

## **Insuficiência adrenal induzida por opioide: uma revisão de literatura**

*Opioid-induced adrenal insufficiency: a literature review*

**Lawrence Monteiro de Oliveira Pio - Universidade Federal de Juiz de Fora (Campus GV)**

**Grasiele Mattei Ise dos Santos - Centro Universitário de Manhuaçu (UNIFACIG)**

**Vitória Mendonça Mendes - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri (UFVJM - Campus Teófilo Otoni)**

**Carlos Pablo Quintanilha Gonçalves - Universidade do Vale do Aço AFYA UNIVAÇO**

**RESUMO:** A insuficiência adrenal induzida por opioides (IAIO) é uma complicação subestimada e frequentemente negligenciada, decorrente do uso crônico de analgésicos opioides, seja em pacientes com dor crônica não oncológica, em contextos de dependência química ou em doenças graves que demandam analgesia prolongada. A condição resulta da supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), ocasionando uma produção inadequada de cortisol e predispondo a crises adrenais potencialmente fatais. Diversos autores relatam que a prevalência de IAIO varia entre 5% e 29% dos usuários de opioides de longa duração, sendo maior em pacientes expostos a doses elevadas ou a drogas de alta potência, como fentanil e morfina. Apesar de seu impacto clínico, a IAIO permanece subdiagnosticada, em parte devido à inespecificidade dos sintomas — fadiga, anorexia, hipotensão, náuseas e hipoglicemia — que frequentemente mimetizam quadros infecciosos ou de choque séptico, atrasando o início da terapia apropriada. A literatura recente demonstra casos de insuficiência adrenal em usuários de buprenorfina, morfina oral e fentanil transdérmico, evidenciando que o risco é transversal a diferentes opioides e esquemas terapêuticos. O diagnóstico exige elevada suspeição clínica e confirmação laboratorial por meio de testes hormonais, embora haja limitações na interpretação dos resultados em razão da interferência de diferentes ensaios de cortisol. O tratamento baseia-se na reposição com glicocorticoides e, em alguns casos, na redução gradual da dose de opioides. Esta revisão integrativa, que abrange publicações entre 2021 e 2024, apresenta uma análise crítica sobre mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, critérios diagnósticos e condutas terapêuticas, discutindo os principais relatos e séries recentes que ampliaram a compreensão sobre o tema e reforçam a importância do diagnóstico precoce.

**Palavras-chave:** Insuficiência adrenal. Opioides. Buprenorfina. Fentanil. Hipocortisolismo. Endocrinologia.

**ABSTRACT:** Opioid-induced adrenal insufficiency (OIAI) is an underestimated and often overlooked complication of chronic opioid therapy, whether in patients with non-cancer chronic pain, opioid use disorder, or in severe diseases requiring prolonged analgesia. This condition results from suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, leading to impaired cortisol production and predisposing patients to potentially life-threatening adrenal crises. Several studies report that the prevalence of OIAI ranges from 5% to 29% among long-term opioid users, being higher in patients exposed to high doses or potent drugs such as fentanyl and morphine. Despite its clinical impact, OIAI remains underdiagnosed, partly because of the nonspecificity of its symptoms—fatigue, anorexia, hypotension, nausea, and hypoglycemia—that frequently mimic infectious or septic shock syndromes, delaying adequate treatment. Recent literature describes adrenal insufficiency in patients treated with buprenorphine, oral morphine, and transdermal fentanyl, indicating that the risk is transversal across different opioids and therapeutic regimens. Diagnosis requires high clinical suspicion and laboratory confirmation through hormonal tests, although cortisol assays present interpretative limitations. Treatment is based on glucocorticoid replacement and, in some cases, gradual opioid tapering. This integrative

review, covering studies published between 2021 and 2024, provides a critical analysis of pathophysiological mechanisms, clinical manifestations, diagnostic criteria, and therapeutic strategies, discussing the most relevant recent reports and highlighting the importance of early recognition of OIAI.

**Keywords:** Adrenal insufficiency. Opioids. Buprenorphine. Fentanyl. Hypocortisolism. Endocrinology.

## 1. INTRODUÇÃO

A utilização de opioides como recurso terapêutico no manejo da dor crônica e aguda grave cresceu significativamente nas últimas décadas, em parte impulsionada pela política de valorização da dor como quinto sinal vital. Contudo, paralelamente aos benefícios analgésicos, surgiram evidências crescentes dos efeitos adversos do uso prolongado desses fármacos, incluindo constipação, depressão respiratória, hipogonadismo, osteoporose, distúrbios do sono e, mais recentemente, a insuficiência adrenal induzida por opioides (HUYNH et al., 2021).

