



Opções terapêuticas na Doença de Addison

Therapeutic options in Addison's Disease

Opciones terapéuticas en la Enfermedad de Addison

Sophia Bermal Oliveira¹, Letícia Almeida de Santis¹, Marjorye Santiago Sabatini², Carolina Oliveira Santos³, Julia de Aguiar Abreu Rosa⁴, Maria Fernanda Terezan Rett Sebrían⁵, Glória Dyniewicz⁶, Anna Clara Furtado do Vale⁷, Valentina de Monteiro Bontempo⁸, Neidejany de Assunção do Sacramento⁹.

RESUMO

Objetivo: Sintetizar opções terapêuticas para a Doença de Addison (DA), focando na reposição hormonal com glicocorticóides e mineralocorticóides. **Métodos:** Revisão integrativa no PubMed. Após busca, 173 artigos foram identificados; 13 foram selecionados. **Resultados:** A terapia moderna e educação são cruciais para a vida funcional na DA. A hidrocortisona de liberação dupla (DR-HC) melhora a saúde óssea comparada à terapia convencional. A transição do acetato de cortisona para hidrocortisona de liberação modificada beneficia o controle da pressão arterial. Pacientes em reposição de glicocorticóides têm maior risco de fraturas. Diagnóstico genético é crucial, especialmente em casos pediátricos. **Conclusão:** O tratamento padrão da Insuficiência Adrenal Primária envolve hidrocortisona e fludrocortisona, mas abordagens inovadoras mostram benefícios. Ensaios clínicos a longo prazo são necessários para validar novas terapias, identificar marcadores confiáveis e otimizar dosagens.

Palavras-chave: Doença de Addison, Tratamento, Glicocorticóides, Mineralocorticóides.

ABSTRACT

Objective: Synthesize therapeutic options for Addison's Disease (AD), focusing on hormonal replacement with glucocorticoids and mineralocorticoids. **Methods:** Integrative review on PubMed. After the search, 173 articles were identified; 13 were selected. **Results:** Modern therapy and education are crucial for functional living with AD. Dual-release hydrocortisone (DR-HC) improves bone health compared to conventional therapy. Transitioning from cortisone acetate to modified-release hydrocortisone benefits blood pressure control. Patients on glucocorticoid replacement have a higher risk of fractures. Genetic diagnosis is crucial, especially in pediatric cases. **Conclusion:** Standard treatment for Primary Adrenal Insufficiency involves hydrocortisone

¹Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo – SP.

²Centro Universitário Multivix, Vitória – ES.

³Universidade Vila Velha (UVV), Vila Velha – ES.

⁴Universidade Cidade de São Paulo (UNICID), São Paulo – SP.

⁵Fundação Educacional do Município de Assis (FEMA), Assis – SP.

⁶Fundación Barceló (FHAB), Buenos Aires – Argentina.

⁷Universidade Anhanguera (UNIDERP), Campo Grande – MS.

⁸Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais (FCMMG), Belo Horizonte – MG.

⁹Universidad Nacional de Rosário (UNR), Rosário – Argentina.

and fludrocortisone, but innovative approaches show benefits. Long-term clinical trials are necessary to validate new therapies, identify reliable markers, and optimize dosages.

Keywords: Addison's Disease, Treatment, Glucocorticoids, Mineralocorticoids.

RESUMEN

Objetivo: Sintetizar opciones terapéuticas para la Enfermedad de Addison (EA), centrándose en la reposición hormonal con glucocorticoides y mineralocorticoides. **Métodos:** Revisión integradora en PubMed. Tras la búsqueda, se identificaron 173 artículos; se seleccionaron 13. **Resultados:** La terapia moderna y la educación son cruciales para la vida funcional con EA. La hidrocortisona de liberación dual (DR-HC) mejora la salud ósea en comparación con la terapia convencional. La transición de acetato de cortisona a hidrocortisona de liberación modificada beneficia el control de la presión arterial. Los pacientes en reposición de glucocorticoides tienen mayor riesgo de fracturas. El diagnóstico genético es crucial, especialmente en casos pediátricos. **Conclusión:** El tratamiento estándar para la Insuficiencia Suprarrenal Primaria involucra hidrocortisona y fludrocortisona, pero enfoques innovadores muestran beneficios. Son necesarios ensayos clínicos a largo plazo para validar nuevas terapias, identificar marcadores confiables y optimizar dosis.

