
Diagnosis and treatment of addison's disease: a case report

Diagnóstico e tratamento da Síndrome de Addison: relato de caso

Received: 21-04-2024 | Accepted: 23-05-2024 | Published: 30-05-2024

Rodrigo Telles de Proença

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1205-763X>

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Caçador, Brasil

E-mail: digocvt@gmail.com

Tamara Balestrin Flores

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0103-5926>

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Caçador, Brasil

E-mail: tamarabalflores@gmail.com

Ricelli Endrigo Ruppel da Rocha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4277-1407>

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Caçador, Brasil

E-mail: ricellie@uniarp.edu.br

Vilmair Zancanaro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7579-041X>

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Caçador, Brasil

E-mail: vilmair@uniarp.edu.br

Fábio Herget Pitanga

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2546-3242>

Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Caçador, Brasil

E-mail: fabio.pitanga@uniarp.edu.br

ABSTRACT

This case report presents the diagnosis, clinical management, and treatment outcomes of a 29-year-old female patient diagnosed with Addison's Syndrome, a rare endocrine disorder characterized by primary adrenal insufficiency. Over the course of two years, the patient exhibited significant clinical manifestations, including skin hyperpigmentation, severe weight loss, asthenia, nausea, and generalized weakness, which led to her eventual diagnosis. The case emphasizes the challenges of diagnosing Addison's Disease due to its non-specific symptoms and the critical importance of a comprehensive clinical and biochemical assessment to establish a timely and accurate diagnosis. Treatment involved hormonal replacement therapy, including glucocorticoids and mineralocorticoids, which resulted in notable improvement in the patient's condition. This report underscores the necessity of early detection and management of Addison's Disease to prevent acute adrenal crises and improve patient outcomes.

Keyword: Addison's Disease; Adrenal insufficiency; Hormonal replacement therapy.

RESUMO

Este relato de caso apresenta o diagnóstico, manejo clínico e desfechos do tratamento de uma paciente GR feminina de 29 anos diagnosticada com Síndrome de Addison, um distúrbio endócrino raro caracterizado pela insuficiência adrenal primária. Ao longo de dois anos, a paciente exibiu manifestações clínicas significativas, incluindo hiperpigmentação da pele, perda de peso severa, astenia, náuseas e fraqueza generalizada, que conduziram ao seu diagnóstico eventual. O caso enfatiza os desafios do diagnóstico da Doença de Addison devido aos seus sintomas não específicos e a importância crítica de uma avaliação clínica e bioquímica abrangente para estabelecer um diagnóstico oportuno e preciso. O tratamento envolveu terapia de reposição hormonal, incluindo glicocorticoides e mineralocorticoides, resultando em melhora notável na condição da paciente. Este relato sublinha a necessidade de detecção precoce e manejo da Doença de Addison para prevenir crises adrenais agudas e melhorar os desfechos para o paciente.

Palavras-chave: Doença de Addison; Insuficiência adrenal; Terapia de reposição hormonal.

INTRODUÇÃO

A doença de Addison também conhecida como insuficiência adrenal primária, implica na perda da produção de hormônios originados no córtex adrenal. Essa condição pode ser resultado de diversos fatores, incluindo doenças hipotálamo-hipofisárias, assim como o uso prolongado de medicamentos esteroides com semelhança aos hormônios glicocorticoides, enfermidades infecciosas, distúrbios autoimunes, neoplasias, entre outros (Sales et al., 2018).

A corteza suprarrenal produz hormônios (mineralocorticoides, cortisol e glicocorticoides, aldosterona) que são essenciais à vida humana. A diminuição ou até mesmo a perda dos referidos hormônios acarreta em quadros graves ou na morte por desidratação e desequilíbrios eletrolíticos, salvo quando iniciada a terapia com reposição hormonal (Tortora et al., 2016; Kumar et al., 2021).

A apresentação clínica da doença está relacionada ao estágio e a extensão da perda da função adrenal. Entre as manifestações da insuficiência adrenal pode ser observado sintomas gastrointestinais (emagrecimento ou anorexia, náuseas, vômitos e desconforto ou constipação abdominal), musculoesqueléticos (cãibras musculares, mialgia, artralgia), fadiga e vitiligo (Pazderska; Pearce, 2017).

