

CONSEQUÊNCIAS PATOLÓGICAS DA INSUFICIÊNCIA ADRENAL

PATHOLOGICAL CONSEQUENCES OF ADRENAL INSUFFICIENCY

Erica Cristina Moreira¹, Márcia Rejane de Araújo Almeida², Maria Carolina Reche Aidar Pereira³, Enzo Marco de Araújo Torres⁴, Alcione de Oliveira dos Santos⁵

¹Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Metropolitana, e-mail: ftaericaa@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/1130350296442945>; ²Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Metropolitana, mestrado em Administração pela Universidade Federal de Rondônia/UNIR, e-mail: marciaraa2019@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/4117320365862639>; ³Acadêmica do curso de medicina, Faculdade Metropolitana, e-mail: m.carolina789@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/0193986756742823>; ⁴Acadêmico do curso de medicina, Faculdade Metropolitana, e-mail: enzomarcoaraujo@gmail.com, <http://lattes.cnpq.br/1850431001917822>; ⁵ Docente do curso de Medicina, Faculdade Metropolitana, mestrado e doutorado em Biologia Experimental pela Universidade Federal de Rondônia/UNIR, e-mail: alcione.m@hotmail.com, <http://lattes.cnpq.br/8120484084533828>.

DOI: <https://doi.org/10.37157/fimca.v10i1.354>

RESUMO

As glândulas suprarrenais ou adrenais são estruturas bilaterais situadas nos polos superiores dos rins, possuindo duas partes distintas: a medula adrenal e o córtex adrenal. Cada parte da glândula produz hormônios específicos e a sua produção irregular devido às diversas causas produzem doenças de importância médica. A prevenção e o tratamento adequado são importantes para evitar desfechos fatais. Portanto, o objetivo desta investigação é fazer uma breve revisão bibliográfica sobre diagnóstico, causas e tratamento da insuficiência da adrenal. Metodologicamente os termos “insuficiência adrenal”, “insuficiência do córtex adrenal” e “insuficiência da glândula adrenal” e os descritores booleanos “ou” e “e” foram utilizados para buscar referências de 2010 a 2021 nas bases de dados *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed)*, *MedScape*, *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)* e *Journal/Author Name Estimator (JANE)*, *Science Direct*. Um total de 2.291 artigos foram encontrados sem contar os resultados repetidos nas bases de dados. Observa-se que a adrenalite autoimune é a causa mais comum da insuficiência adrenal primária, seu diagnóstico é feito através da dosagem de plasma sanguíneo, observando as concentrações hormonais. Seu tratamento é principalmente por reposição hormonal. Com base nas bibliografias consultadas, concluiu-se que devido ao fato de a insuficiência adrenal não ser tão comum, médicos podem não estar familiarizados com os sintomas dessa doença, logo, o seu diagnóstico é clínico, as causas podem ser diversas e haver mais de uma etiologia provocando sintomas, os quais combinam com mais de uma doença, fazendo da sua fisiopatologia complexa e, seu tratamento é prioritariamente farmacológico.

Palavra-chave: hormônios, glândulas suprarrenais, insuficiência adrenal, síndromes adrenais, doença adrenal.

ABSTRACT

The adrenal or suprarenal glands are bilateral structures located at the upper poles of the kidneys, having two distinct parts: the adrenal medulla and the adrenal cortex. Each part of the gland produces specific hormones, and their irregular production due to various causes produces diseases of medical importance. Prevention and proper treatment are important to avoid fatal outcomes. Therefore, the aim of this investigation is to make a brief literature review on the diagnosis, causes, and treatment of adrenal insufficiency. Methodologically the terms “adrenal insufficiency”, “adrenal cortex insufficiency” and “adrenal gland insufficiency” and the Boolean descriptors “or” and “and” were used to search references from 2010 to 2021 in the databases *Public Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed)*, *MedScape*, *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)* and *Journal/Author Name Estimator (JANE)*, *Science Direct*. A total of 2,291 articles were found not counting repeated results in the databases. It is observed that autoimmune adrenalitis is the most common cause of primary adrenal insufficiency, its diagnosis is made by blood plasma dosage, observing hormone concentrations. Its treatment is mainly hormone replacement. Based on the bibliographies consulted, it was concluded that because adrenal insufficiency is not so common, physicians may not be familiar with the symptoms of this disease, so its diagnosis is clinical, the causes may be diverse and there may be more than one etiology causing symptoms, which combine with more than one disease, making its pathophysiology complex, and its treatment is primarily pharmacological.