Palabras clave: Enfermedad de Addison, Tratamiento, Glucocorticoides, Mineralocorticoides.

INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenal primária (IAD), amplamente conhecida como doença de Addison, é caracterizada como uma condição crônica na qual o córtex adrenal demonstra incapacidade em produzir quantidades suficientes de glicocorticóides e/ou mineralocorticóides, fundamentais para a homeostase hormonal (GUNNA S, et al. 2023). A despeito de sua natureza rara, investigações apontam para um aumento gradativo em sua prevalência, particularmente entre o público feminino (SMANS LC e ZELISSEN PM, 2008).

Além disso, a adrenalite autoimune emerge como o principal fator etiológico, contribuindo para aproximadamente 80% dos casos de IAD nas nações ocidentais. Outras causas compreendem a tuberculose e doenças infecciosas, seguidas por condições malignas. Em um cenário em que doenças crônicas têm ganhado terreno, a consideração dos tratamentos empregados e dos possíveis efeitos adversos torna-se crucial, uma vez que esses fatores podem influenciar a predisposição à manifestação da IAD (BARTHEL A, et al., 2019; THUILLIER P e KERLAN V, 2012).

A manifestação clínica da IAD é notoriamente heterogênea, envolvendo uma ampla variedade de sintomas que vão desde os mais sutis, como fadiga e tonturas, até sintomas mais graves, tais como náuseas, perda de peso inexplicada e hiperpigmentação da pele e das mucosas (SCHRÖDER W, et al., 2019). A complexidade dos sintomas subjacentes à IAD realça a necessidade premente de um diagnóstico precoce, uma vez que a gravidade dessa condição pode ser potencialmente letal, caso não seja tratada de maneira imediata e adequada (BAKER PR, et al., 2012).

A terapia atualmente recomendada para o manejo da IAD envolve a reposição hormonal, a qual engloba tanto glicocorticoides quanto mineralocorticoides. A reposição hormonal tem como objetivo restaurar o equilíbrio hormonal que é prejudicado devido à insuficiência adrenal, permitindo assim que os pacientes possam experimentar uma melhora significativa na qualidade de vida e evitar complicações graves associadas à IAD (BUONOCORE F e JOHN CA, 2020; HELLESEN A, et al., 2018).

A prevalência da IAD na sociedade contemporânea do mundo ocidental é um fenômeno de interesse médico, com taxas que variam entre 100 e 140 casos por milhão de habitantes. No entanto, a análise de um estudo alemão que abrangeu o período de 2008 a 2012 revelou uma tendência preocupante de aumento anual na prevalência da condição, registrando um incremento de cerca de 1,8% ao ano. Esse aumento levanta questões importantes sobre os fatores ambientais ou de estilo de vida que podem contribuir para a progressão da IAD na população (SAVERINO S e FALORNI A, 2020).

Outro aspecto digno de nota é que os pacientes diagnosticados com IAP enfrentam um risco ampliado de desenvolver distúrbios afetivos, como depressão e ansiedade. Além disso, a associação entre IAP e distúrbios metabólicos, incluindo diabetes mellitus, representa um desafio adicional na gestão da saúde desses pacientes. Essa relação entre IAP e condições psicológicas e metabólicas destaca a importância de um cuidado multidisciplinar e uma abordagem integral no tratamento desses pacientes (SAVERINO S e FALORNI A, 2020).

A origem da doença de Addison, em sua grande maioria dos casos, está associada a mecanismos autoimunes, nos quais o sistema imunológico do próprio organismo ataca o córtex adrenal. É notável que anticorpos direcionados contra essa parte das glândulas suprarrenais podem ser detectados, por vezes, mesmo antes que os sintomas clínicos se manifestem, estando presentes em até 95% dos pacientes no momento em que o diagnóstico é confirmado (MOSCA AM, et al., 2021).

