocorticoides deve considerar situações de estresse, nas quais a dose deve ser duplicada ou triplicada. Essas situações ocorrem nos casos de doença febril (temperatura igual ou acima de 38,5 °C), gastroenterite com desidratação, parto normal ou operação cesariana, cirurgia acompanhada de anestesia geral e grandes traumas. Não é recomendado o uso de doses maiores de glicocorticoide em estresse emocional e antes de exercício físico. Os pacientes devem evitar jejum durante doenças agudas; suplementação de glicose e eletrólitos deve ser indicada devido ao risco de hipoglicemia e de desequilíbrio hidroeletrolítico.

O uso da fludrocortisona como medicamento mineralocorticoide em associação aos glicocorticoide é baseado em relatos de casos que demonstraram a efetividade daquele medicamento em salvar a vida dos pacientes com insuficiência adrenal primária(15). O papel da fludrocortisona como tratamento padrão de insuficiência adrenal primária data do primeiro relato do uso desse medicamento, publicada em 1955 por Dr. Hamwi et al.(17). Em outro estudo, o uso da então recém sintetizada fludrocortisona(18) em uma série de 10 pacientes mostrou claramente o benefício e a efetividade clínica e laboratorial do uso do medicamento para a insuficiência adrenal primária.

Os pacientes que apresentarem manifestação aguda devem receber tratamento intra-hospitalar objetivando corrigir os distúrbios hidroeletrolíticos, metabólicos e hormonais(13). A infusão de solução salina deve ser tão rápida quanto o estado cardiovascular permita(7).

Nestes casos, a reposição hormonal deve ser feita com hidrocortisona EV nas seguintes doses:

* Dose de ataque: para recém-nascidos 20 mg EV; para lactentes e pré-escolares, 50 mg EV; para escolares, adolescentes e adultos, 100 mg EV.
* Dose de manutenção: após a dose de ataque, a hidrocortisona deverá ser mantida na dose de 50-100 mg/m2 de superfície corporal/dia EV, em administração contínua.

Após melhora clínica, com adequada hidratação e boa perfusão periférica, a reposição de glicocorticoide deverá ser administrada por via oral e deve-se iniciar a reposição de mineralocorticoide. Como a hidrocortisona apresenta atividade glico e mineralocorticoide na dose preconizada para situações de crise adrenal, não é necessária a manutenção do uso de fludrocortisona concomitante à hidrocortisona EV/IM.

Além do cortisol e da aldosterona, a glândula adrenal normalmente funcionante também produz andrógenos. O principal andrógeno sintetizado pela adrenal é a dehidrohepiandrosterona (DHEA). A base teórica dá suporte à proposição de tratamento com DHEA para pacientes com doença de Addison. Apesar de resultados promissores em dois ensaios clínicos randomizados de curta duração com poucos pacientes, que mostraram melhora na qualidade de vida dos pacientes com insuficiência adrenal tratados com DHEA(19, 20), estudos com maior número de pacientes e com seguimento de mais longa duração (um ano de seguimento) mostraram que os benefícios da suplementação de DHEA em pacientes com insuficiência adrenal são limítrofes(21), necessitando ainda estudos para justificar sua recomendação.

Recentemente têm sido estudados diferentes esquemas de administração de glicocorticoides, em especial de hidrocortisona. Em um primeiro ensaio clínico, 15 pacientes foram randomizadas para uso de hidrocortisona duas vezes por dia ou quatro vezes por dia. O desfecho de interesse foi o controle da doença (medido pelo nível sérico de ACTH). O grupo que utilizou o medicamento quatro vezes por dia apresentou melhor controle e uma tendência a melhores resultados em questionários de qualidade de vida(22).

Um segundo ensaio clínico randomizado testou se a administração contínua de hidrocortisona através de bomba de infusão atingia melhor controle (medido pelo nível sérico de ACTH) quando comparada com o uso de hidrocortisona por via oral três vezes por dia. Os pacientes que utilizaram a bomba de infusão apresentaram melhor controle da insuficiência adrenal primária, avaliado por meio de medidas de ACTH e de outros diversos marcadores. Apesar disso, o significado clínico dessa intervenção ainda permanece incerto, apesar de o estudo ter demonstrado também melhora em questionário de qualidade de vida(23). A indicação rotineira dessa tecnologia necessita de estudos maiores e com maior tempo de seguimento, que possibilitem a avaliação do seu real impacto sobre desfechos clínicos.

8.1. FÁRMACOS Glicocorticoides

* Dexametasona: elixir de 0,1 mg/mL; comprimido de 4 mg; solução injetável de 4 mg/ml.
* Prednisona: comprimidos de 5 mg e 20 mg.
* Prednisolona: solução oral de 1,34 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona (equivalente a 1 mg de prednisolona base) e 4,02 mg/mL de fosfato sódico de prednisolona (equivalente a 3 mg de prednisolona base).
* Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg. Mineralocorticoide
* Fludrocortisona: comprimido de 0,1 mg.