Frisa-se que distúrbios eletrolíticos na insuficiência adrenal primária derivam da diminuição da secreção dos hormônios corticais (cortisol e aldosterona). Tanto a hiponatremia, quanto a hipercalcemia são distúrbios eletrolíticos comuns da insuficiência adrenal primária (Mount, 2023).

Outro sintoma comum é a hiperpigmentação generalizada da pele, consequência do aumento de melanina na pele desencadeada pela elevação do hormônio estimulante dos alfa-melacócitos (α -MSH), produzido de forma equimolar ao Hormônio Adrenocorticotrófico (ACTH), ambos derivados da grande molécula POMC (pró-opiomelanocortina) (Vilar, 2022).

Dentre as possibilidades diagnósticas da insuficiência adrenal primária, tem-se a mensuração laboratorial dos níveis de ACTH plasmático ou de cortisol (sérico ou plasmático), onde o cortisol sérico tende a estar menor que 3ng/dL. Em se tratando de um cortisol baixo, o ACTH plasmático será encontrado em valores acima de duas vezes o limite superior (valor normal <46pg/ml) (Vilar, 2022).

O tratamento da síndrome vislumbra a reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides e, por vezes, precursores dos andrógenos suprarrenais. A reposição dos glicocorticoides será fundamentada nos achados clínicos, sendo a dose diária ajustada de acordo com o controle de sintomas e dos efeitos adversos sentidos pelo paciente (Silveiro; Satler, 2015).

Assim, o relato e caso buscou analisar os desfechos metabólicos e a repercussão clínica sistêmica de paciente acometida pela Síndrome de Addison ao longo do tempo, a partir da apresentação de dados clínicos e exames laboratoriais detalhados, observando ainda as respostas ao tratamento medicamentoso, correlacionando os achados à literatura vigente.

METODOLOGIA DE PESQUISA

Este estudo caracterizou-se como uma pesquisa do tipo relato de caso, descritiva, retrospectiva, com abordagem qualitativa para melhor análise dos resultados obtidos ao longo do estudo. No modelo de pesquisa de caráter retrospectiva, o estudo foi desenhado para explorar fatos já expostos em abordagens anteriores, com revisões na bibliografia.

Em soma, o caráter qualitativo busca a compreensão e a explicação da situação dos fatos encontrados e, com isso, se obter uma interpretação dos fenômenos estudados. Em suma, o foco da pesquisa foi proporcionar uma melhor e maior compreensão da Síndrome de Addison, bem como de seus desfechos clínicos, sendo esta uma revisão das terapêuticas definitivas utilizadas.

POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população em estudo foi representada por uma única paciente, sexo feminino de 29 anos, diagnosticada com Síndrome de Addison. A paciente é procedente do município de Caçador no qual foi acompanhada em um serviço médico específico, e a amostra consistiu nos registros clínicos e exames laboratoriais realizados durante o período de observação.

Como critérios de inclusão, paciente do sexo feminino, maior de idade com tratamento clínico para a Síndrome de Addison. Como, além da avaliação de dados extraídos de prontuário de uma clínica particular, também houve a necessidade de obtenção de dados clínicos através de entrevista direta com a paciente, fora solicitado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os dados utilizados neste relato de caso foram obtidos a partir da análise minuciosa dos registros médicos e exames laboratoriais da paciente em questão. Os dados foram coletados de forma retrospectiva, com base nas informações disponíveis no prontuário clínico da paciente. Ademais, para construção e embasamento científico, foram utilizadas informações extraídas de artigos originais, revistas, jornais brasileiros e estrangeiros, disponíveis online, e de citações de literatura consolidada dos últimos 10 anos, que teve como objetivo auxiliar na discussão e elucidação do caso clínico.

Focado na compreensão da doença e em obter mais informações fidedignas, fora aplicado um questionário. Dentre o rol de perguntas, constaram: a paciente já havia falado ou possuía algum conhecimento sobre a doença, com qual idade ocorreu o diagnóstico, quais foram os sintomas, como tem sido a conviver com a doença, já vivenciou alguma crise adrenal, o tratamento medicamentoso tem surtido o efeito, ocorreu algum/alguns efeitos adversos perceptíveis e se, além do tratamento farmacológico, a paciente está a realizar alguma outra terapia.