É importante frisar que os sinais e sintomas iniciais da doença de Addison tendem a ser inespecíficos, o que pode tornar o diagnóstico clínico precoce uma tarefa desafiadora. Isso, por sua vez, significa que muitos pacientes chegam ao ponto de crise adrenal aguda, uma situação potencialmente fatal. Portanto, a ênfase na importância do diagnóstico nos estágios iniciais se justifica pela necessidade de prontidão para implementar terapias de reposição hormonal que possam atenuar riscos graves à saúde (HELLESEN A, et al., 2018; MANSO J, et al., 2018).

O objetivo principal deste artigo de revisão integrativa foi realizar uma análise crítica e aprofundada das abordagens terapêuticas utilizadas no manejo da doença de Addison. Esta revisão busca sintetizar e avaliar as evidências científicas disponíveis, destacando estudos relevantes que delineiam as diversas opções terapêuticas disponíveis e sua eficácia. A principal ênfase recai sobre a terapia de reposição hormonal, que envolve o uso de glicocorticoides e mineralocorticoides.

Esta revisão teve como meta oferecer uma visão abrangente das terapias disponíveis para a doença de Addison, considerando a eficácia e as práticas atuais. A abordagem crítica e analítica adotada visa fornecer informações valiosas para profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes que buscam compreender melhor as opções terapêuticas e as melhores práticas no tratamento da doença de Addison.

MÉTODOS

Este estudo corresponde a uma revisão integrativa elaborada conforme os princípios da estratégia PVO, que representa: população ou problema de pesquisa, variáveis e desfecho. Esta estratégia foi empregada para a formulação da questão de pesquisa: "Quais são as abordagens terapêuticas mais recentes e eficazes utilizadas no tratamento da doença de Addison?"

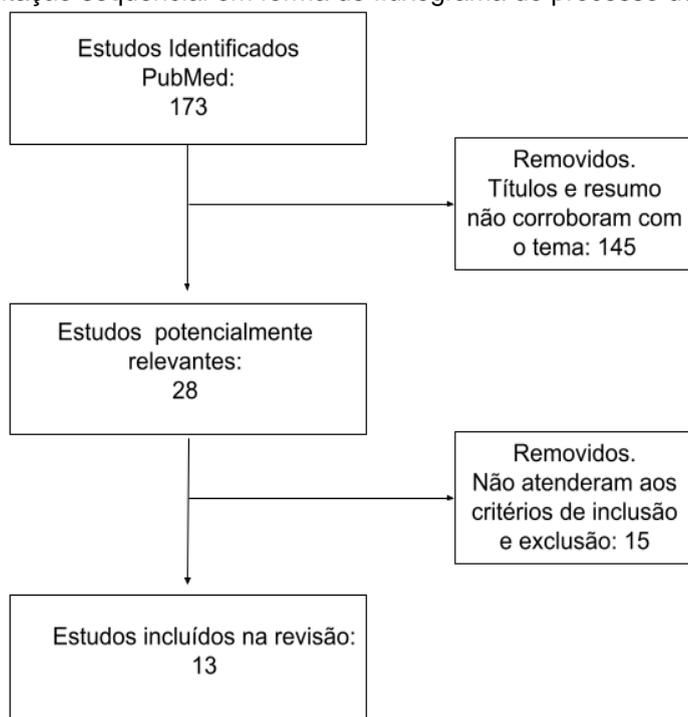
De acordo com os parâmetros mencionados, a população ou problema deste estudo se refere aos pacientes diagnosticados com doença de Addison (variáveis) submetidos a tratamento para a referida condição (intervenção), visando identificar abordagens terapêuticas contemporâneas com eficácia comprovada (prognóstico).

A pesquisa foi conduzida por meio da exploração da base de dados PubMed Central (PMC). Utilizaram-se descritores combinados com o operador booleano "AND": (Addison Disease [MeSH] AND Treatment). A partir dessa busca, identificaram-se 173 artigos, os quais foram posteriormente submetidos a critérios de seleção.

