



Jonathan Magno de Araújo Mayrink

## **DOENÇA DE ADDISON**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Banca Examinadora da  
Universidade Presidente Antônio Carlos,  
como exigência parcial para obtenção do  
título de Bacharel em Biomedicina

Juiz de Fora  
2018

## DOENÇA DE ADDISON ADDISON'S DISEASE

JONATHAN MAGNO DE ARAÚJO MAYRINK<sup>1</sup>, HARLESON LOPES DE MESQUITA<sup>2</sup>

**Resumo: Introdução:** A insuficiência adrenal primária, conhecida como doença de Addison (DA) é responsável pela produção insuficiente de hormônios esteroides pelas suprarrenais. A doença foi descoberta por Thomas Addison em 1855. Há uma insuficiência do córtex da glândula adrenal em produzir os hormônios cortisol e aldosterona. **Objetivo:** relatar a fisiopatologia da DA juntamente com os fatores de risco e os tratamentos disponíveis. **Métodos:** utilizando dissertações e registros eletrônicos via scielo e USP, notou-se possíveis tratamentos de reposição hormonal que garantem uma vida normal aos portadores. **Revisão:** As causas externas, como infecções e doenças que predisõem a doença de Addison, podem ser prevenidas e tratadas. Porém a causa autoimune não possui prevenção por se tratar de um erro genético. **Considerações:** conclui-se como sendo uma doença rara, sem cura, e que requer um conhecimento especializado do profissional responsável pelos cuidados dos pacientes acometidos uma vez que a crise aguda da DA pode levar o paciente a estado de coma e posteriormente óbito.

**Descritores: Doença de Addison. Insuficiência Adrenal. Corticosteroides. Doença autoimune. Adrenalite autoimune.**

**Abstract: Introduction:** Primary adrenal insufficiency, known as Addison's disease (AD), is responsible for the insufficient production of steroid hormones by the adrenals. The disease was discovered by Thomas Addison in 1855. There is an insufficiency of the adrenal gland cortex in producing the hormones cortisol and aldosterone. **Objective:** To report the pathophysiology of AD together with the available risk factors and treatments. **Methods:** Using dissertations and electronic records via Scielo and USP, possible hormone replacement treatments were observed that guarantee a normal life for the patients. **Revision:** External causes, such as infections and diseases predisposing to Addison's disease, can be prevented and treated. But the autoimmune cause is not preventable because it is a genetic error. **Considerations:** it is concluded as being a rare disease, without cure, and that requires a specialized knowledge of the professional responsible for the care of the patients affected since the acute crisis of AD can lead the patient to coma and later death.

**Keywords: Addison's disease. Adrenal Insufficiency. Corticosteroids. Autoimmune disease. Autoimmune adrenalitis.**

<sup>1</sup> Acadêmico do Curso de Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora –MG

<sup>2</sup> Farmacêutico. Professor do Curso de Biomedicina da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, mestrado em análises clínicas.

## INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal primária, conhecida como doença de Addison (DA), é caracterizada pela insuficiência do córtex da glândula adrenal ligada a produção dos hormônios cortisol e aldosterona. A doença foi descoberta por Thomas Addison em 1855 e é considerada rara, com prevalência entre 0,45-11,7 casos por 100.000 habitantes. Em países desenvolvidos, estima-se que 68 a 94% dos casos de doença de Addison sejam causados por auto anticorpos dirigidos às células adrenais.<sup>1,2</sup>

As pessoas com doença de Addison não conseguem produzir corticosteroides adicionais quando estão estressadas. Portanto, estão suscetíveis a graves sintomas e complicações quando enfrentam doenças, cansaço extremo, lesões graves, cirurgias ou, possivelmente, estresse psicológico grave. O tratamento de pacientes com insuficiência adrenal primária tem por objetivo suprir a deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides.<sup>1,2</sup>

O distúrbio adrenal primário ocorre devido à destruição ou inativação das funções glandulares por meio de doenças autoimunes, cânceres ou infecções, o que caracteriza a doença de Addison. A insuficiência adrenal secundária não se trata da doença de Addison em si, pois a causa do problema não tem origem nas glândulas adrenais, mas sim no cérebro. Neste caso, ocorre um problema com a glândula pituitária (hipófise). A hipófise é quem produz o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), responsável por impulsionar a fabricação de outros hormônios pelo córtex suprarrenal. Por isso, apesar das glândulas suprarrenais não serem danificadas, a produção hormonal pode ser comprometida devido às alterações na produção de hormônios decorrentes da atuação anormal da hipófise. Como resultado, a concentração de água, sódio e potássio no organismo sofre mudanças, além de afetar o domínio do corpo sob a pressão arterial e a reação em situações de estresse.<sup>4,6,13</sup>