Para a análise dos dados, foram observadas as informações obtidas através dos exames bioquímicos, exames físicos e anamnese, permitindo traçar um perfil clínico detalhado do paciente e identificar as alterações metabólicas e repercussões sistêmicas decorrentes da Insuficiência Adrenal Primária. Os resultados dos exames foram interpretados em conjunto com as prescrições médicas, onde buscou-se estabelecer associações entre as alterações clínicas e as intervenções terapêuticas adotadas. A análise

dos dados também abrangeu a evolução clínica da paciente ao longo do período de acompanhamento.

Com a metodologia escolhida, restou permitido um relato bem completo e estruturado do caso, o que forneceu informações bem relevantes sobre os desfechos clínicos e a repercussão metabólica sistêmica da Insuficiência Adrenal Primária (Síndrome de Addison).

A execução da pesquisa deu-se após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UNIARP – parecer 6.544.584 e após autorização da reitoria da universidade. Conforme recomenda a Resolução 466/12, CNS/MS, foi assegurado o sigilo das informações e os nomes dos participantes não serão revelados.

Os resultados obtidos durante este estudo foram mantidos em sigilo, podendo ser divulgados em publicações científicas. Os dados do participante de pesquisa não serão disponibilizados e divulgados, em hipótese alguma, sendo que estarão sob responsabilidade dos pesquisadores.

RESULTADO E DISCUSSÃO

Anamnese

Paciente G.R., 29 anos, apresentou-se para avaliação médica em fevereiro de 2020 com endocrinologista devido a uma série de sintomas progressivos, anormais e preocupantes. Na consulta relatou um histórico de aproximadamente seis meses de escurecimento da pele e mucosa oral somado a uma perda de peso acentuada de 20 Kg em apenas três semanas, acompanhada de dores generalizadas, astenia, náuseas e fraqueza generalizada. Além disso, mencionou um diagnóstico prévio de hipotireoidismo há quatro anos, para o qual estava em tratamento com levotiroxina 100 mcg/d.

Em análise ao histórico médico pessoal da paciente, constatou-se a presença de depressão já tratada com sertralina 25 mg/d e de intolerância à lactose manuseada com dieta específica. Além disso, a paciente possuía histórico familiar de tireoideopatia dos seguintes familiares: sua mãe (já falecida), irmão e tios. Fora relatado uma gestação e um parto (cesárea) há seis anos, no qual vivenciou a intercorrência de uma queda de pressão arterial. Por fim, mencionou ter ciclos menstruais irregulares.

Exame Físico

Durante o exame físico, foi observada PA de 0/0 mmHg (inaudível), bem como pulsos filiformes, com frequência cardíaca de 132bpm, o que indicava um estado de choque. A pele estava notavelmente mais escura se comparada à de sua irmã gêmea, sugerindo uma possível alteração endocrinológica ou metabólica subjacente.

Em análise aos exames de imagem e laboratoriais percebeu-se infiltração hepática difusa leve somada a um cisto (simples) em região anexial direita e uma quantidade relevante de “barro” biliar em sua vesícula biliar. Alguns resultados laboratoriais demonstraram alterações relativas aos níveis de colesterol, função hepática e marcadores tireoidianos somados a uma anemia leve.

Em soma foram evidenciados níveis de TSH 15,69 ui/mL (ref: 4,5–10ui/mL), T4 livre de 0.61ng/dL (ref: 0,7-1,48ng/dL) e com anticorpos anti-TPO de 448,4 (ref: normal <35ui/mL) o que evidencia uma tireoidite autoimune, ainda, os níveis de Na⁺ em 134 mEq/L (ref: 135-142mEq/L), K⁺ em 5,7mEq/L (ref: 3,5-5 mEq/L) o que, em conjunto com a dosagem do nível de cortisol, que estava <0,4 mcg/dL (ref: 5 a 23 mcg/dL) e um ACTH >1250 pg/mL (ref: 7-63 pg/mL) e uma Prolactina em 30,99 ng/mL (ref: 1,8-20 ng/mL) sugerem fortemente uma Síndrome de Addison.