Keywords: Hormones, Adrenal Glands, Adrenal Insufficiency, Adrenal Syndromes, Adrenal Disease.

INTRODUÇÃO

As glândulas suprarrenais ou adrenais fazem parte do sistema endócrino, são duas pequenas estruturas e ficam situadas no polo superior de cada rim (figura 1). Guyton (2017) detalha que cada glândula possui o formato de pirâmide sendo composta por duas partes distintas: a medula adrenal e o córtex adrenal, e ambas as partes são controladas pelo hipotálamo, por diferentes mecanismos (REIS, 2016). O córtex produz hormônios esteroides, incluindo glicocorticoides, mineralocorticoides e andrógenos, e a medula produz as catecolaminas, epinefrina e norepinefrina. A insuficiência adrenal (IA) primária (IAP) é uma condição potencialmente fatal que requer diagnóstico e tratamento urgente. Embora as causas mais comuns sejam hiperplasia congênita na infância e insuficiência adrenal autoimune na adolescência e na idade adulta, foram relatadas mais de 30 outras causas físicas e genéticas de IAP (BUONOCORE; ACHERMANN, 2020).

Chegar a um diagnóstico específico pode ter implicações para o manejo e para monitorar os recursos associados, bem como para aconselhar as famílias sobre o risco de recorrência em irmãos e parentes. A IA secundária é causada pela síntese de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) prejudicada e

liberação de células de corticotrópicas da pituitária. A deficiência de ACTH pode ser isolada ou pode ocorrer como parte de uma deficiência hormonal pituitária combinada (múltipla) devido aos defeitos na função hipotálamo-pituitária. Geralmente a liberação de glicocorticoide é afetada, enquanto distúrbios na função mineralocorticoide e equilíbrio do sal são incomuns, pois a síntese de aldosterona está principalmente sob o controle do sistema renina-angiotensina (BUONOCORE et al., 2020). Finalmente, este breve artigo de revisão analisa a fisiologia da glândula suprarrenal e destaca a relevância da compreensão das síndromes clínicas de excesso e deficiência, bem como sumariza a etiologia, apresentação, diagnóstico e tratamento da insuficiência adrenal.

FISIOLOGIA DA GLÂNDULA SUPRARENAL

Córtex Adrenal

O córtex adrenal é derivado do mesoderma e a medula adrenal é derivada de células de crista neural. Estas células da crista neural são originárias da aorta dorsal. Aglomerados de células cromatina tornam-se a medula distinta após o nascimento. A glândula suprarrenal aparece pela primeira vez em 28-30 dias após a concepção. Seu desenvolvimento é mediado pelo fator

esteroideogênico (BURFORD; WEBSTER; CRUZ-TOPETE, 2017).

O córtex adrenal participa da esterogênese, produzindo glicocorticoides, mineralocorticoides e precursores andrógenos. Possui 3 zonas funcionais e histológicas distintas: a zona glomerulosa (camada mais externa), a zona fasciculada (camada média) e a zona reticulada (mais interna). Cada camada produz hormônios esteroides do precursor do colesterol, no entanto, o hormônio esteroide específico produzido difere em cada camada por causa de enzimas específicas zonais. A zona glomerulosa produz mineralocorticoides, a zona fasciculada produz glicocorticoides, e a zona reticulada produz precursores andrógenos (principalmente DHEA com algumas androstenedionas) (BURFORD; WEBSTER; CRUZ-TOPETE, 2017).

Medula adrenal

A medula adrenal está relacionada ao sistema nervoso simpático que ajuda a controlar a pressão arterial, a motilidade gastrointestinal, a secreção gastrointestinal, o esvaziamento da bexiga, a sudorese, a temperatura corporal e muitas outras atividades. A medula secreta os hormônios catecolaminas epinefrina e norepinefrina (GUYTON, 2017).