A deficiência de cortisol determina ainda leucopenia com eosinofilia, hipercalcemia leve a moderada e hipoglicemia. A hiponatremia é um achado laboratorial frequente de doença de Addison e pode causar convulsões e coma.<sup>3</sup>

A identificação rápida e o encaminhamento para o atendimento necessário garantem um melhor prognóstico da doença.<sup>4</sup>

A revisão relatou a fisiopatologia da DA juntamente com os fatores de risco e os tratamentos disponíveis, para guiar o profissional de saúde na administração e condução necessária dos pacientes.

## MÉTODOS

Esta pesquisa será um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados scielo; USP e dissertações. Foram selecionados trabalhos da literatura médica inglesa e portuguesa, publicados no período de 1990 a 2018.

## EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A doença é clinicamente identificada em aproximadamente 1 em cada 8000 indivíduos nos países europeus<sup>1,5,6</sup>, devido a evidenciação causada por auto anticorpos dirigidos às células adrenais. <sup>1</sup> A insuficiência adrenal autoimune é responsável por 60 a 70% dos casos de insuficiência adrenal em países desenvolvidos.<sup>6</sup>

As mais comuns manifestações clínicas são dores abdominais, fraqueza, emagrecimento, hiperpigmentação cutânea, hipotensão postural, hiperpotassemia, hiponatremia, acidose metabólica, anemia e eosinofilia.<sup>1,2,5</sup> 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 também, em alguns casos, hipotensão refratária a fluido terapia e vasopressores, choque, inconsciência e coma.<sup>2</sup>

A Doença de Addison pode ocorrer de forma aguda ou crônica. As manifestações de forma crônica podem não ter uma especificação, ocasionando dificuldade no diagnóstico da doença. Frequentemente, o próprio diagnóstico da insuficiência adrenal é realizado durante uma crise de insuficiência adrenal aguda, chamada crise addisoniana.<sup>5,6</sup> A crise addisoniana é ocasionada pela falha repentina na produção de esteroides adrenais (cortisol e aldosterona), podendo ser decorrente de algum fator de estresse, como infecções, traumas, cirurgias ou outros fatores, o que pode pôr em risco a vida do paciente quando não tratada.<sup>2,6</sup>

A insuficiência aguda da suprarrenal pode ser causada por vários processos patológicos. Antigamente, a causa mais frequente era a tuberculose<sup>10</sup>, mas atualmente, a adrenalite autoimune é responsável por 65% a 84% dos casos. Outras causas onde se pode identificar a insuficiência aguda da suprarrenal são as metástases, principalmente de carcinomas da mama e do pulmão, as hemorragias, infecções e, em casos mais raros, doenças familiares como adrenoleucodistrofia e adrenomieloneuropatia.<sup>9,11,12</sup>

No Brasil, outra causa importante de DA é a paracoccidiodomicose, micose sistêmica, mais comum na América Latina, causada pelo fungo dimórfico *Paracoccidioides brasiliensis*. Outras infecções fúngicas sistêmicas que podem levar à falência adrenocortical são a histoplasmose, a criptococose e a coccidiodomicose. A tuberculose é uma infecção bacteriana que também pode comprometer as adrenais, com menor frequência que a paracoccidiodomicose.<sup>6</sup>

Casos onde há a manifestação da doença na infância, são relativamente raros. O quadro clínico é caracterizado por sintomas e sinais inespecíficos, o que exige que o pediatra se atente para sinais clínicos que, em conjunto, devem fazer suspeitar da insuficiência adrenal. O quadro clínico inclui falha do crescimento, fraqueza, anorexia, mal-estar, tonturas, náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, sinais sugestivos de hipoglicemia, hipotensão, coma, sinais de desidratação, até choque hipovolêmico.<sup>7</sup>

Metástases para a glândula adrenal são comuns pois a adrenal é muito vascularizada. Linfomas, melanomas e metástase de carcinoma de rim, estômago e cólon também podem acometer as adrenais.<sup>6</sup>