Exames de controle

Em seguimento ao caso, novos exames mostraram uma melhora em seu quadro clínico com estabilização dos sintomas da Síndrome de Addison, bem como o controle mais efetivo de suas comorbidades. No entanto, persistia o desafio de gerir a complexidade das condições crônicas e da necessidade de monitoramento contínuo para de fato controlar as possibilidades de complicações futuras.

Essa abordagem multidisciplinar, focada tanto no tratamento específico da Síndrome de Addison quanto na gestão de comorbidades associadas, destaca a importância de uma avaliação clínica detalhada e de um plano de tratamento personalizado, visando melhorar a qualidade de vida do paciente e minimizar o risco de eventos adversos.

Hipótese Diagnóstica

Diante desses achados, a hipótese diagnóstica inicial foi de Síndrome de Addison, considerando o escurecimento da pele, perda de peso inexplicada e resultados anormais dos testes laboratoriais e físicos.

Conduta

A paciente foi admitida imediatamente no hospital para avaliação detalhada e tratamento adequado. Feita a internação, iniciou-se a administração de hidrocortisona, com uma dose inicial de 500 mg intravenosa, seguida de doses de manutenção de 100 mg EV de 6h/6h durante os primeiros três dias. Após a estabilização do estado de saúde e melhora dos sintomas, foi prescrito um regime de prednisona. A paciente teve alta hospitalar com recomendação de acompanhamento em ambulatório.

Repercussões Psicossociais e Outras Terapias

Durante as consultas de acompanhamento, o foco esteve não só no tratamento farmacológico, mas também nas dimensões psicossociais e na integração de terapias alternativas. Conforme informações coletadas através de um questionário, foi constatado que a paciente adicionou caminhadas diárias à sua rotina e começou a participar de sessões de psicoterapia em abril de 2023, visando melhorar a gestão do estresse e promover o bem-estar geral.

A Síndrome de Addison teve um impacto considerável nas relações pessoais e emocionais da paciente. Ela reportou uma redução significativa na libido, o que levou a uma inatividade na sua vida amorosa desde que recebeu o diagnóstico. Embora não tenha notado mudanças substanciais em suas relações familiares, ela mencionou que se irrita com mais facilidade. Esses fatores sublinham a necessidade de terapias que considerem os efeitos emocionais e sociais da doença, além das abordagens médicas convencionais.

Hiperpigmentação

Um dos sintomas marcantes relatados pela paciente foi a hiperpigmentação cutânea (Imagem 1) em curso há cerca de seis meses. Esse sintoma está diretamente relacionado ao aumento na produção de ACTH que ocorre na Síndrome de Addison.

Imagem 1: Hiperpigmentação cutânea.



Legenda: áreas mais expressivas de hiperpigmentação cutânea na IA.

Fonte: (Proença; Flores; Zancanaro; Pitanga; Rocha, 2024).

O ACTH, além de estimular a produção de cortisol pelas adrenais, também estimula a produção de melanina, advinda da elevação do α -MSH, que, como já mencionado anteriormente, é produzido de forma equimolar ao ACTH, sendo ambas as moléculas derivadas da grande molécula POMC (pró-opiomelanocortina), o que promove a ativação dos melanócitos e conseqüentemente a hiperpigmentação cutânea (Vilar, 2022; Vashi et al., 2023).

Transtornos Psiquiátricos

A paciente descreveu episódios de alterações de humor, oscilando entre ansiedade, tristeza e estresse, o que afetava negativamente sua qualidade de vida. A investigação dos sintomas psiquiátricos indicou que a insuficiência adrenal pode estar relacionada com flutuações de humor e sintomas depressivos, destacando a importância de um tratamento integrado que também ofereça suporte psicológico (Norris, 2021).