Os critérios de inclusão englobaram artigos publicados em língua inglesa; documentos acessíveis na íntegra que abordavam a temática desta revisão, incluindo revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de coorte, ensaios clínicos e outros tipos de pesquisa; além de trabalhos publicados e indexados no referido banco de dados nos últimos 5 anos.

Em contrapartida, foram excluídos artigos duplicados, resumos que não se relacionavam diretamente à proposta do estudo e documentos que não atendiam aos demais critérios de inclusão. No final, um total de 13 artigos foram selecionados para compor a presente investigação.

Figura 1 – Representação sequencial em forma de fluxograma do processo de seleção dos estudos.



Fonte: Oliveira SB, et al., 2024.

Quadro 1 – Síntese dos principais achados sobre as abordagens terapêuticas utilizadas no manejo da doença de Addison.

Revista	Autores (Ano)	Objetivo
Exp Clin Endocrinol Diabetes 2019	BARTHEL A, et al. (2019)	Apresentar uma visão geral dos aspectos atuais do diagnóstico e tratamento da DA.
Journal of Internal Medicine	HUSEBYE, E. S., et al (2014)	Estudar a patogênese, descrever o curso natural e melhorar o tratamento para a DA.
Endocrine Society 2020	NAPIER C, et al. (2020a)	Verificar a função esteroidogênica na DA autoimune imediatamente após o diagnóstico e durante o tratamento prolongado
Journal of Endocrinological Investigation	BETTERLE C, et al. (2019)	Descrever a epidemiologia, patogênese, genética, história natural, manifestações clínicas, marcadores e estratégias diagnósticas em pacientes com DA.
Journal of Endocrinological Investigation	CECCATO F, et al. (2023)	Explorar a dose do tratamento com Fludrocortisona e sua relação com a terapia com glicocorticóides, sódio, potássio, renina e parâmetros clínicos.
Nature	GUARNOTTA V, et al. (2022)	Comparar a hidrocortisona de liberação dupla (DR-HC) e esteróides convencionais no metabolismo ósseo em pacientes com PAI.
Horm Metab Res	FICHNA M, et al. (2020)	Investigar se a visfatina circulante poderia ser empregada como marcador para orientar a reposição de glicocorticóides em pacientes com insuficiência adrenal primária.
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	ESPIARD S, et al. (2021)	Estudar o metabolismo do cortisol durante hidrocortisona oral de liberação dupla uma vez ao dia e terapia convencional 3 vezes ao dia.
Frontiers in Endocrinology	FRIGERIO S, et al. (2023)	Investigar se pacientes com PAI podem ser expostos a níveis supra-fisiológicos de glicocorticóides durante o tratamento padrão com acetato de cortisona (CA) ou hidrocortisona de liberação imediata (IR-HC).
Springer Science	LI L, et al. (2021)	A associação entre terapia de reposição de glicocorticóides para insuficiência adrenal (IA) e osteoporose é obscura.
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism	NAPIER C, et al. (2020b)	Restaurar a função esteroidogênica adrenocortical na DA autoimune de início recente.
International Journal of General Medicine	CARSOTE M e NISTOR C (2020)	Fazer uma visão geral da doença de Addison (DA) no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento atuais.

Fonte: Oliveira SB, et al., 2024.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

Glicocorticóides na Doença de Addison

A Deficiência Adrenal refere-se a uma condição crônica na qual o córtex adrenal falha na produção dos hormônios essenciais, glicocorticóides e mineralocorticóides. Esses hormônios desempenham um papel fundamental na manutenção da homeostase do corpo, regulando a distribuição de água e eletrólitos e gerenciando o equilíbrio energético (BARTHEL A, et al., 2019).

O tratamento da Deficiência Adrenal é baseado na reposição dos hormônios que se encontram deficientes, com o intuito de restaurar as funções hormonais e manter a estabilidade fisiológica do organismo (BETTERLE C, et al., 2019). É de extrema importância abordar essa condição de forma abrangente, visando à otimização da qualidade de vida dos pacientes e à prevenção de crises adrenal agudas, que podem ser potencialmente fatais.