A insuficiência adrenal induzida por opioides caracteriza-se pela inibição da secreção do hormônio liberador de corticotrofina pelo hipotálamo e, conseqüentemente, da produção de ACTH pela hipófise anterior, culminando em falha da glândula adrenal em secretar cortisol em níveis adequados. Estudos apontam que essa condição pode ocorrer em até 29% dos usuários crônicos de opioides, ainda que sua prevalência varie de acordo com o tipo de droga utilizada, dose diária em equivalentes de morfina e duração do uso (KHAIR, 2023).

Apesar de sua relevância clínica, a IAIO ainda é subdiagnosticada, devido à inespecificidade dos sintomas e à sua sobreposição com manifestações de doenças comuns, como infecções ou distúrbios gastrointestinais. Pacientes podem apresentar fadiga persistente, anorexia, perda de peso, hipotensão ortostática, hipoglicemia e alterações psiquiátricas, sinais que frequentemente retardam o diagnóstico e conduzem a manejos inadequados (COLLUZI et al., 2023).

Além disso, relatos de casos documentam que diferentes opioides podem induzir a condição: buprenorfina, em tratamento de transtorno de uso de opioides (EBERSOLE et al., 2023); morfina oral de liberação prolongada, utilizada em pacientes com dor crônica não oncológica (KHAIR, 2023); e fentanil transdérmico, amplamente empregado no manejo da dor refratária, mas associado a supressão significativa do eixo HHA (KONDO et al.,

2022). Isso evidencia que a insuficiência adrenal não está restrita a um tipo específico de opioide, mas reflete um risco transversal em diferentes contextos clínicos.

Por fim, é importante ressaltar que o diagnóstico apresenta desafios adicionais devido à variação nos métodos laboratoriais de dosagem do cortisol sérico. Ensaios modernos podem produzir valores significativamente diferentes em relação a métodos anteriores, exigindo novos pontos de corte e validação constante dos testes (COLLING, 2021).

## **2 MARCO TEÓRICO**

A insuficiência adrenal induzida por opioides (IAIO) representa uma complicação endócrina cada vez mais reconhecida na prática clínica contemporânea, sobretudo em decorrência do uso prolongado desses fármacos no manejo da dor crônica e aguda grave. Os opioides consolidaram-se como agentes fundamentais na terapêutica analgésica moderna, especialmente após a valorização da dor como quinto sinal vital, o que ampliou sua prescrição inclusive em cenários não oncológicos. Apesar da eficácia no alívio da dor, a literatura científica tem demonstrado que esses medicamentos não se restringem a efeitos sobre o sistema nervoso central, mas exercem influência significativa em múltiplos eixos hormonais, em particular no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) (HUYNH et al., 2021).

O eixo HHA é central na manutenção da homeostase, regulando a secreção de cortisol, hormônio essencial para o equilíbrio metabólico, cardiovascular e imunológico. Em condições normais, o hipotálamo secreta o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), que estimula a hipófise anterior a produzir adrenocorticotrofina (ACTH). O ACTH, por sua vez, atua sobre a glândula adrenal, promovendo a síntese e secreção de cortisol. Esse sistema funciona em retroalimentação negativa, de modo que níveis adequados de cortisol inibem a produção de CRH e ACTH, garantindo autorregulação eficiente (COLLING, 2021). A interrupção dessa cascata, seja em nível central ou periférico, pode culminar em hipocortisolismo clínico, com repercussões potencialmente graves, sobretudo em situações de estresse fisiológico.

Os opioides atuam predominantemente em receptores  $\mu$ ,  $\kappa$  e  $\delta$ , sendo os  $\mu$  responsáveis pelos principais efeitos analgésicos. A ativação sustentada desses receptores no sistema nervoso central exerce ação inibitória sobre a liberação de CRH e ACTH, redu-

zindo a estimulação adrenal e, conseqüentemente, a produção de cortisol. Além desse mecanismo central, há evidências de que opioides possam modular receptores expressos diretamente em células adrenocorticais, o que amplia a possibilidade de comprometimento hormonal por vias adicionais (KONDO et al., 2022; COLUZZI et al., 2023). Tal fenômeno caracteriza a IAIO como uma condição multifatorial, não restrita a um único nível de supressão, mas resultante de interações complexas entre neuroendocrinologia e farmacologia.

