

SP3 - Conferência

Dr. Leonardo Zelenski

Pontos Importantes

- abertura de doenças da supra-renal
- glândula adrenal (ou supra-renal) e começaram explicando que se tratava de uma glândula endócrina dupla, situada acima dos rins que possuem duas porções, chamadas de córtex (porção mais externa) e medula (parte interna), e cada uma dessas partes secreta hormônios diferentes.
- A medula (parte interna) das adrenais secreta hormônios catecolamínicos como a adrenalina (epinefrina)
- o córtex (parte externa) secreta vários hormônios diferentes, incluindo os corticosteróides (hormônios semelhantes à cortisona), os androgênios (hormônios masculinos) e os mineralocorticóides, os quais controlam a pressão arterial e a concentração de sal e de potássio do organismo.
- algumas doenças podem comprometer o funcionamento normal das adrenais, levando ao excesso de algum de seus hormônios ou sua deficiência.
- Entre eles os Feocromocitomas, o Hiperaldosteronismo primário, a Insuficiência Adrenal (dentre as quais destacaram a doença de Addison), a Síndrome de Cushing e a Hiperplasia Adrenal congênita (HAC).
- alteração súbita da função dessa glândula pode inclusive levar a uma crise adrenal que em muito se assemelha com uma sepse

Brainstorming

- Adrenais produtora de hormônios
- córtex → 3: corticosteróides, androgênios e mineralocorticóides
- medula → hormônios catecolamínicos → adrenalina, noradrenalina
- hormônios que se relacionam com a PA
- Cushing → hipercortisolismo
- Feocromocitoma → catecolaminas
- Hiperplasia adrenal congênita

Objetivos de Aprendizagem

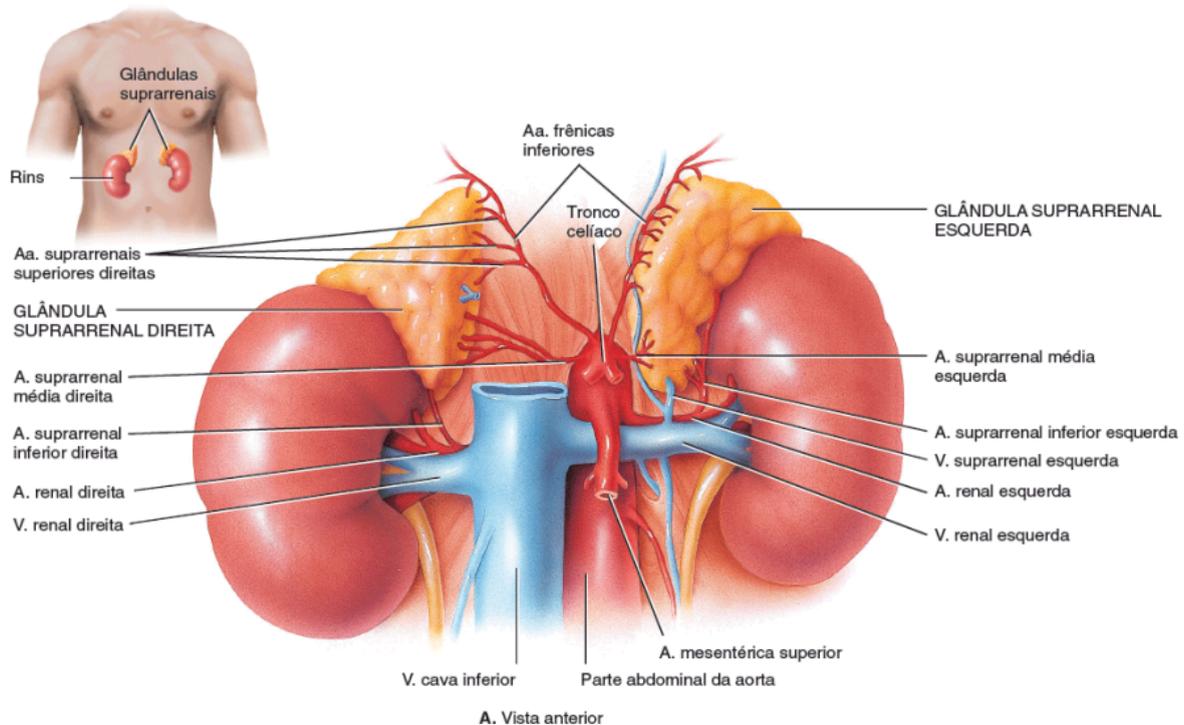
1. Descrever a fisiologia e síntese dos hormônios adrenais (repercussões metabólicas, hemostase)

As duas glândulas suprarrenais, cada uma localizada em cima de cada rim no espaço retroperitoneal, apresentam formato de pirâmide achatada. No adulto, cada glândula suprarrenal tem de 3 a 5 cm de altura, 2 a 3 cm de largura, um pouco menos de 1 cm de espessura, massa variando de 3,5 a 5 g e apenas metade do seu tamanho ao nascimento.

As glândulas suprarrenais se diferenciam em duas regiões distintas de ponto de vista estrutural e funcional: um córtex da glândula suprarrenal grande, periféricamente localizado, que compreende 80 a 90% da glândula, e uma pequena medula da glândula supra renal, localizada centralmente.

Uma cápsula de tecido conjuntivo reveste a glândula. As glândulas supra renais, assim como a glândula tireoide, são altamente vascularizadas.

O córtex da glândula supra renal produz hormônios esteróides essenciais à vida. A medula da glândula supra renal produz três hormônios catecolaminas → norepinefrina, epinefrina e uma pequena quantidade de dopamina.



Córtex

O córtex da glândula supra renal é subdividido em três zonas, e cada uma delas secreta hormônios diferentes.

A zona mais externa, imediatamente profunda à cápsula de tecido conjuntivo, é a zona glomerulosa. Suas células, densamente acondicionadas e distribuídas em grupos esféricos e colunas arqueadas, secretam hormônios chamados de mineralocorticóides, pois afetam a homeostasia mineral.

A zona do meio ou zona fasciculada é a mais larga das três zonas e consiste em células distribuídas em colunas longas e retas. As células da zona fasciculada secretam principalmente glicocorticóides, em especial cortisol, assim chamados por afetarem a homeostasia da glicose.

As células da zona mais interna, a zona reticular, são distribuídas em cordões ramificados. Elas sintetizam pequenas quantidades de androgênios fracos, que são hormônios esteróides que exercem efeitos masculinizantes.

Medula

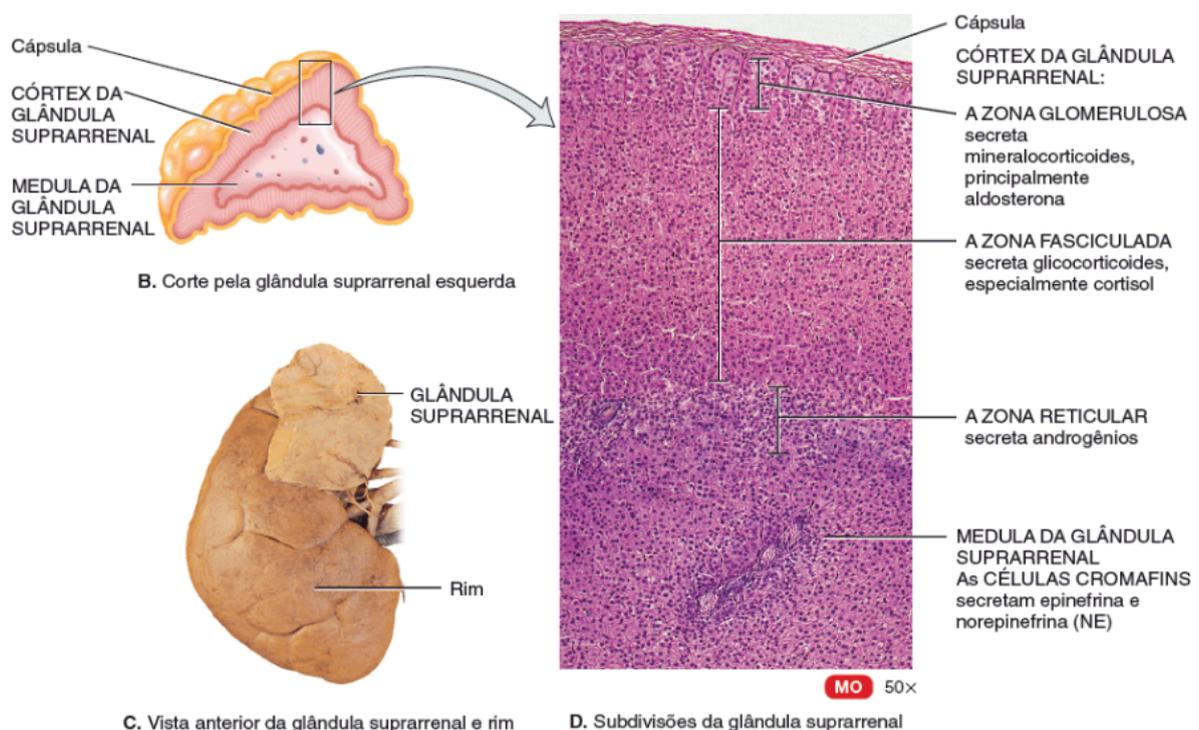
A região interna da glândula supra renal, a medula da glândula supra renal, consiste em um gânglio simpático da divisão autônoma do sistema nervoso (SNA) modificado. Essa área se

desenvolve a partir do mesmo tecido embrionário de todos os outros gânglios simpáticos, porém suas células, que não possuem axônios, formam grupos em torno de grandes vasos sanguíneos. Em vez de liberar um neurotransmissor, as células da medula da glândula supra renal secretam hormônios.