Os glicocorticóides são secretados seguindo um ritmo circadiano, possuindo um pico de liberação às 8h da manhã e um nadir às 24h. A terapia de reposição tenta imitar esse ciclo fisiológico. A droga de escolha para a reposição é a hidrocortisona (HC) via oral, na dose de 15 a 25mg/dia, utilizada de 2 a 3 vezes ao dia. A dose mais alta é administrada pela manhã, enquanto a menor dose é tomada 4 a 6 horas antes de dormir, a fim de evitar episódios de insônia e resistência noturna à insulina (NAPIER C, et al., 2020b).

A Prednisolona (2,5 a 7,5 mg/dia) e a Dexametasona (0,25 a 0,75 mg/dia) são alternativas à reposição com HC, quando este não estiver disponível (NAPIER C, et al., 2020b). Outro ponto importante da reposição de glicocorticóides é que, na vigência de febre, cirurgias de grande porte ou na crise adrenal, a dose de HC deve ser ajustada para evitar os efeitos da deficiência de glicocorticóides (BARTHEL A, et al., 2019).

Novas formulações com HC de liberação prolongada estão sendo estudadas para obter uma reposição mais próxima do fisiológico. Uma opção é um comprimido de HC com liberação dupla, administrado em uma única dose via oral pela manhã. Essa formulação possui externamente uma camada de liberação imediata e internamente um núcleo de liberação prolongada (ESPIARD S, et al., 2021).

Outra alternativa é a utilização de HC de liberação modificada oral, duas vezes ao dia. Essa droga consiste em comprimidos revestidos com uma barreira insolúvel. Foi projetada para ser tomada às 22h, com início da liberação após 4 horas, apresentando concentrações máximas 8 horas após a administração, imitando o pico matinal de cortisol fisiológico (NAPIER C, et al., 2020a).

Atualmente, ainda não dispomos de um marcador bioquímico totalmente confiável para avaliar a eficácia da reposição hormonal de glicocorticóides, o que torna a monitorização clínica um pilar essencial no tratamento (FICHNA M, et al., 2020). Portanto, o acompanhamento da terapia de reposição de glicocorticóides (GC) depende da avaliação clínica, envolvendo parâmetros como variações de peso, controle da pressão arterial e observação de quaisquer sinais de excesso ou deficiência de GC. É fundamental alcançar a dosagem correta de reposição, buscando a menor quantidade necessária para aliviar os sintomas da insuficiência, evitando ao máximo os efeitos adversos associados ao excesso de cortisol (CECCATO F, et al., 2023; FRIGERIO S, et al., 2023).

É importante ressaltar que o uso prolongado de glicocorticóides pode acarretar efeitos secundários, com impacto significativo na saúde óssea dos pacientes. O estudo conduzido por Li L, et al. (2021) destacou que pacientes em tratamento de reposição hormonal para a Doença de Addison apresentaram uma taxa elevada de fraturas em comparação com a população de controle.

Entretanto, é crucial considerar que os pacientes com essa condição podem estar predispostos a manifestações autoimunes, as quais também exercem um papel negativo na saúde óssea. Assim, a complexidade da terapia de reposição hormonal de glicocorticóides requer uma abordagem multidisciplinar que englobe monitorização clínica rigorosa, avaliação do equilíbrio entre sintomas e efeitos adversos, além de considerações específicas relacionadas à saúde óssea, garantindo o bem-estar abrangente dos pacientes com a Doença de Addison.

O estudo de Husebye ES, et al. (2014), diz respeito ao diagnóstico, tratamento e acompanhamento da IAP. O estudo destaca a importância do diagnóstico precoce, enfatizando que a doença frequentemente enfrenta atrasos no diagnóstico, resultando em muitos pacientes apresentando sintomas de insuficiência adrenal aguda. Isso é problemático, pois a crise adrenal aguda é uma condição com risco de vida que requer tratamento imediato. Em termos de tratamento, o estudo enfatiza que a terapia de substituição padrão consiste na administração de hidrocortisona ou acetato de cortisona, juntamente com fludrocortisona. O acompanhamento anual, conduzido por um endocrinologista, é recomendado para otimizar a terapia de substituição e detectar novas doenças autoimunes. A educação do paciente desempenha um papel crucial na capacitação dos pacientes para ajustarem suas doses de terapia de reposição e prevenir crises. Isso ressalta a importância da autogestão e do entendimento da própria condição.