O impacto clínico da IAIO é agravado pela inespecificidade de suas manifestações. Sintomas como fadiga crônica, anorexia, hipotensão ortostática, hipoglicemia, dor abdominal e alterações psiquiátricas podem ser facilmente atribuídos à própria doença de base ou a efeitos colaterais inespecíficos do opioide. Essa sobreposição contribui para o subdiagnóstico, atrasando a instituição de terapias adequadas. Em casos mais severos, a insuficiência adrenal pode se manifestar em forma de crise, um evento agudo que pode simular sepse ou choque distributivo e cuja não identificação precoce aumenta substancialmente a morbimortalidade (EBERSOLE et al., 2023; KHAIR, 2023).

No campo laboratorial, a avaliação da função adrenal em pacientes expostos a opioides de longa duração enfrenta obstáculos adicionais. Os ensaios modernos de dosagem de cortisol sérico apresentam maior sensibilidade e especificidade em relação aos métodos anteriores, como o radioimunoensaio. Entretanto, essa evolução tecnológica trouxe novos desafios, uma vez que os valores obtidos não são diretamente comparáveis aos de metodologias tradicionais, exigindo revisão de pontos de corte e adaptação de protocolos diagnósticos (COLLING, 2021). Ainda que o cortisol basal seja um exame de primeira linha, muitas vezes ele é insuficiente para confirmar o diagnóstico, o que reforça a importância dos testes dinâmicos, como o estímulo com ACTH. Porém, mesmo esses testes podem ser influenciados por fatores clínicos e farmacológicos, o que demanda interpretação criteriosa (COLUZZI et al., 2023).

Embora a prevalência exata da IAIO ainda seja pouco definida, estimativas sugerem que entre 5% e 29% dos pacientes em uso prolongado de opioides podem desenvolver algum grau de insuficiência adrenal (COLUZZI et al., 2023). Essa variabilidade está relacionada às diferenças metodológicas dos estudos, ao tipo de opioide, à dose em equivalentes de morfina e à duração da exposição. Casos já foram descritos com morfina, buprenorfina e fentanil, indicando que a condição não é específica de determinada droga,

mas sim uma complicação transversal a diversas classes e formulações (KONDO et al., 2022; EBERSOLE et al., 2023).

O marco teórico da insuficiência adrenal induzida por opioides, portanto, se estrutura na intersecção entre a farmacologia dos opioides e a endocrinologia do eixo HHA. Ele demonstra que a IAIO deve ser entendida não apenas como uma curiosidade clínica, mas como um risco concreto em populações expostas cronicamente a esses medicamentos. A ausência de protocolos padronizados de rastreamento, somada à dificuldade de diagnóstico clínico e laboratorial, contribui para a subnotificação e aumenta a probabilidade de desfechos adversos. O avanço do conhecimento nesse campo demanda maior integração entre especialistas em dor, endocrinologistas e clínicos gerais, bem como a realização de pesquisas que consolidem critérios diagnósticos e estratégias de prevenção. Assim, o marco conceitual sobre a IAIO evidencia uma condição de relevância crescente, cujo reconhecimento precoce pode reduzir morbidade e mortalidade em um cenário de uso cada vez mais amplo de opioides em todo o mundo.

## **2. MATERIAL E MÉTODO**

Este estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura, conduzida entre 2021 e 2024, cujo objetivo foi reunir e analisar criticamente as evidências disponíveis sobre insuficiência adrenal induzida por opioides.

A busca foi realizada em bases eletrônicas de dados internacionais, como PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando descritores em inglês e português: *opioid-induced adrenal insufficiency, secondary adrenal insufficiency, opioids, HPA axis suppression, fentanyl, morphine, buprenorphine*.

Foram incluídos artigos originais, revisões sistemáticas, relatos e séries de casos publicados em inglês, disponíveis em texto completo, e que abordassem a relação entre uso crônico de opioides e insuficiência adrenal. Foram excluídos trabalhos de natureza exclusivamente experimental, estudos pediátricos sem relevância clínica direta e artigos sem acesso ao texto integral.