As células produtoras de hormônio, chamadas de células cromafins, são inervadas por neurônios pré- ganglionares simpáticos do SNA. Uma vez que o SNA exerce controle direto sobre as células cromafins, a liberação de hormônio pode ocorrer com muita rapidez.

Os dois principais hormônios sintetizados pela medula supra renal são a epinefrina e a norepinefrina, também chamadas de adrenalina e noradrenalina, respectivamente.

As células cromafins da medula da glândula supra renal secretam quantidades desiguais desses hormônios – cerca de 80% de epinefrina e 20% de norepinefrina. Os hormônios da medula da glândula suprarrenal intensificam respostas simpáticas que ocorrem em outras partes do corpo.



Mineralocorticóides

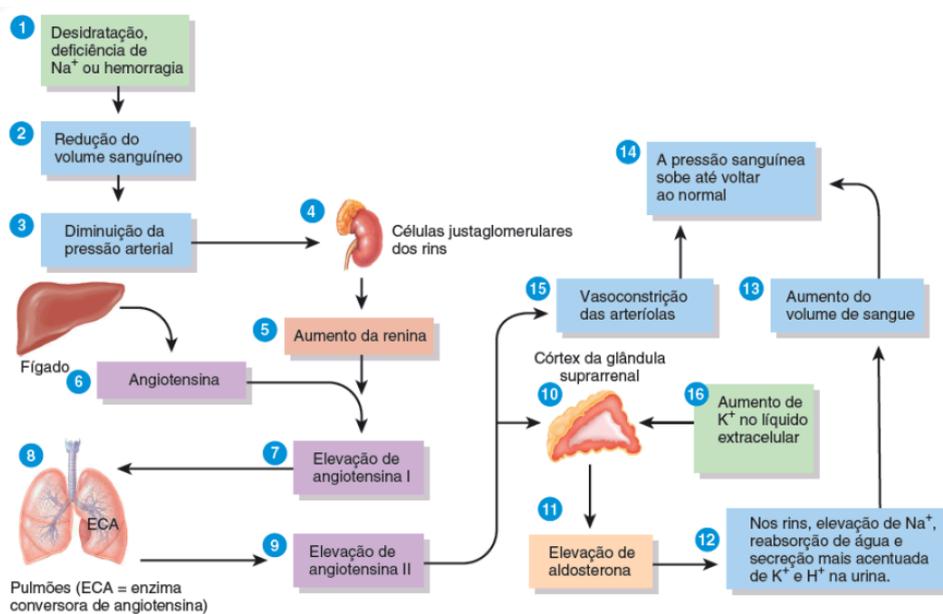
A aldosterona é o principal mineralocorticoide; regula a homeostasia de dois íons minerais – íons sódio (Na^+) e potássio (K^+) – e ajuda a ajustar a pressão arterial e o volume de sangue. A aldosterona também promove a excreção de H^+ na urina; essa remoção de ácidos do corpo pode ajudar a evitar a acidose (pH abaixo de 7,35).

Controle da secreção de aldosterona

A via renina angiotensina aldosterona (RAA) controla a secreção de aldosterona:

1) Desidratação, deficiência de Na^+ e hemorragia são estímulos que iniciam a via da renina angiotensina aldosterona.

- 2) Essas condições promovem a diminuição do volume sanguíneo.
- 3) O volume sanguíneo reduzido promove a queda da pressão arterial.
- 4) A pressão arterial mais baixa estimula certas células renais, chamadas de células justaglomerulares, a secretar a enzima renina.
- 5) O nível de renina no sangue sobe.
- 6) A renina converte a angiotensina, uma proteína plasmática produzida pelo fígado, em angiotensina I.
- 7) Sangue contendo níveis mais altos de angiotensina I circula pelo corpo.
- 8) Conforme o sangue flui pelos capilares, sobretudo dos pulmões, a enzima conversora de angiotensina (ECA) converte angiotensina I no hormônio angiotensina II.
- 9) O nível sanguíneo de angiotensina II sobe.
- 10) A angiotensina II estimula o córtex da glândula supra renal a secretar aldosterona.
- 11) Sangue contendo níveis mais elevados de aldosterona circula para os rins.
- 12) Nos rins, a aldosterona aumenta a reabsorção de Na^+ , que, por sua vez, promove a reabsorção de água por osmose. Em consequência disso, perde-se menos água na urina. A aldosterona também estimula os rins a intensificarem a secreção de K^+ e H^+ na urina.
- 13) Com a reabsorção mais intensa de água pelos rins, o volume de sangue aumenta.
- 14) Na medida em que o volume de sangue aumenta, a pressão arterial se eleva ao normal.
- 15) A angiotensina II também estimula a contração da musculatura lisa das paredes das arteríolas. A constrição resultante das arteríolas aumenta a pressão sanguínea e, desse modo, ajuda a elevar a pressão de volta ao normal.
- 16) Além da angiotensina II, um segundo fator que estimula a secreção de aldosterona é uma concentração maior de K^+ no sangue (ou líquido intersticial). A diminuição no nível sanguíneo de K^+ produz o efeito oposto.



Glicocorticóides

Os glicocorticóides, que regulam o metabolismo e a resistência ao estresse, são o cortisol, a corticosterona e a cortisona. Desses três hormônios secretados pela zona fasciculada, o cortisol é o mais abundante, responsável por cerca de 95% da atividade glicocorticóide.

Os glicocorticóides exercem os seguintes efeitos:

Degradação de proteína → Os glicocorticóides intensificam a taxa de degradação de proteína, principalmente nas fibras musculares e, dessa forma, aumentam a liberação de aminoácidos na corrente sanguínea. Os aminoácidos podem ser usados pelas células corporais na síntese de novas proteínas ou na produção de ATP.

Formação de glicose → Ao serem estimulados pelos glicocorticóides, os hepatócitos convertem determinados aminoácidos ou ácido láctico em glicose, que será usada por neurônios e outras células para produzir ATP. Tal conversão, de uma substância que não seja o glicogênio ou outro monossacarídeo em glicose, é chamada de gliconeogênese.

Lipólise → Os glicocorticóides estimulam a lipólise, degradação dos triglicerídeos e liberação de ácidos graxos do tecido adiposo para o sangue.

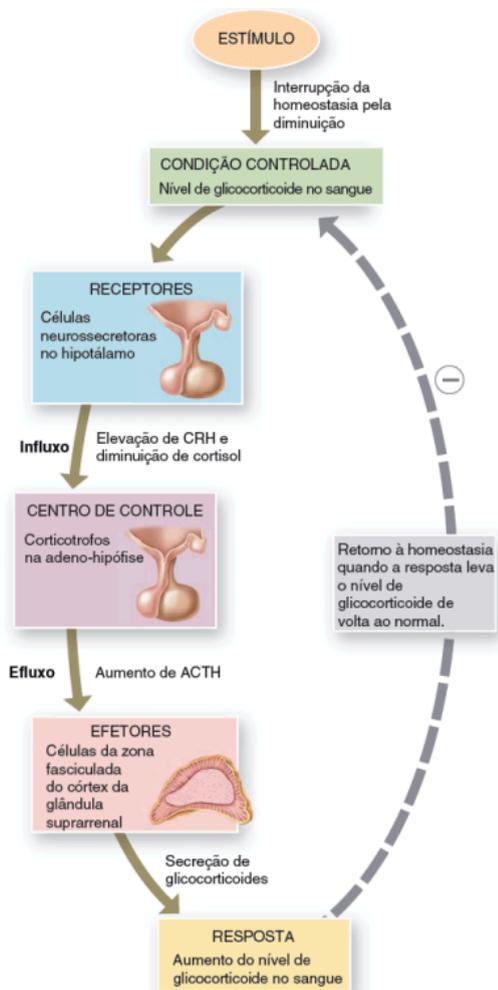
Resistência ao estresse → Os glicocorticóides trabalham de muitas maneiras para promover a resistência ao estresse. A glicose extra fornecida pelos hepatócitos oferece aos tecidos uma pronta fonte de ATP para combater inúmeros estresses, inclusive exercício, jejum, medo, temperaturas extremas, altitudes elevadas, sangramento, infecção, cirurgia, traumatismo e doenças. Uma vez que tornam os vasos sanguíneos mais sensíveis a outros hormônios que causam vasoconstrição, os glicocorticóides elevam a pressão sanguínea. Esse efeito é vantajoso nos casos de perda significativa de sangue, que faz com que a pressão arterial caia.

Efeitos anti inflamatórios → Os glicocorticóides inibem a participação dos leucócitos nas respostas inflamatórias. Infelizmente, os glicocorticóides também atrasam o reparo tecidual; em consequência disso, retardam a cicatrização de feridas. Embora em doses elevadas possam ocasionar transtornos mentais graves, os glicocorticóides são muito úteis no tratamento de condições inflamatórias crônicas como artrite reumatoide.

Depressão das respostas imunes → Doses elevadas de glicocorticóides suprimem as respostas imunes. Por esse motivo, os glicocorticóides são prescritos para receptores de órgãos transplantados com objetivo de retardar a rejeição tecidual promovida pelo sistema imune.