## **FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ADDISON**

As glândulas suprarrenais são duas estruturas em forma de pirâmides (piramidais) que se localizam no polo superior dos rins e que pesam cerca de 4 g cada uma. Cerca de 90% do tecido das glândulas corresponde ao córtex, que apresenta três camadas distintas: a glomerular, ou externa, que produz aldosterona; a fasciculada, ou média, que produz os precursores dos glicocorticoides e o cortisol, e a reticular, ou camada interna, onde são sintetizados os androgênios da suprarrenal.<sup>9</sup>

O córtex adrenal produz hormônios esteroides, também conhecidos como corticosteroides. Os mais importantes são glicocorticoides e os mineralocorticoides. Os glicocorticoides agem no metabolismo de carboidratos, proteínas e gorduras. Eles atuam na quebra dessas moléculas em glicose. Também possuem ação anti-inflamatória e imunossupressora (reduzem a atividade ou a eficiência do sistema imunológico). A glicose serve de energia em condições de estresse. A falta deste hormônio no corpo pode ocasionar hipotensão (pressão menor que a normal), sensibilidade à insulina e problemas relacionados a carboidratos, gorduras e proteínas. Entre as principais variedades de glicocorticoides está o cortisol, nomeado também de hidrocortisona. O componente permite a entrada de determinadas substâncias do sangue para tecidos que estão ao lado. Sua ausência traz complicações

como hipoglicemia (pouco açúcar no sangue) e redução de glicogênio hepático, que mantêm de forma constante a quantidade de glicose sanguínea. Os mineralocorticoides controlam os níveis de água e sais no organismo. As alterações destes componentes resultam em baixa concentração de sódio (insuficiência de aldosterona, que faz a reabsorção do sódio) e alta de potássio. Como consequência, pode haver desidratação grave, hipertonicidade do plasma (quando a concentração do sódio é maior que 160 mEq/L), acidose (pH sanguíneo inferior à 7,35), hipotensão e instabilidade circulatória <sup>14</sup>.

O diagnóstico de insuficiência aguda da suprarrenal é relativamente simples se o médico reconhecer os sintomas apresentados e suspeitar dos índices elevados. Pode ser primária a identificação se há destruição anatômica da glândula, falência metabólica na produção hormonal ou presença de anticorpos bloqueadores da ACTH, e secundária se há hipopituitarismo devido a doença hipotalâmica-pituitária ou supressão do eixo hipotalâmico-pituitário.<sup>4-6,9</sup>

A atrofia idiopática da suprarrenal é a causa mais frequente de doença de Addison. Facilita a identificação, e o diagnóstico da doença, a presença dos anticorpos anticórtex da suprarrenal presentes em 60-80% dos casos. Contudo, este diagnóstico tem que ser confirmado por imagiologia, sendo importante a exclusão de algumas características como calcificações, áreas de alta densidade e hipertrofia, pois um teste positivo pode ser confundido por estar presente também em doentes com tumores ou processos infecciosos. A apresentação clínica de insuficiência suprarrenal primária pode variar desde um processo gradual de vários meses até uma forma súbita relacionada a um trauma agudo ou cirurgia, que normalmente inclui náusea, vômitos, hipotensão grave, choque e desidratação. A apresentação de insuficiência suprarrenal crônica é lenta e sorrateira na maior parte dos casos, devido aos sintomas serem inespecíficos e, por este motivo, os doentes podem não ser diagnosticados de imediato.<sup>1,9</sup> Doentes com insuficiência suprarrenal crônica apresentam astenia, anorexia, emagrecimento, hipotensão, queixas gastrintestinais, hipovolemia e hiperpigmentação. Com exceção a tendência para hipercalemia, os exames laboratoriais de rotina são inespecíficos até ocorrer colapso da suprarrenal, onde fica evidente a hiponatremia, hipercalemia, hipoglicemia, hemoconcentração e deterioração da função renal.<sup>1,2,9</sup> A presença de hiperpigmentação nas linhas interdigitais palmares, rebordo gengival, zonas de pressão e em redor da auréola dos mamilos é útil para o diagnóstico diferencial da hiperpigmentação causada por hipertireoidismo.<sup>5,9</sup>