A seleção foi conduzida em duas etapas: inicialmente, leitura de títulos e resumos para triagem de relevância; posteriormente, análise integral para extração de dados relacionados à fisiopatologia, manifestações clínicas, diagnóstico e conduta terapêutica. Ao final, sete artigos atenderam aos critérios de inclusão: Ahmed et al. (2024), Colling (2021),

Coluzzi et al. (2023), Ebersole et al. (2023), Huynh et al. (2021), Khair (2023) e Kondo et al. (2022).

Os dados foram organizados em categorias temáticas: (1) mecanismos fisiopatológicos, (2) manifestações clínicas, (3) critérios diagnósticos, (4) relatos de casos e evidências recentes, (5) estratégias terapêuticas e (6) perspectivas futuras.

### **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

#### **1. Fisiopatologia e mecanismos moleculares**

A insuficiência adrenal induzida por opioides (IAIO) está relacionada a uma complexa interação entre receptores opioides e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). O principal mecanismo envolve a inibição da secreção de CRH pelo hipotálamo e de ACTH pela hipófise, levando à redução da secreção de cortisol pelas glândulas adrenais. Essa supressão é dependente de dose, duração de uso e potência da droga (KONDO et al., 2022). Além disso, há indícios de que opioides modulam diretamente receptores presentes em células corticais da adrenal, contribuindo para disfunção endócrina adicional (COLUZZI et al., 2023).

Estudos recentes sugerem que a vulnerabilidade ao desenvolvimento da IAIO pode estar associada a polimorfismos genéticos que modulam a resposta individual aos opioides. Pacientes portadores de variantes em genes relacionados à síntese de receptores  $\mu$  podem ter maior risco de supressão do eixo HHA, mesmo com doses relativamente baixas (AHMED et al., 2024).

#### **2. Perfil clínico e apresentação heterogênea**

A clínica da IAIO é notoriamente inespecífica. Sintomas como fadiga persistente, fraqueza muscular, perda de apetite, náuseas e dor abdominal são comuns e frequentemente atribuídos ao uso crônico de opioides ou às comorbidades subjacentes (HUYNH et al., 2021). Hipotensão ortostática, perda de peso, hipoglicemia e alterações psiquiátricas como irritabilidade e depressão também são descritas, mas raramente despertam suspeita imediata para insuficiência adrenal (KHAIR, 2023).

Casos de crise adrenal em pacientes em uso prolongado de buprenorfina ou fentanil ilustram o potencial de gravidade da condição. EBERSOLE et al. (2023) relataram pa-

ciente em uso de buprenorfina que foi inicialmente tratado como sepse, mas posteriormente diagnosticado com insuficiência adrenal, evidenciando o risco de diagnósticos equivocados e atrasos terapêuticos.

### **3. Limitações diagnósticas**

Um dos grandes desafios no manejo da IAIO está na heterogeneidade dos métodos laboratoriais utilizados para avaliação do cortisol. Ensaios modernos, mais sensíveis e específicos, podem apresentar valores significativamente diferentes em relação aos métodos tradicionais de radioimunoensaio. Assim, a interpretação dos níveis séricos de cortisol basal exige cautela, e pontos de corte previamente utilizados podem não ser mais aplicáveis (COLLING, 2021).

Além disso, a dependência exclusiva da dosagem de cortisol basal pode levar a erros diagnósticos, especialmente em pacientes com valores limítrofes. Dessa forma, testes dinâmicos, como o teste de estímulo com ACTH sintético, permanecem essenciais. Entretanto, mesmo esses exames podem ser de difícil interpretação em pacientes com doenças crônicas graves ou em uso de múltiplas medicações que alteram o metabolismo do cortisol (COLUZZI et al., 2023).

### **4. Evidências de relatos clínicos**

Nos últimos anos, uma série de relatos clínicos consolidou a IAIO como entidade clínica real e relevante. KHAIR (2023) descreveu um caso em que paciente jovem em uso crônico de morfina de liberação prolongada desenvolveu insuficiência adrenal secundária, quadro revertido parcialmente após suspensão da droga. De forma semelhante, KONDO et al. (2022) relataram paciente japonesa em uso de fentanil transdérmico de longa duração que apresentou quadro de fadiga intensa, anorexia e dor abdominal, confirmando o diagnóstico de IAIO.