Controle da secreção de glicocorticoide

O controle da secreção de glicocorticoide ocorre por meio de um sistema de feedback negativo típico. Níveis sanguíneos baixos de glicocorticóides, principalmente cortisol, estimulam as células neurosecretoras no hipotálamo a secretar hormônio liberador da corticotrofina (CRH). O CRH (junto com a baixa concentração de cortisol) promove a liberação de ACTH da adenohipófise. O ACTH flui no sangue para o córtex da glândula supra renal onde estimula a secreção de glicocorticoide (em grau muito menor, o ACTH também estimula a secreção de aldosterona). A discussão sobre estresse ao final do capítulo aborda como o hipotálamo também aumenta a liberação de CRH em resposta a inúmeros estresses físicos e emocionais.



Androgênios

Tanto em homens quanto em mulheres, o córtex da glândula suprarrenal secreta pequenas quantidades de androgênios fracos. O principal androgênio secretado pela glândula suprarrenal é a dehidroepiandrosterona (DHEA). Nos homens, depois da puberdade, o andrógeno testosterona também é liberado, e em quantidade muito maior, pelos testículos.

Dessa forma, a quantidade de androgênios secretada pela glândula suprarrenal masculina é normalmente tão baixa que seus efeitos são insignificantes. Nas mulheres, no entanto, os androgênios supra renais desempenham funções importantes.

Eles promovem a libido (desejo sexual) e são convertidos em estrogênios (esteróides sexuais feminilizantes) por outros tecidos corporais. Após a menopausa, quando a secreção ovariana de estrogênios cessa, todos os estrógenos femininos são provenientes da conversão dos androgênios suprarrenais.

Os androgênios supra renais também estimulam o crescimento de pelos axilares e púbicos nos meninos e nas meninas e contribuem para o estirão de crescimento pré puberal. Embora o controle da secreção suprarrenal de androgênio não seja totalmente compreendido, o principal hormônio que estimula sua secreção é o ACTH.

Controle da secreção de epinefrina e norepinefrina

Em situações de estresse e durante a prática de exercícios, impulsos provenientes do hipotálamo acionam os neurônios pré- ganglionares simpáticos que, por sua vez, estimulam as células cromafins a secretar epinefrina e norepinefrina. Esses dois hormônios intensificam a resposta de luta ou fuga.

Ao aumentar a frequência e a força de contração cardíacas, a epinefrina e a norepinefrina elevam o débito cardíaco e a pressão arterial. Além disso, aumentam o fluxo de sangue para o coração, o fígado, os músculos esqueléticos e o tecido adiposo; dilatam as vias respiratórias para os pulmões e elevam os níveis sanguíneos de glicose e ácidos graxos.

TABELA 18.8 Resumo dos hormônios das glândulas suprarrenais.

HORMÔNIO E FONTE	CONTROLE DA SECREÇÃO	PRINCIPAIS AÇÕES
<p>HORMÔNIOS DO CÓRTEX DA GLÂNDULA SUPRARRENAL</p> <p>Mineralocorticoides (principalmente aldosterona) das células da zona glomerulosa</p> <p>Glicocorticoides (sobretudo cortisol) das células da zona fasciculada</p>	<p>Níveis elevados de K^+ e angiotensina II estimulam a secreção</p> <p>O ACTH estimula a liberação; o hormônio liberador da corticotrofina (CRH) promove a secreção de ACTH em resposta ao estresse e baixos níveis sanguíneos de glicocorticoides</p>	<p>Elevam os níveis sanguíneos de Na^+ e água; diminuem o nível sanguíneo de K^+</p> <p>Aumentam a degradação de proteína (exceto no fígado), estimulam a gliconeogênese e a lipólise, promovem resistência ao estresse, amenizam a inflamação e deprimem as respostas imunes</p>
<p>Androgênios (principalmente desidroepiandrosterona, ou DHEA) das células da zona reticular</p>	<p>O ACTH estimula a secreção</p>	<p>Auxiliam no crescimento precoce de pelos axilares e pubianos em ambos os sexos; nas mulheres contribuem para a libido e são fonte de estrogênios depois da menopausa</p>
<p>HORMÔNIOS DA MEDULA DA GLÂNDULA SUPRARRENAL</p> <p>Epinefrina e norepinefrina das células cromafins</p>	<p>Neurônios pré-ganglionares simpáticos liberam acetilcolina que estimula a secreção</p>	<p>Intensificam os efeitos da parte simpática da divisão autônoma do sistema nervoso (SNA) durante o estresse</p>



Fonte: Tortora

2. Caracterizar Feocromocitoma

Definição de Feocromocitoma

A glândula adrenal é dividida anatomicamente em córtex e medula. O córtex da adrenal apresenta três camadas distintas. A **zona glomerulosa** é constituída por uma camada de células localizadas imediatamente abaixo da cápsula que envolve a adrenal.

Essas células são capazes de secretar quantidade significativa de aldosterona. A **zona fasciculada** é a camada do meio e a mais larga. Ela secreta os glicocorticoides cortisol e corticosterona principalmente.

A camada mais profunda é a **zona reticular**, responsável pela secreção dos androgênios adrenais DHEA e androstenediona. Já a medula adrenal produz catecolaminas a partir da atividade das células cromafins.

Feocromocitomas são tumores de células cromafins da medula adrenal que produzem, armazenam, metabolizam e secretam catecolaminas. É importante destacar que existem outros sítios, além da adrenal, que possuem células cromafins, como os gânglios simpáticos extrarrenais e os gânglios parassimpáticos.

Nesses locais podem surgir tumores semelhantes aos feocromocitomas: os paragangliomas. Esses tumores também são secretores de catecolaminas e geralmente tem origem cervical e abdominal.

Epidemiologia e etiologia do Feocromocitoma

O feocromocitoma ocorre em qualquer idade, com um pico de incidência entre a quarta e quinta década de vida, sendo raros após os 60 anos de idade. Apresentam-se com igual frequência em ambos os sexos e apenas 10% dos casos se manifestam na infância. Estima-se que o feocromocitoma ocorra em 2 a 8 pessoas por milhão por ano, com cerca de 0,1% dos pacientes hipertensos possuindo esse tumor.

Os feocromocitomas e os paragangliomas são tumores bem vascularizados que se originam de células derivadas dos paragânglios simpáticos, como medula suprarrenal, por exemplo, ou parassimpáticos, como glomo carótico, glomo vagal, por exemplo.

A etiologia dos feocromocitomas e dos paragangliomas esporádicos permanece desconhecida, porém, cerca de 25% dos pacientes apresentam uma condição hereditária, incluindo mutações de linhagem germinativa nos genes RET, VHL, NF1, SDHC, SDHD ou SDHAF2.

Fisiopatologia do feocromocitoma

A adrenal normal produz muito mais epinefrina (adrenalina) do que norepinefrina (noradrenalina). Os feocromocitomas podem produzir ambas catecolaminas, mas costumam

produzir mais norepinefrina, que age nos receptores alfa-1-adrenérgicos com maior afinidade do que nos receptores beta-2-adrenérgicos.

Já os paragangliomas só produzem norepinefrina. Essas catecolaminas são metabolizadas ainda no interior do tumor, na maioria das vezes, o que leva a formação das metanefrinas, metabólitos inativos das catecolaminas.

Vale lembrar que as catecolaminas produzidas por esses tumores agem como agonistas nos receptores adrenérgicos alfa-1, beta-1 e beta-2 distribuídos pelo corpo.

- Os **receptores alfa-1**, presentes principalmente na musculatura lisa dos vasos sanguíneos, promovem a vasoconstrição (aumento da resistência periférica – RP) e o aumento da pressão arterial diastólica (PD).
- Os **receptores beta-1**, presentes principalmente no coração, promovem o aumento da frequência cardíaca (cronotropismo) e maior contratilidade miocárdica (inotropismo), além de liberação de renina. O resultado disso é o aumento do débito cardíaco e da pressão arterial sistólica (PS).
- Os **receptores beta-2**, presentes principalmente na musculatura esquelética, promovem vasodilatação (diminuição da RP), que reflete menor pressão arterial diastólica (PD). Além disso, também são responsáveis por broncodilatação, glicogenólise e liberação de norepinefrina.

A epinefrina tem maior afinidade pelos receptores beta-2, enquanto a norepinefrina tem maior afinidade pelos receptores beta-1. Em altas concentrações, no entanto, a epinefrina exerce maior efeito sobre os receptores alfa-1, pois esses receptores são mais prevalentes e tem distribuição difusa pelo organismo.

Os tumores produtores de epinefrina caracteristicamente podem cursar com hipotensão, uma vez que o agonismo sobre os receptores beta-2 for maior que o agonismo sobre os receptores alfa-1. Por outro lado, os tumores produtores de norepinefrina cursam mais com hipertensão, pois costuma agir mais sobre os receptores alfa-1 do que sobre os receptores beta-2.

Os paragangliomas secretam, na sua maioria, apenas norepinefrina, pois os gânglios simpáticos não têm a enzima *fenil-etanolamina-N-metil-transferase* (PNMT), que converte norepinefrina em epinefrina. Portanto, se o tumor secretar epinefrina quase sempre ele será de localização adrenal (será um feocromocitoma).

Nos tumores, uma enzima denominada *catecol-orto-metiltransferase* (COMT) converte a epinefrina em metanefrinas e norepinefrina em normetanefrina. Já nos glânglios do sistema nervoso autônomo (SNA), esse processo é catalisado pela enzima *monoamina oxidase* (MAO). Os metabólitos metanefrina e normetanefrina são inativos.

Quadro clínico do Feocromocitoma

A sintomatologia dos pacientes com feocromocitoma é muito variável, sendo a hipertensão arterial a manifestação clínica mais frequente da doença, presente em até 90% dos casos. Os paroxismos (ataques ou crises) são o achado mais típico da doença. Eles ocorrem em

decorrência da liberação de catecolaminas pelo tumor e subsequente estimulação dos receptores adrenérgicos.