A Tabela 1 indica as potências biológicas dos esteroides sintéticos em relação ao cortisol. TABELA 1 - Potências biológicas relativas dos esteroides sintéticos em relação ao cortisol.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Esteroide | Atividade anti-inflamatória (16) | Retenç ãosalina( 8) | Supressão do eixo hipotálamo- hipófise(16) |
| Cortisol/hidrocortisona | 1 | 1 | 1 |
| Fludrocortisona | 12 | 125 | 12 |
| Prednisona | 3 | 0,8 | 4 |
| Prednisolona | 3 | 0,8 | 4 |
| Dexametasona | 26 | 0 | 17 |

Nota: A produção diária de cortisol é estimada em 7-9 mg/m2 em neonatos(24), 6-7 mg/m2 em crianças e adolescentes(25) e 10-15 mg em adultos(26).

* 1. ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Dexametasona: administrada por via oral, IM ou EV, em dose única diária: Dose inicial em crianças: 0,27 mg/m2/dia(27).

Dose inicial em adultos: 0,25-0,75 mg/dia.

Prednisona: administrada por via oral, em dose única diária: Dose inicial em crianças: 2,5-4 mg/m2/dia(28).

Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia.

Prednisolona: administrada por via oral, em dose única diária: Dose inicial em crianças: 2-3 mg/m2/dia(28,29).

Dose inicial em adultos: 2,5-7,5 mg/dia. Hidrocortisona: administrada por via IM ou EV:

Dose inicial em crianças: 12-18 mg/m2/dia divididas em duas a quatro aplicações (em estresse/crise adrenal 60-100 mg/m2 /dia). Dose inicial em adultos: 20 mg/dia divididas em duas a quatro aplicações (em estresse/crise adrenal 200-300 mg/dia).

Fludrocortisona: administrada por via oral, em dose única diária: Crianças: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,3 mg/dia).

Adultos: 0,1 mg/dia (podendo variar de 0,05-0,4 mg/dia). A dose de manutenção é normalmente de 0,1 mg/dia.

A Tabela 2 mostra a equivalência e o número de doses, a meia-vida e as vias de administração dos glicocorticóides. TABELA 2 - Glicocorticoides usados no tratamento da insuficiência adrenal primária.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Esteroide | Dose- equivale nte em crianças (mg/m2/dia) (28) | Dose- equivale nte em adultos (mg/dia)(16) | Dos es ao dia | Meia-vida (hora s) (16) | Vias de administra ção |
| Hidrocorti sona | 12-18 | 20 | 2-4 | 12 | EV, IM. |
| Prednisona | 2,5-4 | 2,5-7,5 | 1 | 12-36 | VO |
| Prednisolo na | 2-3 | 2,5-7,5 | 1 | 12-36 | VO |
| Dexametasona | 0,27 | 0,25-0,75 | 1 | >48 | EV, IM,VO. |

EV = endovenoso; IM = intramuscular; VO = via oral.

* 1. TEMPO DE TRATAMENTO

O tratamento com glicocorticoide e mineralocorticoide deve ser feito por toda a vida.

* 1. BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento melhora os sintomas de deficiência glicocorticoide e mineralocorticoide, melhora a qualidade de vida dos doentes e reduz complicações relacionadas à insuficiência adrenal. O tratamento da insuficiência adrenal primária é considerado life-saving para a condição.

1. MONITORIZAÇÃO

O acompanhamento dos pacientes com insuficiência adrenal primária (doença de Addison) deve ser feito preferencialmente por endocrinologista, com intervalo entre consultas de 2 a 6 meses. Em todas as consultas, deve-se levar em consideração os dados clínicos e de exames laboratoriais. Para acompanhamento da reposição de mineralocorticoide, devem ser dosados renina plasmática, sódio e potássio. O objetivo do tratamento é normalizar os níveis de sódio (135-145 mEq/L) e potássio (3,5-5,5 mEq/L) e não suprimir a renina, mantendo a pressão arterial normal. Supressão de renina ou presença de hipertensão podem indicar excesso de mineralocorticoide, sendo necessária revisão da dose de fludrocortisona.

A reposição com glicocorticoide não deve ser monitorada por meio de exames complementares (dosagem de ACTH e cortisol), sendo feita por avaliação clínica(13). É importante que em todas as consultas sejam avaliados sinais clínicos de excesso de glicocorticoide, como fragilidade capilar, presença de giba, estrias violáceas, fácies de lua cheia, fraqueza muscular proximal e hipertensão. O excesso de glicocorticoide (supertratamento) tem impacto negativo, podendo levar a osteoporose, miopatia, hipertensão arterial, dislipidemia, diabete mélito, esteato-hepatite, infecções oportunistas, catarata e prejuízo ao crescimento de crianças(16). O impacto do tratamento com doses de reposição adequadas de glicocorticoide não parece afetar a densidade mineral óssea a longo prazo(30).

É fundamental, para o caso de necessidade de atendimento médico emergencial nas crises agudas, que todo paciente com insuficiência adrenal porte consigo identificação (pulseira, corrente ou cartão) que informe a sua condição e que contenha contatos de emergência.

1. REGULAÇÃO, CONTROLE E AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

1. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

É obrigatória a informação ao paciente ou ao seu responsável legal, dos potenciais riscos, benefícios e eventos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo.