Mineralocorticóides na Doença de Addison

Os estudos de coorte (NAPIER C, et al., 2020) consideraram a evolução fisiológica da doença de Addison e a resposta do ACTH à estimulação das glândulas adrenais. Pacientes diagnosticados em um curto período e, conseqüentemente, tratados com glicocorticóides, apresentaram uma queda nos níveis de ACTH e hipoplasia de células adrenocorticais. Também foi constatada uma função adrenal residual de baixo nível por meio de níveis séricos de cortisol e de seus metabólitos urinários e residuais, em um índice baixo, mas considerável, de pacientes crônicos diagnosticados e tratados por mais tempo.

Esses dados fortalecem a ideia de planejar abordagens terapêuticas distintas e inovadoras no tratamento de pacientes com função adrenal residual. Em relação ao tratamento com fludrocortisona, esta é indicada para a reposição de mineralocorticóides em pacientes com Addison. O objetivo do artigo foi avaliar a relação entre a dose dessa medicação e os níveis de potássio, sódio e renina no sangue, uma vez que esses eletrólitos refletem a atividade e os níveis de mineralocorticóides no tratamento da insuficiência adrenal primária, sendo usados como indicadores para a dosagem correta e ideal da fludrocortisona, além da avaliação clínica do paciente.

Conforme evidenciado em um estudo observacional recente (CECCATO F, et al., 2023), as perspectivas de tratamento na Doença de Addison têm apresentado avanços significativos. Os resultados desta pesquisa sugerem que é viável reduzir as doses de fludrocortisona em pacientes acometidos por essa condição, o que se traduz em benefícios como o restabelecimento dos níveis de renina e potássio, juntamente com a redução dos níveis de sódio, resultando em uma mitigação dos riscos cardiovasculares associados. Nesse contexto, o manejo eficaz da Doença de Addison exige uma abordagem integrada, incorporando avaliações laboratoriais abrangentes e dados clínicos e endócrinos para atingir o equilíbrio ideal entre a terapia de glicocorticóides e a administração de fludrocortisona.

Adicionalmente, o artigo de revisão narrativa de Carsote M e Nistor C (2023) destaca a relevância de conscientização e diagnóstico genético preciso da Doença de Addison, particularmente em contextos familiares e faixas etárias pediátricas. A pesquisa salienta que a doença de Addison, por vezes, pode mimetizar outras doenças autoimunes, o que ressalta a importância de diagnósticos precisos. Além disso, o artigo aborda as complexidades envolvidas no uso de inibidores do checkpoint imunológico e discute seus possíveis efeitos colaterais, com um foco especial na interação com a doença de Addison, enriquecendo nossa compreensão dos desafios associados a essa condição clínica.

Tratamentos complementares e novas perspectivas

Em relação à reposição de esteróides, o uso de Hidrocortisona oral no tratamento da insuficiência adrenal primária (PAI) tem sua eficácia demonstrada, mas apresenta limitações, já que não mimetiza o cortisol circadiano fisiológico. Uma formulação de dupla liberação de hidrocortisona foi desenvolvida. Essa formulação requer uma única dose oral pela manhã. Os primeiros resultados clínicos demonstram eficácia e segurança promissoras do medicamento. Além disso, a administração em dose única é bem recebida pelos pacientes e apresenta efeitos positivos sobre o peso corporal, pressão arterial e controle glicêmico em comparação com a terapia padrão. Ademais, a hidrocortisona de dupla liberação (DR-HC) pode representar uma nova perspectiva de tratamento para pacientes com PAI que sofrem com a perda óssea induzida por esteróides