É habitual que pacientes com insuficiência adrenal grave ou prolongada não tratada manifestem sintomas psiquiátricos, incluindo problemas de memória, depressão (observada em 20 a 40% dos casos, caracterizada por apatia e escassez de pensamento), ansiedade (24%), e desorientação (20%). Na doença de Addison, esses sintomas

psiquiátricos podem surgir antes de outros sintomas clínicos, o que pode complicar a identificação da causa subjacente (Lafayette et al., 2021; Nieman, 2023a).

Insuficiência Ovariana Prematura Autoimune (IOP)

Outra queixa expressada foi a ausência ou irregularidade menstrual, um sinal comum em pacientes com insuficiência adrenal autoimune. Estudos indicam que a IOP pode ser resultado de folículos ovarianos falhos ou reduzidos, levando a quadros de amenorreia e é frequentemente associada com outras condições autoimunes, como a tireoidite (Komorowska, 2017).

Há evidências histológicas concretas da associação entre IOP e a insuficiência adrenal, fato que se caracteriza por uma intensa infiltração linfocítica das células da teca. Embora os folículos primordiais permaneçam inalterados, é provável que o infiltrado inflamatório afete sua função ao longo do tempo. A possibilidade de restaurar a função ovariana existe se um tratamento imunossupressor seguro e eficaz for administrado precocemente (Welt, 2023).

Perda de Peso e Sintomas Gastrointestinais

A significativa perda de peso de 20 Kg em três semanas, acompanhada de dores generalizadas, astenia, náuseas, e fraqueza, pode ser explicada pela deficiência de cortisol.

A falta de glicocorticoides frequentemente resulta em hipoglicemia, devido ao aumento da quebra de glicose. A inibição das funções lipolítica e proteolítica do cortisol é sobreposta pelos efeitos reduzidos da insulina e pelo aumento da ação da adrenalina. Isso estimula a quebra de gorduras e proteínas, levando à perda de peso (Silbernagl, 2016).

Sintomas gastrointestinais são frequentemente observados em pacientes com insuficiência adrenal e estão associados a um prognóstico menos favorável. A origem exata desses sintomas na insuficiência adrenal ainda não foi completamente esclarecida. Exames como esofagogastroduodenoscopia e radiografia gastrointestinal geralmente não revelam anormalidades, embora possa ocorrer um atraso no esvaziamento gástrico. Tanto o vômito quanto a dor abdominal são sintomas que podem indicar uma crise adrenal, e a perda de fluidos devido a vômitos ou diarreia pode desencadear uma crise (Nieman, 2023a; Nieman, 2024).

Tratamento com Prednisona e Melhora dos Sintomas

Os sintomas apresentados pela paciente, que incluem escurecimento da pele, perda de peso significativa e alterações em exames laboratoriais, são típicos da Síndrome de Addison. A melhora da paciente após o início do tratamento com prednisona confirma o diagnóstico dessa condição. O foco do tratamento em reposição hormonal e no gerenciamento das comorbidades é crucial para aprimorar a qualidade de vida da paciente e reduzir o risco de futuras complicações.

Caso não haja hidrocortisona no serviço médico, é possível utilizar metilprednisolona e, após 24h a 72h a dose de glicocorticoides pode ser diminuída caso o paciente apresente evolução favorável. Em soma, ao remover a infusão salina, far-se-á necessário a utilização de mineralocorticoide (Velasco et al., 2019).

Já com o diagnóstico de insuficiência adrenal primária, a terapia englobou glicocorticoides, educação e aconselhamento ao paciente sobre os riscos advindos da falta de cortisol sérico, bem como sobre medidas emergenciais para ajustes da dose dos glicocorticoides (Nieman, 2024b).

Dessa forma, fica evidenciada a importância de identificar rapidamente os sintomas e realizar um diagnóstico acurado da Síndrome de Addison. Isso permite um tratamento clínico eficiente e um acompanhamento contínuo para evitar resultados negativos.