Catecolaminas

Epinefrina e norepinefrina estão envolvidas na execução da resposta de luta ou fuga do sistema nervoso simpático. Eles aumentam a pressão arterial através de receptores alfa-1 em músculo liso vascular. Eles ajudam a aumentar a glicose sérica ativando a glicogenólise e aumentando a secreção glucagon através de receptores beta-2 e diminuindo a secreção de insulina de receptores alfa-2.

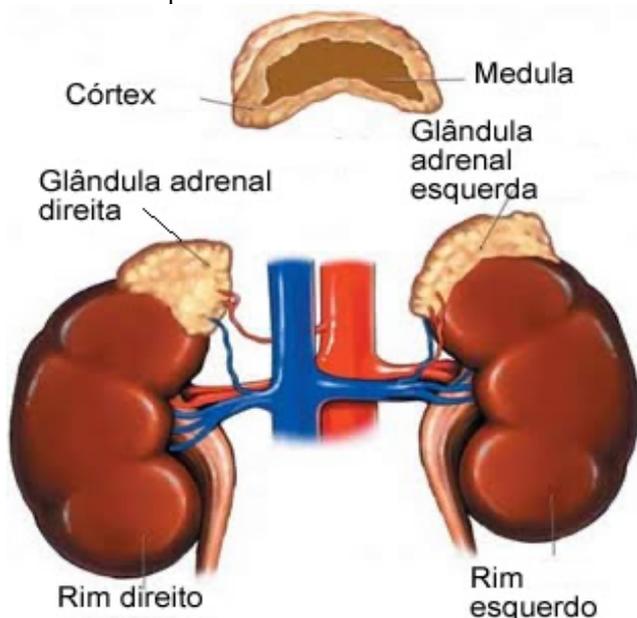


Figura 1. Localização anatômica das glândulas suprarrenais. FONTE: iStock, 2021.

Eixo Hipotalâmica-Pituitária-Adrenal (HPA)

O eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal (HPA) está envolvido na produção de glicocorticoides e andrógenos adrenal da zona de fasciculada e zona de reticular. Em resposta aos ritmos circadianos ou estressores, os neurônios paraventriculares no hipotálamo faz e secretam o hormônio liberador da corticotrofina (BURFORD; WEBSTER; CRUZ-TOPETE, 2017). O CRH liga receptores na glândula pituitária anterior,

o que leva à síntese de ACTH (ou corticotrophin) de pré-pro-opiomelanocortina (pré-POMC). Note-se que o decote do POMC produz também outros hormônios, como o hormônio estimulante alfa-melanócito (MSH). ACTH da pituitária anterior é liberado na circulação e envolve os receptores de melanocortina tipo 2 (MC2-R) na zona fasciculada do córtex adrenalmente predominantemente para induzir a síntese de glicocorticoides. É um GPCR e possui uma proteína associada (MRAP) produzida pela adrenal que parece funcionar como acompanhante para escutar MC2-R até a superfície celular para permitir o engajamento pelo ACTH (BURFORD; WEBSTER; CRUZ-TOPETE, 2017).

Glicocorticoides circulantes afetam negativamente o feedback sobre o hipotálamo (loop longo) e a pituitária anterior (loop curto), suprimindo a liberação de CRH e ACTH, respectivamente. Isso evita o aumento contínuo dos níveis de glicocorticoide. ACTH é liberado da pituitária anterior em um padrão pulsante que faz paralelo com os níveis flutuantes de cortisol. Tanto os níveis de ACTH quanto de cortisol sobem ao pico pela manhã (6:00 às 8:00) e diminuem ao longo do dia, atingindo seu nadir por volta da meia-noite.

Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

A zona glomerulosa produz os mineralocorticoides. Embora a pituitária ACTH regula a glicocorticoide adrenal e a síntese de andrógenos, não é o principal regulador da síntese mineralocorticoide. Os 2 principais reguladores da aldosterona são (1) o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e (2) níveis de potássio. O rim libera renina em resposta à diminuição da perfusão renal sentida pelo aparelho justaglomerular. A renina converte angiotensinogênio em angiotensina I (AT-I), que é então convertida em angiotensina II (AT-II) através de enzima conversora de angiotensina (ACE) no pulmão. A AT-II estimula a síntese de aldosterona na zona glomerulosa ativando a síntese de aldosterona (KLINE et al., 2017).