É importante ressaltar que aproximadamente 10% dos pacientes com feocromocitoma são assintomáticos, principalmente aqueles com doença familiar ou tumores císticos grandes (>50g). Quando os tumores são grandes suas catecolaminas produzidas são metabolizadas dentro do próprio tumor e pouca ou nenhuma catecolamina livre é liberada para a circulação.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Cefaleia •Palpitações •Sudorese •Palidez •Náuseas •Flushing •Perda ponderal •Fadiga
- Ansiedade, pânico •Hipertensão arterial sustentada •Hipertensão arterial paroxística
- Hipotensão ortostática •Hiperglicemia.

Crise catecolamínica (paroxismos)
<ul style="list-style-type: none">- Triade clássica: cefaleia intensa, palpitações, sudorese- Podem estar associados a: elevação da pressão arterial, tremor, palidez, dor torácica ou abdominal, rubor facial- Fatores precipitantes:<ul style="list-style-type: none">■ Compressão tumoral: exercício ou esforço físico, pressão no abdome, palpação do tumor, o ato de curvar-se para a frente■ Aumento da secreção ou ação de catecolaminas: tabagismo, medicamentos (betabloqueador, glicocorticoide, metoprolol, antidepressivos tricíclicos, opióides, anestésicos, contraste radiológico).

EXAMES COMPLEMENTARES

Exames laboratoriais:

- Dosagem de metanefrinas livres plasmáticas
- Dosagem de metanefrinas urinárias
- Dosagem de cromogranina A (importante para o seguimento da doença)
- Testes supressivos (teste da clonidina ou do glucagon): quando as dosagens basais não possibilitarem definição diagnóstica

Exames de imagem:

- Para avaliação tumoral, invasão local, metástase: A Tomografia computadorizada (TC) ou Ressonância magnética (RM)
- Se necessário para avaliação funcional de tumores não detectados na TC ou na RM: PET-TC ou cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG).

Quando pensar em feocromocitoma?

- Pacientes com manifestações clínicas típicas (crises catecolamínicas)
- Pacientes com história familiar de feocromocitoma ou carcinoma medular de tireoide
- Pacientes com hipertensão arterial resistente
- Pacientes com incidentaloma adrenal.

TRATAMENTO

Tratamento medicamentoso

• Nitroprussiato de sódio venoso, nifedipino sublingual. Tratamento cirúrgico

• Cirurgia de escolha: no pré-operatório, a fim de prevenir as crises catecolamínicas e garantir o controle da pressão arterial, prescrever alfabloqueador (prazosina, doxazosina) primeiro, seguido de betabloqueador (propranolol). Sem alfabloqueio antes do betabloqueador, há risco de perda do efeito vasodilatador dos receptores beta com risco de agravamento da hipertensão arterial (por aumento do efeito vasoconstritor alfa-adrenérgico). Hidratação vigorosa para expansão volêmica.

3. Caracterizar Hiperaldosteronismo primário

Em 1956, Conn descreveu uma síndrome caracterizada por um estado de hiperaldosteronismo decorrente da produção hormonal de um adenoma adrenal. Desde então, esse epônimo é utilizado para se referir aos estados de hiperaldosteronismo primário (HAP).

A renina converte o angiotensinogênio, uma pró-enzima sintetizada no fígado, em angiotensina I, que, por sua vez, é convertida em angiotensina II nos pulmões, por meio da ação da enzima de conversão da angiotensina (ECA). A angiotensina II é um estimulador da secreção de aldosterona e um potente vasopressor.

A **aldosterona** é um mineralocorticoide produzido na zona glomerulosa do córtex adrenal por estímulo da angiotensina II, potássio e ACTH (em menor grau). Sua função primordial é induzir a reabsorção de sódio e água em troca da excreção de potássio no túbulo distal.

O HAP é a produção autônoma de aldosterona pela glândula adrenal (independentemente da atividade da renina) e pode ser encontrado em 10 a 20% dos pacientes com hipertensão resistente. As causas mais comuns de HAP são as seguintes:

- Adenomas produtores de aldosterona;
- Hiperplasia adrenal bilateral (hiperaldoesteronismo idiopático bilateral) - 60 a 70%
- Hiperplasia adrenal unilateral;
- Hiperaldosteronismo familiar tipos I a IV;
- Carcinomas adrenocorticais puros que produzem aldosterona;
- Tumores ectópicos produtores de aldosterona.

O hiperaldosteronismo secundário, por sua vez, decorre do aumento da produção de renina, seja para compensar um estado de hipovolemia (absoluta ou relativa) ou como resposta a situações de hipoperfusão renal. As causas mais comuns são:

- Síndromes edemigênicas (por exemplo, insuficiência cardíaca e síndrome nefrótica);

- Hipertensão renovascular;
- Tumores produtores de renina;
- Gravidez.

A produção excessiva de aldosterona sempre será executada pela adrenal ou por um tecido ectópico que “faça as vezes de adrenal”.

Ocorre que, no hiperaldosteronismo secundário, a origem do distúrbio se encontra fora da glândula adrenal.

No HAP, o tecido adrenal dá as ordens; no hiperaldosteronismo secundário, o tecido adrenal segue ordens.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A aldosterona aumenta o número de canais de sódio abertos na membrana luminal das células principais do túbulo coletor cortical, levando a um aumento da reabsorção de sódio, o que resultará em hipertensão. A perda subsequente de sódio catiônico torna o lúmen eletronegativo, criando um gradiente elétrico que favorece a perda urinária de potássio. Portanto, deve-se suspeitar de HAP na presença de hipertensão resistente ou hipertensão com incidentaloma adrenal. **Hipernatremia e a hipocalemia nem sempre estão presentes, mas reforçam a suspeita diagnóstica.**

Por fim, a hipocalemia pode predispor o indivíduo a evoluir com alcalose metabólica, por meio dos seguintes eventos fisiológicos:

- Para compensar a perda renal de potássio, o potássio intracelular vai para o ambiente extracelular;
- Para que a eletroneutralidade seja mantida, íons H⁺ adentram a célula, tornando o ambiente intracelular ácido e aumentando a concentração extracelular de bicarbonato; e
- O estado de acidose intracelular faz com que as células tubulares renais secretem H⁺. Dessa forma, a relação bicarbonato / H⁺ fica ainda maior.

DIAGNÓSTICO

Segundo a última diretriz da Endocrine Society e as recomendações do UpToDate, devemos investigar a possibilidade de HAP nos seguintes casos:

- Hipertensão e hipocalemia espontânea ou induzida por baixas doses de diuréticos;
- Pressão arterial sistólica (PAS) > 150 mmHg ou pressão arterial diastólica (PAD) > 100 mmHg em três aferições realizadas em dias diferentes;
- Hipertensão resistente a medicamentos. Ou seja, PA > 140/90 mmHg a despeito do uso de três medicamentos (desde que um deles seja diurético);
- Hipertensão com incidentaloma adrenal;
- Hipertensão com síndrome da apneia obstrutiva do sono;
- Hipertensão e uma história familiar de hipertensão precoce ou acidente cerebrovascular em jovens (< 40 anos);
- Todos os parentes de primeiro grau hipertensos de pacientes com HAP; e
- Hipertensão e fibrilação atrial.

Laboratorialmente, o HAP caracteriza-se por níveis aumentados de aldosterona na vigência de hiporreninemia.

Portanto, a avaliação inicial de um paciente com suspeita de HAP deve ser realizada com a medida da aldosterona e da renina em uma amostra de sangue obtida pela manhã, com o paciente sentado. A renina pode ser aferida de duas formas diferentes:

- Atividade enzimática da renina plasmática (ARP); e
- Concentração de renina plasmática (CRP).

A avaliação laboratorial sugere HAP na vigência de uma ARP suprimida (<1 ng/mL/hora), ou CRP abaixo do limite inferior da normalidade, associada a uma concentração plasmática de aldosterona ≥ 10 ng/dL.

A relação aldosterona/APR costuma ser $> 20 - 30$, traduzindo o fato de que se trata de uma produção autônoma de aldosterona, ou seja, uma produção de aldosterona independente do estímulo da renina.

Se a relação aldosterona/APR for sugestiva de HAP, o passo subsequente é a realização de algum teste funcional confirmatório, como:

- Teste da sobrecarga oral de sódio;
- Teste da infusão de solução salina;
- Teste de supressão com fludrocortisona; e
- Teste com captopril.

Os testes confirmatórios baseiam-se na premissa de ofertar um componente que sabidamente suprime a produção de aldosterona. Como a produção autônoma não tem comportamento fisiológico, a secreção de aldosterona não será suprimida de maneira adequada durante o teste empregado. Entretanto, se o paciente preencher os três requisitos a seguir, o teste confirmatório é dispensável:

- Hipocalemia espontânea;
- ARP ou CPR indetectáveis; e
- Aldosterona ≥ 20 ng/dL.

Se o teste confirmatório for positivo ou dispensável, o passo seguinte é a solicitação de TC de adrenais, uma vez que as duas principais etiologias do HAP são a hiperplasia adrenal e os adenomas adrenais.