CONCLUSÃO

O relato de caso descreveu a evolução clínica de uma paciente com diagnóstico confirmado Síndrome de Addison, ressaltando as dificuldades enfrentadas pela paciente acometida pela doença. Os sintomas mais expressivos percebidos durante a evolução da patologia, foram hiperpigmentação muco-cutânea, perda de peso, fadiga, náuseas e ansiedade. Ficou claro no decorrer da pesquisa que houve um atraso significativo para realização do diagnóstico médico preciso, pela generalidade/inespecificidade clínica que a doença pode apresentar. Todavia, após a agudização do quadro foi possível chegar a confirmação diagnóstica em nível especializado, onde se demonstrou objetivamente a falência adrenal por meio da redução dos níveis séricos de cortisol e aumento equivalente aos níveis de ACTH hipofisário.

O tratamento oportuno com glicocorticoides foi fundamental para a melhoria do quadro clínico, uma vez que a droga sintética mimetiza os efeitos do cortisol à nível sistêmico, uma vez que o hormônio possui atividade em diversos órgão e sistemas, o que justifica a redução sintomática e a melhora na qualidade de vida da paciente.

Em suma, o presente relato de caso contribuiu significativamente com a comunidade científica, na medida que fornece informações fidedignas de uma paciente com diagnóstico de Insuficiência Adrenal Primária, as barreiras e dificuldades encontradas na evolução clínica do quadro, até o fechamento do diagnóstico e instituição do tratamento.

Ademais, é preciso ressaltar a importância do conhecimento médico no que se refere as doenças endócrino metabólicas, haja vista a inespecificidade sintomatológica e a gravidade dos casos, uma vez que são doenças que põem em risco a vida dos pacientes. Por fim, o presente relato surge como uma ferramenta prática que permite à comunidade médica reconhecer precocemente os sinais e sintomas apresentados por pacientes com Síndrome de Addison, podendo realizar assim um diagnóstico precoce e tratamento adequado visando proporcionar melhora na qualidade de vida desses pacientes e prevenir o surgimento de complicações decorrentes dessa doença.

REFERÊNCIAS

KOMOROWSKA, Beata. Insuficiência ovariana prematura autoimune. **Epub**, DOI: 10.5114/pm.2016.65666. vol 4. p. 210–214. 2017.

KUMAR, Vinay *et al.* **Robbins & Cotran fundamentos de patologia**, 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan Ltda, 2021.

LAFAYETTE, Daniell Siqueira Araújo *et al.* Interface de doenças endocrinológicas com repercussões psiquiátricas: uma revisão de literatura. **Debates em Psiquiatria**, DOI: <https://doi.org/10.25118/2763-9037>. Vol 11. p. 1–19, 2021.

MOUNT, B., David. Hiponatremia e hipercalemia na insuficiência adrenal. **UpToDate**, Revisado em 28 ago. 2023.

NIEMAN, K., Lynnette. Manifestações clínicas da insuficiência adrenal em adultos. **UpToDate**, Revisado em jun. 2023a.

NIEMAN, K., Lynnette. Tratamento da Insuficiência Adrenal em Adultos. **UpToDate**, Revisado em jan. 2024b.

NIEMAN, K., Lynnette. Patogênese da insuficiência adrenal autoimune. **UpToDate**, Revisado em fev. 2024.

NORRIS, Tommie L. Porth; **Porth Fisiopatologia**, 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

PAZDERSKA, Agnieszka; PEARCE, Simon HS. Insuficiência adrenal reconhecimento e tratamento. **Medicina Clínica**, Royal College of Physicians. vol 17, 2017.

SALES, Patrícia, *et al.* **O essencial em endocrinologia**, 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2018.
SILBERNAGL, Florian Lang. **Fisiopatologia**, 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

SILVEIRO, Sandra P.; SATLER, Fabíola. **Rotinas em endocrinologia**, 1 ed. Artmed; Grupo A, 2015.

TORTORA, Gerard J. *et al.* **Princípios de anatomia**, tradução Ana Cavalcanti C. Botelho. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

VASHI, Neelam *et al.* Distúrbios adquiridos de hiperpigmentação. **UpToDate**, Revisado em junho de 2023.

VELASCO, Irineu Tadeu *et al.* **Medicina de emergência: abordagem prática**. Barueri, São Paulo: Manole, 2019.

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**, 7 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2022.
WELT, K., Corrine. Patogênese e causas da insuficiência ovariana primária espontânea (insuficiência ovariana prematura). **UpToDate**, Revisado em janeiro de 2023.