Mineralocorticoides

Os mineralocorticoides, que incluem corticosterona, 11-desoxicotocosterona, e mais importante, aldosterona, atuam no rim para aumentar a reabsorção de sódio e excreção de potássio. A reabsorção de água segue o aumento da reabsorção de sódio, resultando em um aumento no volume de circulação efetiva e, portanto, aumento da pressão arterial. Os mineralocorticoides também promovem a secreção de íons de potássio nas principais células por causa dos gradientes produzidos pelos canais acima. Em estados de alto potássio, a síntese de aldosterona é aumentada para promover a excreção de potássio. Por fim, os mineralocorticoides promovem a secreção de íons de hidrogênio nas células intercaladas (BOWDEN; HENRY, 2018).

Glicocorticoides

Cortisol é o maior glicocorticoide e aumenta em resposta ao que atenua o eixo HPA. Portanto, todas as suas funções podem ser pensadas como permitindo que o corpo funcione com maior estresse. Ao engajar receptores glicocorticoides, o cortisol aumenta a expressão de genes que regularizam o metabolismo, o sistema imunológico, a função cardiovascular, o crescimento e a reprodução. O cortisol é essencial para manter a pressão arterial porque aumenta a sensibilidade do músculo liso vascular para vasoconstritores como catecolaminas e suprime a liberação de vasodiladores como óxido nítrico. Cortisol suprime o sistema imunológico, que é a base para a terapia medicamentosa imunossupressora

com glicocorticoides. Em relação ao metabolismo, o cortisol aumenta a gliconeogênese e diminui a absorção de glicose periférica. Estes se opõem às ações da insulina, e o efeito líquido é um aumento da glicose sérica. O cortisol também ativa a lipólise e estimula o crescimento do adipócito, o que leva à deposição de gordura. Geralmente, o crescimento é inibido, levando à atrofia muscular, aumento da reabsorção óssea e afinamento da pele (BURFORD; WEBSTER; CRUZ-TOPETE, 2017).

Andrógenos

Os andrógenos suprarrenais, principalmente DHEA, requerem conversão periférica para esteroides sexuais ativos nas gônadas e tecido periférico. Circulando DHEA-sulfato é a melhor medida do excesso de andrógeno adrenal. Alguns DHEA também são convertidos em androstenediona. Em última análise, ambos são convertidos em testosterona em tecidos periféricos, que é convertido em 5-alfa-dihidrotestosterona (DHT), o andrógeno mais potente. Os andrógenos suprarrenais não desempenham um papel importante no homem adulto porque os testes são a principal fonte de testosterona. No entanto, andrógenos suprarrenais são importantes na puberdade tanto para homens quanto para mulheres e são a principal fonte de testosterona circulante em fêmeas. O aumento da síntese de andrógenos adrenal é responsável pela adrenarce, que precede gonadarce.

Síndromes Clínicas da Glândula Suprarrenal

No que se refere à significância clínica, como doenças suprarrenais, podem ser uma causa importante de hipertensão endócrina. Enquanto a maioria das causas de hipertensão arterial são hipertensão primária, a patologia da glândula suprarrenal pode causar hipertensão secundária. Por exemplo, excesso de aldosterona no aldosteronismo primário causa hipertensão resistente. O excesso de cortisol na síndrome de Cushing produz hipertensão. O excesso de produção de catecolamina a partir de feocromocitoma também pode produzir hipertensão. Um excesso de produção de andrógeno adrenal em hiperplasia adrenal congênita (CAH) leva a genitálias ambíguas em pessoas do sexo feminino e precocidade isômica no sexo masculino (KLINE et al., 2017). Na forma mais comum de síndrome adreno-genital devido a uma deficiência de 21-hidroxilase resultando em deficiência glicocorticoide e mineralocorticoide e genitália ambígua em sujeitos do sexo feminino e precocidade iso-sexual em no sexo masculino, o teste mais útil são os níveis de 17-OH-progesterona (POURIAN; MOSTAFAZADEH; SOLTANI, 2016).