convencionais. Foi demonstrado melhorar a densidade de massa óssea (DMO) femoral e da coluna lombar, ao contrário dos esteroides convencionais que causam uma redução significativa da DMO lombar e um aumento na taxa de fraturas vertebrais ao longo do tempo. Esses achados sugerem que a DR-HC pode ser uma opção terapêutica mais segura para pacientes com PAI, ajudando a prevenir a osteoporose induzida por esteroides. No entanto, são necessários estudos randomizados maiores para confirmar esses resultados e explorar ainda mais as implicações da DR-HC no tratamento da PAI e seus possíveis avanços terapêuticos para a saúde óssea. Outras formulações de hidrocortisona de liberação modificada estão em desenvolvimento. Para crianças, cápsulas de hidrocortisona foram testadas com sucesso. Além disso, a infusão subcutânea contínua de cortisol usando bombas de insulina está sendo explorada, embora seja aplicável apenas em casos selecionados (BETTERLE C, et al., 2019; GUARNOTTA V, et al., 2022).

Pacientes com PAI frequentemente enfrentam desafios relacionados à dosagem de medicamentos, especialmente quando sintomas como falta de apetite, náuseas e vômitos matinais estão presentes. Estratégias como acordar mais cedo para tomar a primeira dose de hidrocortisona e, em seguida, voltar a dormir, podem ajudar a aliviar esses sintomas. Além disso, pacientes que trabalham em turnos noturnos precisam ajustar seu cronograma de dosagem de acordo com seus horários de trabalho, garantindo que recebam a medicação quando necessário. Embora a dexametasona deva ser evitada, a prednisolona pode ser considerada em pacientes selecionados que experimentam flutuações significativas na energia ou no bem-estar ao longo do dia. As doses típicas de prednisolona variam, geralmente administradas pela manhã ou pela manhã e no início da tarde (BETTERLE C, et al., 2019). A longo prazo, ajustar a terapia de reposição requer múltiplas tentativas e uma relação médico-paciente próxima para melhorar a adesão e reduzir a inércia terapêutica (CECCATO F, et al., 2023).

Em um estudo de longo prazo, foi observada a possibilidade de ajustar a dose de fludrocortisona (FC) durante o acompanhamento de pacientes com PAI, refletindo os esforços recentes da comunidade endócrina para reduzir o uso de glicocorticoides (GCs), evitando os sintomas de excesso de cortisol, mas ainda atuando na insuficiência adrenal. Pacientes submetidos a doses normais-altas de FC podem apresentar ativação parcial do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), caracterizada por redução da renina, diminuição do potássio e aumento dos níveis de sódio, potencialmente associados a um maior risco cardiovascular. Por outro lado, pacientes com PAI que têm as doses de FC reduzidas podem demonstrar um aumento nos níveis de renina. É importante destacar que os níveis de pressão arterial são influenciados por diversos fatores clínicos, endócrinos e dietéticos, e a modificação das doses de FC por si só não é suficiente para controlá-los. A terapia de reposição em adultos com PAI é uma abordagem complexa, dependendo do equilíbrio entre GCs e FCs. Além da avaliação clínica, a renina e os eletrólitos devem ser considerados como marcadores relevantes para orientar o tratamento adequado com FC (CECCATO F, et al., 2023).

Estudos experimentais recentes trouxeram novas perspectivas no tratamento da PAI. Alguns pacientes submetidos ao tratamento combinado com rituximab e tetracosactida conseguiram interromper a substituição de esteroides, transformando uma condição crônica potencialmente em uma condição curável. No entanto, embora promissor, esse progresso ainda é incipiente e envolve um pequeno número de pacientes. A presença de Resposta Adrenal Funcional (RAF) após o diagnóstico da PAI também se destacou em estudos recentes, demonstrando que uma proporção considerável de pacientes mantém potencial esteroideogênico endógeno. Isso levanta questões sobre o impacto da função adrenal residual na morbidade e na qualidade de vida dos pacientes, embora seja necessário realizar estudos mais amplos para confirmar essas observações. Esses avanços oferecem uma visão promissora para o desenvolvimento de medicina personalizada e estratégias terapêuticas mais eficazes no futuro (NAPIER C, et al., 2020a).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento convencional da PAI envolve a administração de hidrocortisona em doses que não conseguem replicar adequadamente o ciclo circadiano hormonal, acarretando desafios e riscos terapêuticos. Além disso, a reposição mineralocorticóides é feita com fludrocortisona, com base em análises laboratoriais. Abordagens inovadoras, como formulações de hidrocortisona de liberação imediata e prolongada, além das