Embora ainda seja pouco estudado, é amplamente aceito que as células T são fundamentais na patogênese da DA de etiologia autoimune. A semelhança do que ocorre no diabetes mellitus do tipo I, acredita-se que a ativação de linfócitos T "helper"(CD4+) auto reativos desempenhe um papel crítico nos estágios precoces da doença, levando à destruição celular através da ação de linfócitos T citotóxicos (CD8+). A apresentação de auto antígenos adrenocorticais por células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas e linfócitos B) aos linfócitos Thelper (Th0) CD4+ auto-reativos é o primeiro passo para o início da doença. A ativação de células T helper (Th0) antígeno específicas leva à produção de interleucina-2 e outras citocinas, as quais induzem tanto a ativação de linfócitos T citotóxicos (Th1CD4 e TCD8) como de linfócitos Th2. Durante a resposta Th1, também ocorre ativação de fagócitos mononucleares, pois as citocinas Th1( IL2, interferon-gama,IFL-alfa) compreendem mediadores pró-inflamatórios. O dano resultante da liberação local de citocinas pelas células T do infiltrado, além da geração de radicais livres de oxigênio, é a causa mais provável da perpetuação da destruição do córtex adrenal.<sup>1,6,11,15</sup>

A persistência de clones de linfócitos T auto-reativos (que normalmente seriam deletados) somada a uma deficiência de subpopulações de células T reguladoras permite o aparecimento da autoimunidade anti-adrenal.<sup>4</sup>

Os fatores ambientais também podem influenciar a resposta imune através de uma ativação predominante de linfócitos CD4+Th1 (secretores de interleucina- 2, fator de necrose tumoral- b e interferon-g) sobre as populações Th2 (produtoras de interleucinas 4, 5 e 10). Os linfócitos T supressores de pacientes com DA também são menos eficientes na inibição das células B e T. Evidência de uma resposta antígeno-específica do linfócito T pode ser demonstrada pelo teste de inibição da migração de leucócitos. 46 a 80% dos portadores de DA de etiologia autoimune apresentam macrófagos com menor capacidade de migração na presença de antígenos adrenais (devido à liberação dos inibidores de migração, interferon gama e interleucina 4, pelos linfócitos T estimulados), quando comparados a leucócitos de indivíduos normais.<sup>1</sup>

Uma outra causa de DA é a síndrome de imunodeficiência humana adquirida (SIDA), na qual a adrenal é destruída por agentes causadores de infecções oportunistas (*Citomegalovírus*, *Mycobacteria*, *Cryptococcus neoformans*,) ou por sarcoma de Kaposi, em até 5% dos pacientes nos estágios tardios da doença. 18% dos pacientes com SIDA apresentam hipofunção do córtex adrenal<sup>4</sup>.

## DIAGNOSTICOS DA DOENÇA DE ADDISON

Na insuficiência aguda pode ocorrer alterações inespecíficas como desidratação, hipotensão, hipoglicemia e alteração do estado mental. Nos doentes com deficiência de mineralocorticoide, pode ocorrer hipovolemia, hipotensão, taquicardia e hipotensão ortostática.<sup>13</sup>

Hemograma com linfocitose relativa e neutropenia, eosinofilia; Ureia e creatinina no sangue; hiponatremia, com ou sem hipercalemia, é habitualmente identificada na insuficiência suprarrenal primária e ocasionalmente na secundária. Glicemia em jejum com hipoglicemia, particularmente em crianças ou em atletas, durante ou após o exercício.<sup>9,13</sup>

A demonstração de auto anticorpos anti-córtex adrenal (ACA) circulantes, através de fixação de complemento e imunofluorescência indireta (IFI), foi o primeiro passo para a realização da definição da etiologia autoimune da DA.<sup>1,5,13</sup> Além da IFI, outras técnicas podem ser utilizadas para a detecção dos ACA, entre elas: a ELISA<sup>13</sup>, o radioimunoensaio<sup>1</sup> e a técnica da proteína-A imunoperoxidase APA.<sup>11</sup>

O diagnóstico é confirmado se o cortisol sérico medido entre as 8:00 e as 9:30 da manhã, após uma noite em jejum (cortisol basal) for inferior a 3 µg/dL. Valores inferiores a 18 µg/dL associados a valores elevados de ACTH e de renina plasmáticas são indicativos de insuficiência suprarrenal e necessitam de uma investigação mais aprofundada através da realização de testes de estimulação (cosintropina, CRH, insulina). Valores superiores a 18 µg/dL excluem a insuficiência suprarrenal. A concentração ACTH pode estar reduzida ou normal (insuficiência adrenal central) ou aumentada (insuficiência adrenal periférica)<sup>13</sup>