Causas das Síndromes Clínicas da Glândula Suprarrenal

Causas da insuficiência suprarrenal primária em países desenvolvidos, a adrenalite autoimune mediada com posterior destruição do tecido adrenal é a causa mais comum de insuficiência adrenal primária, representando 68-94% dos casos. APS1 (ou APECED, poliendocrinopatia autoimune com insuficiência adrenal e hipoparatiroidismo, candidíase mucocutânea, distrofia ectodérmica) é um gene de suscetibilidade da doença foram identificados para APS2 e isolados da doença de Addison. A causa monogênica mais frequente de insuficiência adrenal é a hiperplasia adrenal congênita, idêntica na prevalência de adrenalite autoimune. A hiperplasia adrenal congênita é causada por mutações em enzimas envolvidas na síntese glicocorticoide, mais comumente (~95%) devido a mutações no gene CYP21A2 codificador da 21-hidroxilase (WOODCOCK et al., 2020).

A adrenoleucodistrofia é uma doença ligada ao alelo X causada por mutações no gene ABCD1 que codifica para uma proteína transportadora peroxisomal, resultando em oxidação defeituosa de ácidos graxos de cadeia muito longa e seu acúmulo em vários tecidos, mais notavelmente no cérebro e córtex adrenal (WOODCOCK et al., 2020).

Diagnóstico das Síndromes Clínicas da Glândula Suprarrenal

Por exemplo, se a síndrome de Cushing é suspeita, então evidências de hipercortisolemia são procuradas. Isso pode ser alcançado com a medição de cortisol de plasma noturno e ou cortisol salivar, e um cortisol livre de urina 24 horas. Também são úteis os níveis de ACTH de plasma para identificar o local da lesão e as respostas de cortisol à supressão de dexametasona como detalhado recentemente (GOUNDEN; RAMPURSAT; JIALAL, 2019). Se a doença de Addison (insuficiência adrenal primária) é suspeita, então se pode avaliar a resposta do cortisol ao ACTH sintético, e se os níveis de picos inferiores a 18 ug/dl, então o diagnóstico é confirmado, e um ACTH elevado é evidência aditivo.

Se suspeita de hiperaldosteronismo primário, uma vez que o paciente tem alcalose hipolalemática e hipertensão, então a medição da aldosterona plasmática (PAC) juntamente com a razão aldosterona para renina (ARR) é o teste de triagem mais útil. O PAC é geralmente maior que 15 ng/dl e o ARR maior que 30. Se a suspeita é de feocromocitoma, a medição de plasma ou metanefrinas de urina é o teste de escolha (BANCOS et al., 2020).

TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA RENAL

Suplementação de Glicocorticoides

A produção fisiológica do cortisol é em torno de 5-6 mg/m² área de superfície corporal. Atualmente, as doses recomendadas de hidrocortisona são de 15 a 25 mgs, geralmente administradas em duas a três doses diárias, com 50-66% da dose diária administrada pela manhã ao acordar. A segunda dose é geralmente administrada 6-8 horas após a dose matinal; se um regime três vezes diário for seguido, a segunda dose é administrada 4-6 horas após a dose matinal e a terceira dose 4-6 horas depois. Alguns recomendam a dosagem ajustada por peso para obter redução nos intervalos de excesso nos níveis de cortisol durante o dia e diminuição da variabilidade dos perfis de cortisol (GOUNDEN; RAMPURSAT; JIALAL, 2019).

A decisão sobre o número de doses também se baseia na preferência do paciente, diferenças na atividade diária e experiência. Como não há marcador bioquímico confiável para avaliar a adequação da dose de substituição glicocorticoide, a modificação da dose é guiada pelo julgamento clínico, percepção subjetiva dos sintomas e sinais e sintomas de sub-glicocorticoide e substituição excessiva, respectivamente. O objetivo é alcançar o melhor resultado clínico com a menor dose diária possível de esteroides. Recomendamos uma abordagem individualizada baseada em sintomas e sinais clínicos, circunstâncias e preferências do paciente (GOUNDEN; RAMPURSAT; JIALAL, 2019).