O cateterismo de artérias adrenais para a dosagem da aldosterona pode ser feito para distinguirmos se o hiperaldosteronismo é decorrente de hipersecreção unilateral ou bilateral e está especialmente indicado em três situações:

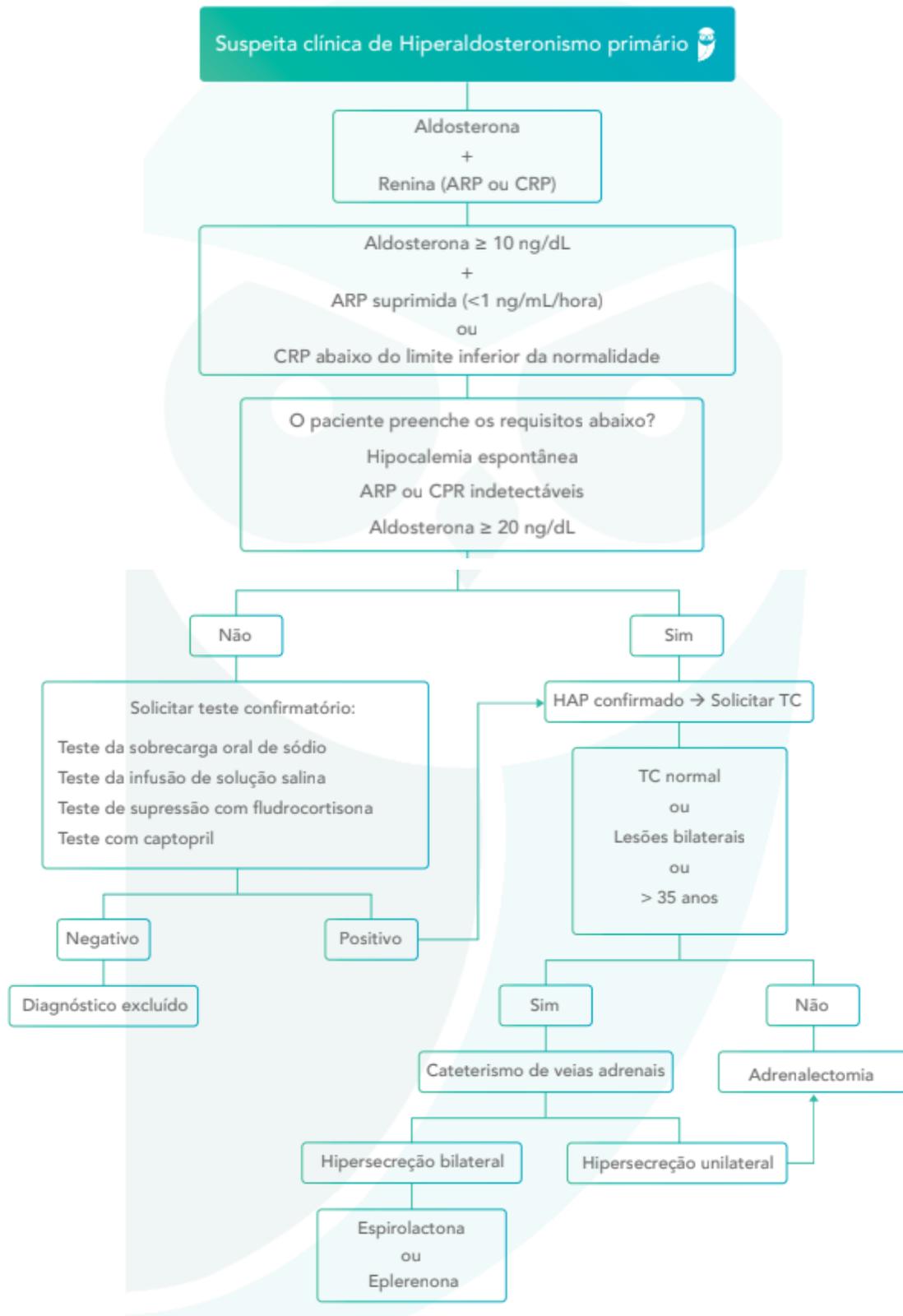
- Quando a TC é normal, ou seja, não evidencia nodulações, massas ou hiperplasias;
- Quando a TC mostra alterações bilaterais;
- Quando a TC mostra alterações unilaterais em paciente maior de 35 anos.

Acima dos 35 anos, a prevalência de lesões adrenais não funcionantes é maior. Portanto, há mais chances de uma lesão, mesmo unilateral, corresponder a achado inocente.

Uma vez que definimos se a origem do HAP é unilateral ou bilateral, temos que tomar a conduta terapêutica mais adequada para cada caso.

TRATAMENTO

Tratando-se de um HAP decorrente de doença unilateral, o tratamento indicado é a adrenalectomia. Por outro lado, caso se trate de doença bilateral, recomenda-se o tratamento medicamentoso com algum antagonista do receptor mineralocorticoide (espironolactona ou eplerenona), afinal deixar o paciente sem as duas adrenais seria mais deletério.



4. Caracterizar Insuficiência Adrenal (Addison)

A insuficiência suprarrenal (IS) ou hipoadosteronismo resulta da deficiência de hormônios produzidos pelas suprarrenais.

A IS primária, ou doença de Addison (DA), corresponde à doença do córtex suprarrenal, levando à deficiência de cortisol, de aldosterona e de androgênios.

A IS secundária ocorre pela deficiência de hormônio adrenocorticotrófico (corticotrofina, ou ACTH, do inglês adrenocorticotropic hormone), a qual pode ocorrer por comprometimento hipofisário ou hipotalâmico, com redução da secreção do hormônio liberador da corticotrofina (CRH, do inglês corticotropin-releasing hormone), levando à deficiência de glicocorticoides (GCs) (cortisol).

Insuficiência Adrenal Secundária

1 - Supressão do eixo hipotálamo-hipofisário (uso de glicocorticoides exógenos).

2 - Hipopituitarismo

- Congênito.
- Adquirido (síndrome de Sheehan, tumores hipofisários e hipotalâmicos, apoplexia hipofisária)

ADDISON

EPIDEMIOLOGIA

A DA é uma condição rara, com prevalência de 4 a 11 casos por 100.000 e incidência de 0,8 casos por 100.000 habitantes, com pico de incidência na quarta década de vida, sendo as mulheres mais frequentemente afetadas do que os homens. A prevalência da IS secundária é de 15 a 28 casos por 100.000, com pico na sexta década de vida.

QUADRO CLÍNICO

NA insuficiência suprarrenal pode se apresentar de maneira insidiosa com sintomas inespecíficos. Um alto índice de suspeita é necessário para o diagnóstico. Cerca de metade dos pacientes pode se apresentar com crises suprarrenais agudas.

A hiperpigmentação da pele e membranas mucosas é um sinal fundamental de insuficiência suprarrenal: mais proeminente nas pregas palmares, mucosa bucal, pontos de pressão (cotovelos, joelhos, nós dos dedos), mucosa perianal e ao redor das aréolas dos mamilos

Hipotensão, tontura postural

Fraqueza generalizada, fadiga crônica, mal-estar, anorexia.

Amenorreia e perda de pelos axilares em mulheres.

ETIOLOGIA

Destrução autoimune das glândulas suprarrenais (80% dos casos).

Tuberculose (TB) (7%-20% dos casos).

Destrução carcinomatosa das glândulas suprarrenais, linfoma.

Hemorragia suprarrenal (anticoagulantes, trauma, coagulopatias, gravidez, sepse).

Infarto suprarrenal (síndrome antifosfolípídica, arterite, trombose).

AIDS (insuficiência suprarrenal desenvolve-se em 30% dos pacientes com AIDS, geralmente citomegalovírus [CMV] adrenalite). *

Causas genéticas: síndromes poliglandulares autoimunes (APS) tipos 1 e 2, adrenoleucodistrofia ligada ao X, hiperplasia suprarrenal congênita.*

Outras: sarcoidose, amiloidose, hemocromatose, granulomatose de Wegener, infecções pós-operatórias, fúngicas (candidíase, histoplasmosse).

QUADRO CLÍNICO

- A insuficiência suprarrenal pode se apresentar de maneira insidiosa com sintomas inespecíficos. Um alto índice de suspeita é necessário para o diagnóstico. Cerca de metade dos pacientes pode se apresentar com crises supra renais agudas.

- A hiperpigmentação da pele e membranas mucosas é um sinal fundamental de insuficiência suprarrenal: mais proeminente nas pregas palmares, mucosa bucal, pontos de pressão (cotovelos, joelhos, nós dos dedos), mucosa perianal e ao redor das aréolas dos mamilos.

- Hipotensão, tontura postural.

- Fraqueza generalizada, fadiga crônica, mal-estar, anorexia.

- Amenorreia e perda de pelos axilares em mulheres.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sepse, choque hipovolêmico, abdome agudo, hipertireoidismo apático em idosos, miopatias, malignidade gastrointestinal, depressão maior, anorexia nervosa, hemocromatose, nefrite com perda de sal, infecção crônica.

DIAGNÓSTICO

Um cortisol sérico pela manhã (às 8 horas) <3 mcg/dL (82,8 nmol/L) é compatível com deficiência de cortisol.

Se o quadro clínico for altamente sugestivo de insuficiência adrenocortical, o diagnóstico pode ser confirmado pelo teste rápido de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH):

Administre 250 mcg ACTH (Sinacten, tetracosatrin) IV rápida com seringa (push) e mensure os níveis de cortisol em 0, 30 e 60 minutos.

Um aumento no nível do cortisol sérico até a concentração de pico >500 nmol/L (18 mcg/dL) indica uma resposta normal. O nível de cortisol <18 mcg/dL em 30 ou 60 minutos é sugestivo de insuficiência suprarrenal.

Mensure o ACTH plasmático. Um alto nível de ACTH (>200 pg/mL [44 pmol/L]) confirma insuficiência suprarrenal primária.