Se os valores de cortisol sérico forem inferiores a 18 µg/dL 30 a 60 minutos após a administração de 250 µg de cosintropina, exame capaz de medir a resposta da glândula adrenal ao hormônio ACTH, o diagnóstico de insuficiência suprarrenal é provável.<sup>11</sup> Se a resposta à administração de cosintropina for inferior ao valor de referência, mas a concentração de ACTH não estiver elevada, então é provável uma situação de insuficiência suprarrenal central (secundária). Teste de estimulação de libertação de corticotropinas (CRH) Este teste tem uma relevância superior ao teste de cosintropina nos indivíduos com insuficiência suprarrenal secundária recente (inferior a 3 meses).<sup>1,13</sup>

A tomografia computadorizada é o exame de eleição. Quando realizado à zona do abdómen ajuda a identificar a hemorragia, calcificação ou infiltração nas glândulas

suprarrenais. Na insuficiência suprarrenal secundária, o exame ao sistema nervoso central pode revelar destruição ou lesão na hipófise.<sup>9,13</sup>

O diagnóstico da doença de Addison durante a gravidez torna-se difícil, pois os níveis de cortisol já se encontram elevados e os de ACTH mantêm-se constantes até ao terceiro trimestre de gravidez.<sup>5,8</sup> Por este motivo, apenas alguns casos de doença de Addison associados à gravidez estão descritos na literatura, apesar de a gravidez em mulheres com doença de Addison estar raramente associada a complicações, estão descritos na literatura alguns casos de morte fetal. O aumento dos níveis séricos da globulina que se liga ao cortisol circulante, acaba resultando numa exposição tanto para a mãe como para o feto de níveis elevados de corticosteroides, o que pode explicar a morte fetal intrauterina. Nas gestações em mulheres que já possuíam a doença de Addison, existe uma maior incidência de abortamento e prematuridade.<sup>8</sup>

A identificação dos autoantígenos adrenocorticais possibilitou o desenvolvimento de técnicas mais específicas e sensíveis para o diagnóstico da DA de etiologia autoimune, tais como os radioensaios. Nestes, o DNA complementar (cDNA) das enzimas esteroide gênicas humanas é utilizado em uma reação de transcrição/translação acopladas *in vitro*, em reticulócitos de coelho, onde se adiciona um aminoácido marcado com o isótopo radioativo. Posteriormente, as enzimas humanas recombinantes marcadas são imunoprecipitadas com os soros dos pacientes e as proteínas ligadas aos anticorpos são separadas das proteínas livres através da adição de proteína-A sefarose.<sup>1,5,13</sup>

## **TRATAMENTO DA DOENÇA DE ADDISON**

O tratamento para doença de Addison envolve, basicamente, uma terapia de reposição hormonal para corrigir os níveis de hormônios esteroides que o corpo do paciente não está produzindo. O tratamento com glicocorticoide deve ser feito com a menor dose possível para manter o controle de sintomas. Muitos pacientes conseguem controle dos sintomas com doses de 2,5 a 3,75 mg/dia de prednisona ou prednisolona (indicada para o tratamento de doenças endócrinas).<sup>2</sup>

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, 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, e a suplementação de glicose e eletrólitos deve ser indicada pelo profissional de saúde responsável devido ao risco de hipoglicemia e de desequilíbrio hidroeletrolítico. Deve-se ressaltar que o tratamento imunossupressor da doença adrenal auto-imune ainda não está bem estabelecido, não sendo indicado, portanto, como tratamento de rotina desta doença.<sup>6</sup>

Além do cortisol e da aldosterona, a glândula adrenal normalmente funcionando também produz andrógenos. O principal andrógeno sintetizado pela adrenal é a dehidroepiandrosterona (DHEA). A base teórica dá suporte à proposição de tratamento com DHEA para pacientes com doença de Addison.<sup>1,2,6</sup>

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Por enquanto, não se conhecem métodos eficazes de prevenção da doença de Addison. O surgimento da insuficiência adrenal primária pode ser impedida somente prevenindo doenças e infecções que originam o distúrbio. Condições autoimunes não podem ser evitadas. Já os que possuem o distúrbio, devem se atentar aos cuidados necessários para prevenir crises agudas que podem resultar em sua morte.