infusões subcutâneas contínuas de cortisol, demonstraram vantagens terapêuticas. A consideração da reposição de andrógenos é ponderada para mulheres com sintomas específicos. No entanto, ensaios clínicos mais amplos são imperativos para validar resultados e explorar implicações de longo prazo. Além disso, é essencial identificar marcadores bioquímicos confiáveis para otimizar as dosagens. Em última análise, pesquisas futuras devem se concentrar em aprimorar as terapias existentes, com o objetivo de emular de forma mais precisa o perfil fisiológico e evitar crises resultantes de inadequações na dosagem.

REFERÊNCIAS

1. BARTHEL A, et al. An Update on Addison's Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2019; 127(2-03): 165-175.
2. BETTERLE C, et al. Epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of Addison's disease in adults. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2019; 42(12): 1407–1433.
3. BAKER PR, et al. Predicting the onset of Addison's disease: ACTH, renin, cortisol and 21-hydroxylase autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2012; 76(5): 617-24.
4. BUONOCORE F e JOHN CA. Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences. *Clinical Endocrinology*, 2020; 92(1): 11-20.
5. CECCATO F, et al. Renin and electrolytes indicate the mineralocorticoid activity of fludrocortisone: a 6 year study in primary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest*, 2023; 46(1): 111-122.
6. ESPIARD S, et al. Improved urinary cortisol metabolome in Addison disease: A prospective trial of dual-release hydrocortisone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2021; 106(3): 814-825.
7. FICHNA M, et al. Serum Visfatin does not seem to be a Useful Marker to Guide Glucocorticoid Substitution in Adrenal Insufficiency. *Hormone and Metabolic Research*, 2020; 52(5): 322-328.
8. GUNNA S, et al. Etiology, clinical characteristics and mortality among Indian patients with Addison's disease. *Endocr Connect*, 2023; 12(3): e220439.
9. HELLESEN A, et al. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Annales d'endocrinologie*, 2018; 79(3): 157-163.
10. HUSEBYE ES, et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *Journal of internal medicine*, 2014; 275(2): 104-115.
11. LI L, et al. Rate of fracture in patients with glucocorticoid replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 2021; 74(1): 29-37.
12. NAPIER C, et al. Residual Adrenal Function in Autoimmune Addison's Disease-Effect of Dual Therapy With Rituximab and Depot Tetracosactide. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2020; 105(4): e1250–e1259a.
13. NAPIER C, et al. Natural history of adrenal steroidogenesis in autoimmune Addison's disease following diagnosis and treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; 105(7): 2322-2330b.
14. MANSO J, et al. The natural history of autoimmune Addison's disease with a non-classical presentation: a case report and review of the literature. *Clin Chem Lab Med*, 2018; 56(6): 896-900.
15. MOSCA AM, et al. Addison's Disease: A Diagnosis Easy to Overlook. *Cureus*, 2021; 13(2): e13364.
16. SAVERINO S, FALORNI A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2020; 34(1): 101379.
17. SCHRÖDER W, et al. Anastomotic Techniques and Associated Morbidity in Total Minimally Invasive Transthoracic Esophagectomy: Results From the EsoBenchmark Database. *Ann Surg*, 2019; 270(5): 820-826.
18. SMANS LC e ZELISSEN PM. Recuperação parcial da função adrenal em um paciente com doença de Addison autoimune. *J Endocrinol Invest*, 2008; 31(7): 672-4.
19. THUILLIER P e KERLAN V. Maladies surrénaliennes infracliniques: cas du phéochromocytome silencieux et de la maladie d'Addison infra-clinique [Subclinical adrenal diseases: silent pheochromocytoma and subclinical Addison's disease]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2012; 73(1): S45-54.
20. WANG Z, et al. Comparison of hand-sewn versus mechanical esophagojejunostomy in totally laparoscopic total gastrectomy: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2022; 22(1): 219.