* A insuficiência de corticosteroide relacionada à doença crítica (p.ex., em sepse) é mais bem estabelecida com um teste de estimulação de 1mcg de ACTH em que os níveis de cortisol são mensurados na linha basal e 30 minutos após a administração de ACTH. Um nível de <25 mcg/dL (690 nmol/L) ou um incremento acima da linha basal de <9 mcg (250 nmol/L) representa uma resposta suprarrenal inadequada.

A insuficiência adrenocortical secundária (causada por disfunção da hipófise) pode ser distinguida da insuficiência suprarrenal primária pelo seguinte:

Nível normal ou baixo do ACTH plasmático após ACTH rápido.

Ausência de hiperpigmentação.

Nenhum comprometimento significativo de secreção de aldosterona (porque a secreção de aldosterona está sob o controle do sistema renina-angiotensina).

Evidência adicional de hipopituitarismo (p.ex., hipogonadismo, hipotireoidismo).

OUTRAS ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

Hiponatremia, hipercalemia.

Diminuição da glicose.

Aumento da relação ureia/creatinina (azotemia pré-renal).

Leve anemia normocítica, normocrômica, neutropenia, linfocitose, eosinofilia (significativa desidratação pode mascarar hiponatremia e anemia), hipercalemia, acidose metabólica.

Um nível de cortisol matinal >500 mmol/L (18 mcg/dL) geralmente exclui o diagnóstico, enquanto um nível <165 mmol/L (6 mcg/dL) é sugestivo de doença de Addison, e <3 mcg/dL requer avaliação adicional. (avaliar ACTH)

Testes úteis para avaliação da causa de insuficiência suprarrenal são: PPD (descarta tuberculose – TB), anticorpos de córtex suprarrenal e anticorpos 21-hidroxilase (descartam doença de Addison autoimune), ácidos graxos de cadeia muito longa no plasma (descartam adrenoleucodistrofia).

EXAMES DE IMAGEM

Imagens não são necessárias para o diagnóstico, mas podem ajudar a identificar causas potenciais.

Tomografia computadorizada (TC) abdominal: glândulas suprarrenais pequenas geralmente indicam atrofia idiopática ou TB de longa duração, enquanto glândulas aumentadas são sugestivas de TB inicial ou doenças potencialmente tratáveis.

Radiografia do tórax pode revelar um coração pequeno.

Radiografia abdominal: calcificações suprarrenal podem ser notadas se a insuficiência adrenocortical for secundária a TB ou infecção fúngica.

5. Caracterizar Hiperplasia Adrenal Congênita

DEFINIÇÃO

É uma doença de origem genética (autossômica recessiva) em que há deficiência enzimática na suprarrenal (principalmente 21-hidroxilase (CYP21A2)), fazendo com que haja deficiência na formação de cortisol (e aldosterona na maioria das vezes). Como consequência há perda do feedback negativo sobre a hipófise, aumentando a secreção do ACTH, hiperestimulando a suprarrenal que acaba produzindo excessivamente androgênios, uma vez que a síntese desse produto não é prejudicada pela deficiência enzimática específica.

EPIDEMIOLOGIA

De forma geral, a incidência varia bastante de acordo com a população, com uma média de 1 caso a cada 20.000 nascidos vivos.

ETIOLOGIA

Decorre da deficiência enzimática na região da suprarrenal. Tal deficiência apresenta caráter genético autossômico recessivo. São 2 as principais deficiências:

1) Deficiência da enzima 21-hidroxilase (CYP21A2) (90%)

2) Deficiência da enzima 11-b hidroxilase (CYP11B1)

Outros mais raros incluem: deficiência de 17-a hidroxilase; 3bHSD; StAR

FISIOPATOLOGIA

Deficiência da enzima 21-hidroxilase (CYP21A2): essa enzima tem importante função, uma vez que:

A) Produz aldosterona:

Pregnenolona à enzima 3-beta HSD) à progesterona à enzima CYP21A2 à DOC à enzima CYP11B1 à corticosterona à enzima CYP11B2 à aldosterona

B) Produz corticoide:

Principal: pregnenolona à enzima 3-beta HSD à progesterona à enzima CYP17 à 17-OH-progesterona à enzima CYP21A2 à 11 desoxicortisol à cortisol

Secundária: pregnenolona à enzima 3-beta HSD à progesterona à enzima CYP21A2 à DOC à enzima CYP11B1 à corticosterona

Assim, no não funcionamento correto enzimático – não produzindo adequadamente o cortisol, haverá uma tendência a produção de ACTH pelo feedback negativo na hipófise, o que se traduz em um maior estímulo à adrenal.

Por não conseguir produzir o cortisol, nem a aldosterona, tal estímulo acaba favorecendo a formação de androgênios em alta quantidade (que não tem ação de feedback sobre a hipófise na produção de ACTH).

NOTA: a deficiência enzimática pode ser completa ou parcial (consegue produzir um pouco), refletindo nas formas clínicas presentes.

Deficiência da enzima 11-b hidroxilase (CYP11B1)

A) Produz aldosterona:

Pregnenolona à enzima 3-beta HSD) à progesterona à enzima CYP21A2 à DOC à enzima CYP11B1 à corticosterona à enzima CYP11B2 à aldosterona

B) Produz corticoide:

Secundária: pregnenolona à enzima 3-beta HSD à progesterona à enzima CYP21A2 à DOC à enzima CYP11B1 à corticosterona

Nessa variedade, geralmente a deficiência enzimática não é total, porém há manutenção do feedback negativo, levando a um aumento do ACTH. Isso se traduz, mais uma vez, em aumento de androgênios.

NOTA: O "DOC" que não consegue se converter acaba tendo uma função mineralocorticoide, o que leva a retenção de Na⁺, hipocalcemia e HAS nessa forma de deficiência enzimática

FORMAS CLÍNICAS

Deficiência da enzima 21-hidroxilase

Forma Clássica

A) Perdedora de Sal (75%): é a forma completa, em que a deficiência enzimática é total. A clínica já se inicia ao nascimento. Nesse caso, teremos uma crise adrenal (pela não produção de cortisol e aldosterona), ao mesmo tempo que pelo feedback negativo, haverá produção excessiva de androgênios pelo estímulo de um ACTH elevado, o que se traduzem em:

- Sinais/Sintomas: desidratação, vômitos, dispneia, cianose, alterações no ritmo cardíaco
- Bioquímica: hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica
- Caráter sexual:

o Homens: macrogenitossomia

o Mulheres: virilização da genitália externa (o pediatra pode inclusive confundir o sexo)

Se esta forma não for tratada, o RN entra em óbito em cerca de 15 dias

B) Virilizante Simples: forma em que a deficiência enzimática não é total, fazendo com que produza um pouco de cortisol, o que não leva à clínica de deficiência total de cortisol e aldosterona. No entanto, o nível de ACTH se manterá elevado, o que estimulará a produção de androgênios. É uma forma menos dramática, refletindo-se clinicamente em excesso de androgênios, já presente ao nascimento:

- Homens: macrogenitossomia, pubarca precoce, puberdade precoce, avanço da idade óssea
- Mulheres: virilização da genitália externa

Forma não Clássica: seria a forma "leve" em que a deficiência enzimática é mais leve. As características clínicas não ocorrem ao nascimento, uma vez que existe uma atividade enzimática residual. Os achados são precoces durante a infância, refletindo um hiperandrogenismo, pois há manutenção de um ACTH elevado, pela ausência de feedback negativo

O achado clássico é a criança apresentando pelos pelo corpo precocemente:

- Homens: pubarca/puberdade precoce, acne, infertilidade, avanço de idade óssea, hirsutismo

- Mulheres: pubarca/puberdade precoce, irregularidade menstrual, acne, infertilidade, avanço de idade óssea

Deficiência da enzima 11-b hidroxilase Nessa variedade, geralmente a deficiência enzimática não é total, porém há manutenção do feedback negativo, levando a um aumento do ACTH. Isso se traduz em aumento de androgênios. A clínica é igual à da forma virilizante simples, além de apresentar retenção de Na⁺, hipocalcemia e HAS pela não conversão do DOC

DIAGNÓSTICO

Deficiência da enzima 21-hidroxilase O diagnóstico geralmente é realizado através do screening do teste do pezinho – ao nascimento – em papel filtro. Isso se dá através da medição do “17-OH-Progesterona”, que é o composto que, na ausência da enzima, não vai conseguir se converter em cortisol, aumentando seus níveis séricos. A partir dos resultados do papel filtro:

- <10ng/ml OU <15ng/ml em prematuros: NORMAL
- 10-15ng/ml OU 15-20 em prematuros: DUVIDOSO

Conduta: repetir em papel filtro

- >15ng/ml OU >20 em prematuros: POSITIVO

Conduta: confirma diagnóstico com dosagem sérica Naqueles triados positivamente ou naqueles com sinais e sintomas compatíveis (como ACTH elevado), o diagnóstico final se dá pela mensuração sérica do 17-OH-Progesterona. Tal medição é capaz de diferenciar as diversas formas presentes:

- > 200ng/ml: forma clássica perdedora de sal
- > 200ng/ml: forma clássica virilizante simples
- > 5ng/ml: forma não clássica

TRATAMENTO

- Reposição de Glicocorticoides (para todos)
 - Dexametasona (VO, IM ou EV)
 - Prednisona VO
 - Prednisolona VO
 - Hidrocortisona IM ou EV

NOTA: em situações de estresse/trauma/cirurgia, as doses devem ser elevadas em 2-3x.