Para portadores da doença de Addison é fundamental informar sua condição através de um bracelete, cartão ou colar e deixar registrado medicamentos e dosagem. Em acidentes graves, indivíduos saudáveis liberam uma maior quantidade de cortisol, o que ameniza o estresse e tensão causados no corpo. Já as pessoas que não o produzem, a injeção de hidrocortisona é necessária, pois age em substituição ao cortisol, evitando uma crise adrenal. No atendimento, os médicos precisarão saber, além da sua condição, os medicamentos e a dosagem correta que o paciente precisará receber.

A descoberta de novos determinantes genéticos, os quais predispõem à perda da tolerância imunológica e ao aparecimento da autoimunidade anti-adrenocortical ainda se faz necessária

A doença de Addison é uma condição rara, causada por doenças autoimunes ou demais patologias. Ela não possui cura, mas com tratamento adequado, o indivíduo pode levar uma vida normal.

## **REFERÊNCIAS**

1. Silva RC, Kater CE.. Doença de Addison de Etiologia Autoimune. Arq. Brás Endocrinol Metab. 1998. 42(6): 431-43.

2. Brasil. Ministério de saúde. Portaria 1170 de 19 novembro de 2015. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas; Doença adrenal primária- Doença de Addison. [texto da internet]. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília (DF);[ citado 2018 abr 16].Disponível em:<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/24/Insuficiencia-Adrenal-Cong-nita-PCDT-Formatado.pdf> .
3. Gomes LG. Estudo da proteína P450 óxido-redutase e dos citocromos hepáticos 2C19 e 3A4 como possíveis moduladores do fenótipo da deficiência da 21-hidroxilase. 127p. [Tese] de doutorado. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2009.
4. Esperon PSM. Coma hiponatrêmico como manifestação de doença de Addison. *Jornal de pediatria*. 2001. 77(4): 337-40.
5. Cardoso RT, Palmas IM. Insuficiência do córtex suprarrenal: Fisiopatologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* . 2009.1:77-88.
6. Silva RC; Castro M; Kater CE; Cunha AA; Moraes AM; Alvarenga DB; et al. Insuficiência Adrenal Primária no Adulto: 150 Anos Depois de Addison. *Arq Bras Endocrinol Metab*.2004. 48(5): 724-38.
7. Longui CA. Insuficiência Adrenal Primária na Infância. Autoimune. *Arq Bras Endocrinol Metab*.2004.48(5):739-45.
8. Mesquita MM; Silva C; Ferreira A. Doença de Addison e Gravidez. *ARQUIVOS DE MEDICINA*. 2005.19(1-2):35-7.
9. Neves C; Marinho L. Doença de Addison: Caso clinico. *Medicina Interna*. 2002.9(1):25-7.
10. Namikawa H; Takemoto Y; Kainuma S; Umeda S; Makuuchi A; Fukumoto H; et al. Addison's Disease Caused by Tuberculosis with Atypical Hyperpigmentation and Active Pulmonary Tuberculosis. *Inter med*. [periodico da internet].2017[citado 2018 set 24].56(14):1843–47.Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548677/>
11. Dawoodji A; Chan JL; Sheperd D; Dalin F; Tarlton A; Alimohammadi M; et al. High frequency of cytolytic 21-Hydroxylase specific CD8<sup>+</sup> T cells in autoimmune Addison's disease patients. *J Immunol*. 2014. 193(5): 2118–26.
12. Sarkar SB; Sarkar S; Ghosh S; Bandyopadhyay S. Addison's Disease. *Contemp Clin Dent*. 2012.3(4): 484–6.
13. World Anti-doping Agency. Insuficiência Adrenal: Doença de Addison. *ADOP*.2012.3(1)1-8.
14. Alheira FV, Brasil MAA. O papel dos glicocorticoides na expressão dos sintomas de humor – uma revisão. *Psiquiatr RS*. 2005. 27(2):177-86.

15. Cardozo Pereira AL, Bortolini Bolzani FC, Stefani M, Charlín R. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. *Med Cutan Iber Lat Am* 2007.35(1):35-50.