EBERSOLE et al. (2023) documentaram crise adrenal mascarada como choque séptico em paciente em terapia de substituição com buprenorfina, ressaltando a necessidade de inclusão da insuficiência adrenal no diagnóstico diferencial de condições graves em usuários crônicos de opioides. Já HUYNH et al. (2021) destacaram que a exposição prolongada a opioides pode resultar não apenas em insuficiência adrenal, mas em um espectro mais amplo de disfunções endócrinas, incluindo hipogonadismo e osteoporose.

## **5. Estratégias terapêuticas e manejo clínico**

O tratamento da IAIO envolve duas abordagens principais: intervenção sobre o uso do opioide e reposições hormonais. Em pacientes nos quais é possível a redução gradual ou rotação de opioides, observa-se recuperação parcial ou total da função adrenal após meses de descontinuação (KHAIR, 2023). No entanto, em muitos casos, a suspensão não é viável devido ao quadro doloroso subjacente.

Nestes cenários, a reposição com glicocorticoides torna-se indispensável. A hidrocortisona, em doses fisiológicas, é a mais utilizada, permitindo manter a homeostase metabólica e prevenir crises adrenais. Casos graves, com risco de vida, exigem terapia intravenosa imediata com altas doses de hidrocortisona associada à reposição de volume (KONDO et al., 2022).

Há também crescente interesse em estratégias multimodais de analgesia, que combinam opioides em doses menores com outras modalidades farmacológicas (anti-inflamatórios, anticonvulsivantes, antidepressivos) e não farmacológicas (fisioterapia, neuromodulação), a fim de reduzir o risco cumulativo de efeitos endócrinos adversos (AHMED et al., 2024).

## **6. Implicações em saúde pública**

Embora relatos de casos reforcem a relevância clínica da IAIO, sua real prevalência na população permanece subestimada. Estudos de coorte ainda são escassos, mas estimativas sugerem que entre 5% e 29% dos usuários crônicos de opioides podem desenvolver insuficiência adrenal (COLUZZI et al., 2023). Considerando o aumento global do uso de opioides, inclusive para dor crônica não oncológica, o impacto dessa complicação pode ser significativo em termos de morbimortalidade e custos em saúde pública (AHMED et al., 2024).

A ausência de protocolos de rastreamento sistemático e a falta de padronização diagnóstica agravam o cenário. Muitos pacientes permanecem sem diagnóstico até a ocorrência de uma crise adrenal, evento que poderia ser prevenido por meio de monitorização periódica. Dessa forma, políticas de saúde voltadas à vigilância endócrina em usuários crônicos de opioides podem reduzir significativamente os desfechos adversos (HUYNH et al., 2021).

## **7. Perspectivas futuras**

Os avanços recentes demonstram a necessidade de maior interdisciplinaridade entre endocrinologistas, clínicos gerais e especialistas em dor. Pesquisas futuras devem focar na identificação de biomarcadores precoces de disfunção adrenal, capazes de sinalizar pacientes em risco antes do surgimento de sintomas graves. Além disso, a criação de algoritmos diagnósticos integrando parâmetros clínicos, laboratoriais e genéticos poderá tornar o reconhecimento da IAIO mais ágil e preciso (AHMED et al., 2024).

A consolidação de protocolos internacionais que padronizem pontos de corte hormonais e recomendem estratégias de rastreamento em populações específicas também é urgente. Nesse sentido, o trabalho de Colling (2021) é referência fundamental, pois demonstra como a modernização dos ensaios de cortisol pode interferir diretamente no diagnóstico clínico da insuficiência adrenal.