NOTA2: em gestantes, para se evitar a exposição fetal ao glicocorticoide, o TTO é realizado de preferência com glicocorticoide metabolizável pela placenta (qualquer um dos 3, menos dexametasona)

- Reposição de Mineralocorticoides (para a forma perdedora de sal):
 - Fludrocortisona VO, em dose única diária NOTA: em crianças < 6 anos, a dose usualmente é mais elevada, decorrente da menor sensibilidade renal à mineralocorticoides.
- Tratamento da HAS (para a Deficiência da enzima 11-b hidroxilase) – diuréticos poupadores de K⁺
 - Espironolactona VO 1x ao dia

6. Caracterizar Síndrome de Cushing

A síndrome de Cushing reflete uma série de manifestações clínicas, as quais resultam da exposição crônica a um excesso de glicocorticóides de qualquer etiologia. O distúrbio pode ser dependente de ACTH (p. ex., adenoma corticotrófico hipofisário, secreção ectópica de ACTH por tumor não hipofisário) ou independente de ACTH (p. ex., adenoma adrenocortical, carcinoma adrenocortical, hiperplasia suprarrenal nodular), bem como iatrogênico (p. ex., administração de glicocorticóides exógenos para o tratamento de várias condições inflamatórias).

O termo doença de Cushing refere-se, especificamente, à síndrome de Cushing causada por um adenoma de corticotrofos hipofisários.

Epidemiologia

A síndrome de Cushing costuma ser considerada uma doença rara. Sua incidência é de 1 a 2 por 100.000 indivíduos por ano. Entretanto, questiona-se se o excesso leve de cortisol pode ser mais prevalente entre pacientes com várias características da síndrome de Cushing, como obesidade centrípeta, diabetes tipo 2 e fraturas vertebrais osteoporóticas, tendo em vista o fato de que essas características são relativamente inespecíficas e comuns na população.

Na maioria dos pacientes, a síndrome de Cushing é causada por um adenoma corticotrófico produtor de ACTH da hipófise, conforme inicialmente descrito por Harvey Cushing, em 1912. A doença de Cushing afeta mais as mulheres, exceto nos casos pré-puberais, quando é mais comum em meninos.

Em contrapartida, a síndrome de ACTH ectópico é identificada com mais frequência em homens. Apenas 10% dos pacientes com síndrome de Cushing apresentam uma causa suprarrenal primária da doença (p. ex., excesso de cortisol autônomo, independente de ACTH), e a maioria desses pacientes consiste em mulheres.

De modo global, o uso clínico de glicocorticoides para imunossupressão ou para o tratamento de doenças inflamatórias constitui a causa mais comum da síndrome de Cushing.

Etiologia

Em pelo menos 90% dos pacientes com doença de Cushing, o excesso de ACTH é causado por um microadenoma corticotrófico hipofisário, frequentemente com apenas alguns milímetros de diâmetro. Os macroadenomas hipofisários (i.e., tumores com > 1 cm de tamanho) são encontrados em apenas 5 a 10% dos pacientes. Os adenomas corticotróficos da hipófise costumam ocorrer de modo esporádico; todavia, muito raramente, podem ser encontrados no contexto da neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM 1).

NÃO IATROGÊNICA

Hipersecreção de CRH pelo hipotálamo: Em casos raros, pacientes com síndrome de Cushing apresentam hiperplasia difusa das células corticotróficas da hipófise como causa responsável pela hipersecreção de ACTH.

A hiperplasia deve-se, provavelmente, à hipersecreção de CRH pelo hipotálamo ou por tumores não hipotalâmicos que secretam CRH ectópico. A hipersecreção crônica de CRH não provoca adenomas hipofisários.

Doença de Cushing hipofisária: A doença de Cushing constitui a causa mais comum de hipercortisolismo não iatrogênico.

Os pacientes com doença de Cushing apresentam adenoma hipofisário, causando secreção excessiva de ACTH. Esses adenomas estão localizados na adenohipófise, medem geralmente menos de 10 mm de diâmetro (microadenomas) e são compostos por células corticotróficas basofílicas contendo ACTH em grânulos secretores.

Os macroadenomas são menos comuns, enquanto os carcinomas são extremamente raros. Na doença de Cushing, a hipersecreção crônica de ACTH causa hiperplasia bilateral do córtex da glândula suprarrenal.

Síndrome do ACTH ectópico: Na síndrome do ACTH ectópico, um tumor não hipofisário sintetiza e secreta quantidades excessivas de ACTH biologicamente ativo ou de um peptídeo semelhante ao ACTH.

IATROGÊNICA

Administração de glicocorticóides exógenos: Administração de glicocorticóides em altas doses no tratamento de distúrbios não endócrinos.

Fisiopatologia

Doença de Cushing: Refere-se ao corticotropinoma (adenoma hipofisário hipersecretante de ACTH), uma neoplasia benigna, na maioria das vezes, de pequenas dimensões (microadenoma). Predomina no sexo feminino e tem progressão lenta. Ocorre, nessa patologia, uma hipersecreção de ACTH, a qual provoca uma hiperplasia bilateral da adrenal. Os corticotrofos estão atrofiados na Doença de Cushing, inibidos pelo hipercortisolismo e pela ausência de CRH.

Secreção ectópica de ACTH e CRH: Neoplasias não hipofisárias são capazes de secretar ACTH. Até metade dos casos se relaciona ao Carcinoma de Pequenas Células do Pulmão (oat cell). Por causa dessa associação, neoplasias secretantes de ACTH são mais comuns no sexo masculino, entre 40 e 60 anos. Em geral, nesses casos, a progressão do tumor é rápida, sem que haja tempo hábil para o aparecimento dos sintomas clássicos da síndrome. A secreção de CRH é raríssima. Os tumores mais comumente associados são: carcinoide brônquico, carcinoma medular da tireoide e Ca de próstata.

Atividade Suprarrenal Autônoma: Nos adultos, os adenomas adrenais (benignos) são mais comuns do que os carcinomas (malignos) e predominam nas mulheres. Os carcinomas quase sempre são grandes (> 6 cm) ao passo que os adenomas costumam ser menores (< 3 cm). Ademais, é importante destacar que os carcinomas, além de secretarem cortisol, também secretam androgênios, causando virilização.

Cushing iatrogênico: Ocorre devido ao uso crônico de glicocorticóides. Manifestações geralmente aparecem a partir de doses de prednisona maiores ou iguais a 7,5 mg/dia. O uso prolongado causa atrofia reversível da suprarrenal.

QUADRO 406-1 CAUSAS DA SÍNDROME DE CUSHING

Causas da síndrome de Cushing	Razão mulher:homem	%
Síndrome de Cushing dependente de ACTH		90
Doença de Cushing (= adenoma hipofisário produtor de ACTH)	4:1	75
Síndrome de ACTH ectópico (devido à secreção de ACTH por tumores carcinoides brônquicos ou pancreáticos, câncer de pulmão de pequenas células, carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma e outros)	1:1	15
Síndrome de Cushing independente de ACTH	4:1	10
Adenoma adrenocortical		5-10
Carcinoma adrenocortical		1
Causas raras: hiperplasia suprarrenal macronodular; doença suprarrenal nodular pigmentada primária (micro e/ou macronodular); síndrome de McCune-Albright		<1

Manifestações Clínicas

Os glicocorticóides afetam quase todas as células do corpo, e, em consequência, os sinais de excesso de cortisol têm impacto em múltiplos sistemas fisiológicos, com supra regulação da gliconeogênese, da lipólise e do catabolismo das proteínas, causando manifestações mais proeminentes.

Além disso, a secreção excessiva de glicocorticóides supera a capacidade da 11 β -HSD2 de inativar rapidamente o cortisol a cortisona no rim, exercendo, assim, ações mineralocorticóides, as quais se manifestam na forma de hipertensão diastólica, hipopotassemia e edema.

Os glicocorticóides em excesso também interferem nos sistemas reguladores centrais, levando à supressão das gonadotrofinas, com desenvolvimento subsequente de hipogonadismo e amenorreia, e supressão do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, resultando em diminuição da secreção do hormônio estimulante da tireoide (TSH).

QUADRO 406.2 SINAIS E SINTOMAS DA SÍNDROME DE CUSHING

Sistema/compartimento corporal	Sinais e sintomas
Gordura corporal	Aumento do peso corporal, obesidade central, face redonda, coxim adiposo na área interescapular (“giba de búfalo”)
Pele	Pletora facial, pele fina e quebradiça, equimoses fáceis, estrias largas e purpúricas, acne, hirsutismo
Ossos	Osteopenia, osteoporose (fraturas vertebrais), diminuição do crescimento linear em crianças
Músculos	Fraqueza, miopatia proximal (atrofia proeminente dos músculos glúteos e da coxa, com dificuldade em subir escadas ou levantar-se de uma cadeira)
Sistema cardiovascular	Hipertensão, hipopotassemia, edema, aterosclerose
Metabolismo	Intolerância à glicose/diabetes, dislipidemia
Sistema reprodutor	Diminuição da libido; em mulheres, amenorreia (devido à inibição da liberação de gonadotrofinas mediada pelo cortisol)
Sistema nervoso central	Irritabilidade, labilidade emocional, depressão, algumas vezes defeitos cognitivos; nos casos graves, psicose paranoide
Sangue e sistema imune	Suscetibilidade aumentada às infecções, aumento da contagem de leucócitos, eosinopenia, hipercoagulação com risco aumentado de trombose venosa profunda e embolia pulmonar

- Face em forma de Lua cheia

- Pletora facial
- Estrias cutâneas
- Gibosidade supraclavicular
- Abdome em “pêndulo”
- Equimoses
- Fragilidade capilar
- Fraqueza muscular proximal



Diagnóstico

O primeiro passo consiste em demonstrar laboratorialmente a existência de um excesso de cortisol e o segundo passo consiste em descobrir a causa da Sd. de Cushing.