Reposição mineralocorticoide

A fludrocortisona (9-alfa-fluor-cortisol) é usada para substituição mineralocorticoide como uma única dose matinal, geralmente entre 50e300µg, com uma dose inicial típica de 100-150µg. Eletrólitos dentro da faixa normal,

pressão arterial sem quedas posturais significativas e concentrações de renina plasmática/atividade na faixa normal superior servem como indicadores de substituição mineralocorticoide adequada. A hidrocortisona também exerce atividade mineralocorticoide, com hidrocortisona de 40mg equivalente a 100µg de fludrocortisona. Assim, alterações na dose de hidrocortisona podem impactar nos requisitos de dose de fludrocortisona. Prednisolona tem um pouco e a dexametasona não tem absolutamente nenhuma atividade mineralocorticoide (BANCOS et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo buscou realizar uma breve revisão narrativa sobre diagnóstico, causas e tratamento da insuficiência adrenal. Aqui algumas coisas ficaram evidentes, (i) devido ao fato da insuficiência adrenal não ser tão comum, médicos podem não estar familiarizados com os sintomas dessa doença, (ii) o seu diagnóstico é clínico, contudo, o diferencial é laboratorial sanguíneo e por imagem com diferentes testes para se determinar efetivamente a causa e de que tipo de insuficiência estamos lidando, (iii) as causas são diversas e pode haver mais de uma etiologia provocando os sintomas e, muitos sintomas, combinam com mais de uma doença, fazendo da sua fisiopatologia complexa e, (iv) o tratamento é prioritariamente farmacológico, em especial, com a reposição hormonal.

REFERÊNCIAS

- BANCOS, I. et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*, v. 75, n. 5, p. 654–663, 2020.
- BOWDEN, S. A.; HENRY, R. Pediatric Adrenal Insufficiency: Diagnosis, Management, and New Therapies. *International Journal of Pediatrics*, v. 2018, p. 1–8, 2018.
- BUONOCORE, F. et al. Current Insights Into Adrenal Insufficiency in the Newborn and Young Infant. *Frontiers in Pediatrics*, v. 8, n. December, p. 1–11, 2020.
- BUONOCORE, F.; ACHERMANN, J. C. **Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences***Clinical Endocrinology*, 2020. .
- BURFORD, N. G.; WEBSTER, N. A.; CRUZ-TOPETE, D. **Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of glucocorticoids in the cardiovascular system***International Journal of Molecular Sciences*, 2017.
- COSTENARO, F. et al. **Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal no diagnóstico e na remissão da doença de Cushing**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 56, p. 159-167, 2012.
- FELGUEIRAS, H. C. R. **Insuficiência Adrenal Secundária-dificuldades de diagnóstico**. 2011.
- FERAZZA, J. M.; OTA, C. C. **Fadiga Adrenal Corpo e Mente em Desequilíbrio**. *Anais do EVINCI-UniBrasil*, v. 2, n. 2, p. 749-763, 2016.
- FREIRE, D.S.; CATÂNIA, M. **Insuficiência adrenal**. Acesso em: 20 ago. 2021.
- GATELLI, R. B. G. S. **Experiência de vinte anos do Serviço de Cirurgia Oncológica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre em adrenalectomia videolaparoscópica**. 2016. 98 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Cirúrgicas) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016.
- GOUNDEN, V.; RAMPURSAT, Y. D.; JIALAL, I. Secretory tumors of the pituitary gland: A clinical biochemistry perspective. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, v. 57, n. 2, p. 150–164, 2019.

- GUYTON, A.C. e Hall J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13ª ed. São Paulo: Elsevier, 2017.
- KLINE, G. A. et al. **Primary aldosteronism: A common cause of resistant hypertension***CMAJ*, 2017.
- POURIAN, M.; MOSTAFAZADEH, D. B.; SOLTANI, A. Does this patient have pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40200-016-0230-1>>.
- REIS, A. A. N. **Distúrbios das glândulas suprarrenais**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Porto, Portugal. Universidade Fernando Pessoa, 2016.
- WOODCOCK, T. et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*, v. 75, n. 5, p. 654–663, 2020.