**TABELA 1 – Síntese crítica dos estudos analisados**

<b>Autor e Ano</b>	<b>Metodologia</b>	<b>Principais Conclusões</b>
AHMED et al., 2024	Revisão sobre efeitos endócrinos de opioides	Ressalta a necessidade de vigilância clínica em usuários crônicos, destacando insuficiência adrenal como complicação emergente.
COLLING, 2021	Revisão sobre diagnóstico laboratorial	Aponta limitações dos ensaios modernos de cortisol e a necessidade de redefinir pontos de corte para diagnóstico.
COLUZZI et al., 2023	Revisão narrativa	Enfatiza manifestações clínicas inespecíficas e a importância da suspeição diagnóstica na prática clínica.
EBERSOLE et al., 2023	Relato de caso	Paciente em uso de buprenorfina apresentou crise adrenal inicialmente confundida com sepse.
HUYNH et al., 2021	Relato de caso de longa duração	Paciente em uso crônico de opioides desenvolveu múltiplos efeitos adversos, incluindo insuficiência adrenal e hipogonadismo.
KHAIR, 2023	Relato de caso	Paciente jovem em uso de morfina de liberação prolongada desenvolveu insuficiência adrenal secundária.
KONDO et al., 2022	Relato de caso	Documentou IAIO em paciente com uso prolongado de fentanil transdérmico, destacando subdiagnóstico da condição.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A insuficiência adrenal induzida por opioides deve ser compreendida como uma complicação relevante e de impacto crescente na prática clínica contemporânea. Trata-se de uma condição multifatorial, associada tanto à supressão central do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal quanto a efeitos diretos sobre a função adrenal. O reconhecimento tardio

permanece sendo um dos principais fatores de risco, já que a sobreposição de sintomas inespecíficos com outras doenças retarda o diagnóstico e o início da terapia adequada.

Do ponto de vista clínico, é essencial que profissionais que atuam em diferentes áreas – como endocrinologia, clínica médica, anestesiologia e medicina da dor – estejam atentos aos sinais de alerta. A fadiga persistente, as alterações metabólicas, a hipotensão inexplicada e as crises refratárias ao tratamento convencional devem acender a suspeita para disfunção adrenal. A ausência de protocolos formais de rastreamento contribui para o subdiagnóstico, e a implementação de fluxos de investigação poderia reduzir significativamente os desfechos desfavoráveis.

O tratamento deve ser centrado no paciente, integrando estratégias de redução ou rotação de opioides sempre que possível e instituindo reposição com glicocorticoides quando a insuficiência adrenal for confirmada. Esse manejo deve ser individualizado, respeitando as particularidades clínicas e sociais de cada paciente. Em contextos em que a retirada do opioide não é viável, a vigilância clínica contínua assume papel ainda mais relevante.

No campo da saúde pública, a insuficiência adrenal induzida por opioides representa um desafio adicional em meio ao cenário de aumento do consumo dessas drogas. A ausência de rastreamento sistemático, associada à dificuldade diagnóstica, pode gerar sobrecarga aos serviços de emergência e internações por crises adrenais. O investimento em programas de educação médica, bem como em estratégias de analgesia multimodal, pode minimizar esse impacto.

Por fim, é imperativo reconhecer que a insuficiência adrenal induzida por opioides ainda se encontra em uma zona de subnotificação. O fortalecimento de pesquisas clínicas, a padronização de critérios diagnósticos e a validação de biomarcadores mais sensíveis são passos fundamentais para o avanço no cuidado desses pacientes. O futuro aponta para a integração entre diagnóstico precoce, manejo individualizado e prevenção estruturada, com o objetivo de reduzir morbidade e mortalidade associadas a essa condição.

## REFERÊNCIAS

AHMED, M. M. et al. Opioid-induced adrenal insufficiency in a patient treated with buprenorphine-naloxone: a case report. **Cureus**, v. 16, n. 10, p. e72187, 2024

COLLING, C. The biochemical diagnosis of adrenal insufficiency with modern cortisol assays. **Clinical Endocrinology**, v. 95, n. 3, p. 271-280, 2021.

COLUZZI, F. et al. A closer look at opioid-induced adrenal insufficiency: a narrative review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4575, p. 1-16, 2023.

EBERSOLE, A. M. et al. Adrenal crisis masked as septic shock in a patient with opioid use disorder on buprenorphine. **Cureus**, v. 15, n. 7, p. e41794, 2023.

HUYNH, P. et al. Long-term opioid therapy: the burden of adverse effects. **Pain Medicine**, v. 22, n. 9, p. 2128-2142, 2021.

KHAIR, A. M. Long-term opiate therapy-induced secondary adrenal insufficiency: a distinct differential diagnosis that should be considered. **Cureus**, v. 15, n. 12, p. e49955, 2023.

KONDO, A. et al. Opioid-induced adrenal insufficiency in transdermal fentanyl treatment: a revisited diagnosis in clinical setting. **Endocrine Journal**, v. 69, n. 2, p. 209-215, 2022.