Existem 3 exames para o diagnóstico de hipercortisolismo, sendo necessário a positividade de 2 deles para se confirmar o diagnóstico de maneira inequívoca.

1) Cortisol livre na urina de 24h: o cortisol plasmático livre é a forma ativa do hormônio. Como a urina de 24h está sujeita a erros de coleta, é necessário 3 amostras distintas. Para ser positivo, os valores de cortisol precisam estar acima de 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN).

2)Teste de supressão com dexametasona em dose baixa: Valores inferiores a 1,8 microgramas por decilitro são considerados normais, acima disso anormais.

3)Cortisol plasmático ou salivar noturno: A secreção de cortisol tem seu nadir por volta de 23h, mas, nos portadores de Cushing endógeno, isso não acontece. Os valores são considerados elevados quando acima de 130 nmol/L.

Uma vez confirmado o hipercortisolismo, o objetivo é descobrir a causa. Em um primeiro momento, deve-se analisar o ACTH plasmático.

1)ACTH suprimido: patologia primária da suprarrenal. Solicita-se uma TC de abdome superior. Um tumor <3 cm provavelmente é um adenoma, enquanto que >6 cm representa um carcinoma (principalmente, se vier associado à virilização).

2)ACTH aumentado: patologia do eixo hipotálamo-hipófise ou secreção ectópica de ACTH/CRH.

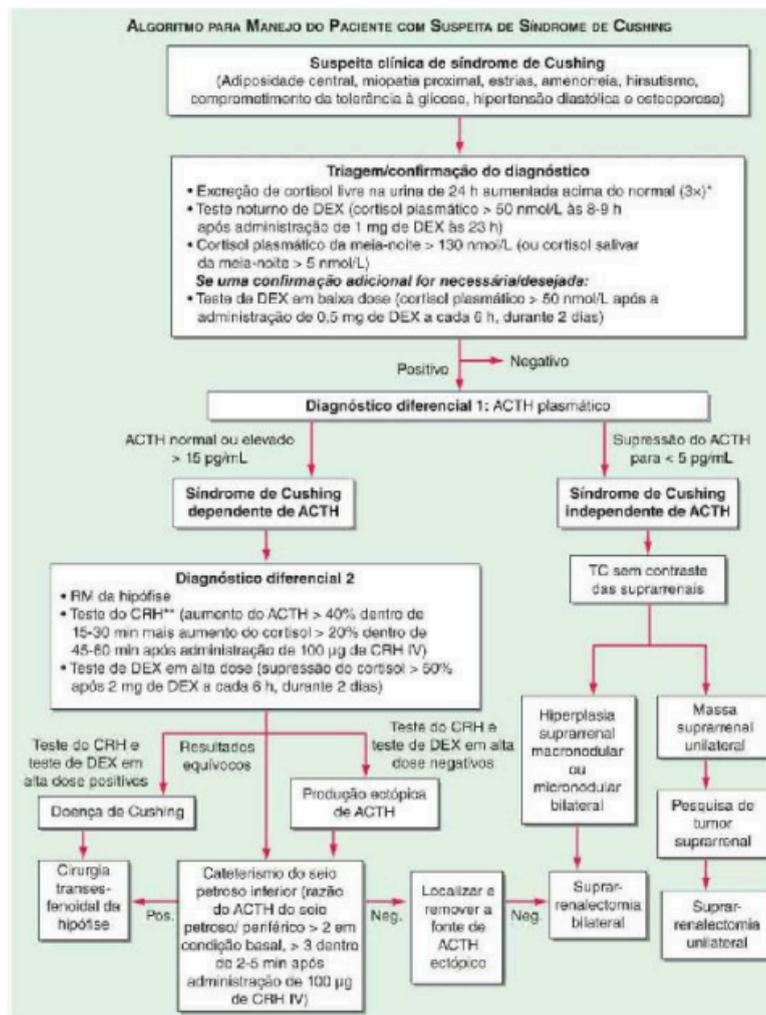
Solicita-se RM de sela túrcica e o teste de Liddle 2, o qual consiste em um teste de supressão do ACTH em doses de dexametasona mais altas (2mg VO de 6/6h nas 48h que antecedem o exame).

Se a RM for normal e não houver supressão do cortisol com o teste de Liddle 2: secreção ectópica de ACTH. Como 50% dos casos é relacionada a carcinoma de pequenas células do pulmão, o próximo passo é pedir uma TC de tórax e abdome.

Se a RM for normal, mas houver supressão do cortisol plasmático pelo teste de Liddle 2: adenoma hipofisário pequeno.

Faz-se, assim, necessário a realização de um cateterismo de seio petroso inferior.

3)ACTH normal: estimular a hipófise com CRH exógeno. Nas doenças primárias da suprarrenal o ACTH não aumenta após o estímulo. Nas doenças da hipófise (doença de Cushing), ocorre um aumento exagerado de ACTH.



Tratamento

Doença de Cushing

Escolha: ressecção transesfenoidal do corticotropinoma.

Doença persistente, recidiva pós-operatória ou quando o risco cirúrgico for proibitivo: Radioterapia (resposta lenta).

Doença persistente após cirurgia e radioterapia: Adrenalectomia bilateral (repor glico e mineralocorticoide).

ACTH ectópico

Estágio avançado de carcinoma de pequenas células do pulmão: paliativo.

Sd de Cushing associada: inibidores da esteroidogênese adrenal: Cetoconazol, Mitotano e Metirapona.

Casos refratários: Adrenalectomia bilateral.

Tumores Suprarrenais

Adenomas: Adrenalectomia videolaparoscópica unilateral.

Tumores >6cm: Adrenalectomia por via laparotômica tradicional.

Carcinoma adrenal metastático: Mitotano (Todos os usuários devem repor glicose e mineralocorticoide).

7. Explicar diagnóstico diferencial entre sepse e crise adrenal

Dosagem de cortisol diminuído na crise adrenal, no choque séptico há um estresse, por isso há concentração elevada de cortisol. A sepse será investigada, quando não responder a medidas básicas e tiver exames positivos, devo pensar em crise adrenal. Além disso, a sepse pode evoluir para crise adrenal. A crise adrenal responde ao tratamento empírico de corticoides e tem sinais clínicos de insuficiência adrenal.

CRISE ADRENAL

Aproximadamente 25% dos pacientes com DA apresentam-se, na ocasião do diagnóstico, com uma crise adrenal estabelecida ou iminente. Tal apresentação é bem menos comum na IA secundária. Crise Addisoniana pode ser observada em portadores de IA crônica, expostos ao estresse de infecções, cirurgia ou desidratação (por privação de sal, diarreia ou vômitos), seja por falta do diagnóstico prévio da doença, seja porque não se fez o ajuste adequado da dose do glicocorticoide, necessário para essas situações. Pode, também, ser precipitada pela reposição isolada de hormônios tireoidianos em indivíduos com hipotireoidismo e hipocortisolismo, bem como pelo uso de inibidores da esteroidogênese adrenal (cetoconazol, mitotano, metirapona, aminoglutetimida etc.), quando usados em doses elevadas ou administrados a pacientes com reserva funcional das adrenais reduzida. A crise adrenal de pior prognóstico é aquela resultante de hemorragia adrenal bilateral, sendo muitas vezes fatal. A hemorragia adrenal, como já mencionado, pode resultar de meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), septicemia por outras bactérias (sobretudo, a *Pseudomonas aeruginosa*), uso de anticoagulantes, traumatismo ou cirurgia abdominal ou, ainda, como complicação ou seqüela de coagulopatias, leucemia, metástase, venografia bilateral, síndrome antifosfolípídica primária. Frequentemente, os pacientes se apresentam com choque ou hipotensão, em associação a outros sintomas inespecíficos, tais como anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal (podendo simular um abdome agudo), distensão abdominal, fraqueza, apatia, confusão mental (podendo progredir para coma), febre (secundária à infecção ou ao hipocortisolismo per se), cianose ou palidez. Caso haja hiperpigmentação, ela pode ser útil para o diagnóstico. A detecção de petéquias e equimoses aponta para a síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Achados adicionais incluem uremia, hipercalemia (rara), hiponatremia (pode ser mascarada pela desidratação), hipercalemia (se houver hipoadosteronismo), linfocitose, eosinofilia e hipoglicemia. Choque e coma podem rapidamente levar à morte os pacientes não tratados. A crise adrenal é uma condição potencialmente fatal que requer tratamento imediato e adequado. Diante de uma forte suspeita clínica, não se deve, portanto, protelar o tratamento

para a realização de testes diagnósticos. O objetivo inicial da terapia é reverter a hipotensão e corrigir a desidratação, a hipoglicemia e os distúrbios eletrolíticos. Grandes volumes de solução fisiológica a 0,9% e solução glicosada a 10% devem ser infundidos tão rapidamente quanto possível. A solução fisiológica hipotônica deve ser evitada, pois pode agravar a hiponatremia. No adulto, recomenda-se, inicialmente, administrar 100 mg de hidrocortisona (HC) IV, seguidos de 200 mg de HC em 24 horas (em infusão contínua IV ou 50 mg de 6/6 h). Os mineralocorticóides não são úteis, uma vez que seu efeito retentor de sódio leva vários dias para se manifestar. Além disso, a HC tem um efeito mineralocorticoide significativo. O fator desencadeante da crise adrenal deve ser pesquisado e tratado.

<https://medicalsuite.einstein.br/pratica-medica/Pathways/Insuficiencia-Adrenal-Aguda.pdf>

8. Minti