O TER é obrigatório ao se solicitar o fornecimento de medicamento do Componente Especializado de Assistência Farmacêutica (CEAF).

1. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS
2. Kong MF, Jeffcoate W. Eighty-six cases of Addison's disease. Clin Endocrinol (Oxf). 1994;41(6):757-61.
3. Willis AC, Vince FP. The prevalence of Addison's disease in Coventry, UK. Postgrad Med J. 1997;73(859):286-8.
4. Laureti S, Vecchi L, Santeusanio F, Falorni A. Is the prevalence of Addison's disease underestimated? J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(5):1762.
5. Falorni A, Laureti S, De Bellis A, Zanchetta R, Tiberti C, Arnaldi G, et al. Italian addison network study: update of diagnostic criteria for the etiological classification of primary adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(4):1598-604.
6. Nerup J. Addison's disease--clinical studies. A report fo 108 cases. Acta Endocrinol (Copenh). 1974;76(1):127-41.
7. Silva RC, de Castro M, Kater CE, Cunha AA, Moraes AM, de Alvarenga DB, et al. [Primary adrenal insufficiency in adults: 150 years after Addison]. Arq Bras Endocrinol Metabo. 2004;48(5):724-38.
8. de Castro M, Elias LL. Insuficiência Adrenal Crônica e Aguda. Medicina (Ribeirão Preto). 2003;36:375-9.
9. Stewart PM. The Adrenal Cortex. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 11th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 491-551.
10. Meyer G, Hackemann A, Penna-Martinez M, Badenhoop K. What affects the quality of life in autoimmune Addison's disease? Horm Metab Res. 2013;45(2):92-5. Epub 2013 Jan 15.
11. Alves M, Souto SB, Neves C, Carvalho Braga D, Medina JL. Protocolo de diagnóstico e tratamento de insuficiência supra-renal aguda. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2008;1:23-9.
12. Burke CW. Adrenocortical insufficiency. Clin Endocrinol Metab. 1985;14(4):947-76.
13. Oelkers W, Diederich S, Bähr V. Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone. J Clin Endocrinol Metab. 1992;75(1):259-64.
14. Husebye ES, Allolio B, Arlt W, Badenhoop K, Bensing S, Betterle C, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. J Intern Med. 2014;275(2):104-15. Epub 2013 Dec 16.
15. Ambrosi B, Barbetta L, Morricone L. Diagnosis and management of Addison's disease during pregnancy. J Endocrinol Invest. 2003;26(7):698-702.
16. Oki K, Yamane K. Therapies for adrenal insufficiency. Expert Opin Pharmacother. 2007;8(9):1283-91.
17. Trikudanathan S, McMahon GT. Optimum management of glucocorticoid-treated patients. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4(5):262-71. Epub 2008 Mar 18.
18. Hamwi GJ, Goldberg RF. Clinical use of fludrocortisone acetate; preliminary report. J Am Med Assoc. 1955;159(17):1598-601.
19. Liddle GW, Pechet MM, Bartter FC. Enhancement of biological activities of corticosteroids by substitution of halogen atoms in 9 alpha position. Science. 1954;120(3117):496-7.
20. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, Koehler I, Reincke M, Bidlingmaier M, et al. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency. N Engl J Med. 1999;341(14):1013-20.
21. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, Richards C, Prevost AT, Wass JA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4650-6.
22. Gurnell EM, Hunt PJ, Curran SE, Conway CL, Pullenayegum EM, Huppert FA, et al. Long-term DHEA replacement in primary adrenal insufficiency: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(2):400-9. Epub 2007 Nov 13.
23. Ekman B, Bachrach-Lindström M, Lindström T, Wahlberg J, Blomgren J, Arnqvist HJ. A randomized, double-blind, crossover study comparing two- and four-dose hydrocortisone regimen with regard to quality of life, cortisol and ACTH profiles in patients with primary adrenal insufficiency. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(1):18-25.
24. Oksnes M, Björnsdottir S, Isaksson M, Methlie P, Carlsen S, Nilsen RM, 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;99(5):1665-74. Epub 2014 Feb 11.
25. Metzger DL, Wright NM, Veldhuis JD, Rogol AD, Kerrigan JR. Characterization of pulsatile secretion and clearance of plasma cortisol in premature and term neonates using deconvolution analysis. J Clin Endocrinol Metab. 1993;77(2):458-63.
26. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. J Pediatr. 1990;117(6):892-6.
27. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(1):39-45.
28. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. Pediatrics. 2000;106(4):767-73.
29. Kater CE. Hiperplasia adrenal Primária: como diagnosticar e tratar. In: Vilar L, Kater CE, Naves LA, Cavalcanti N, Lyra R, Moura E, et al., editores Endocrinologia Clínica. 3a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 451-8.
30. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. J Pediatr. 2003;143(3):402-5.
31. Koetz KR, Ventz M, Diederich S, Quinkler M. Bone mineral density is not significantly reduced in adult patients on low-dose glucocorticoid replacement therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(1):85-92. Epub 2011 Oct 12.