

Noémia Figueiredo Saraiva de Oliveira Lima

Distúrbios da Hipófise

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2015

Noémia Figueiredo Saraiva de Oliveira Lima

Distúrbios da Hipófise

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2015

© 2015
Noémia Figueiredo Saraiva de Oliveira Lima
TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

Noémia Figueiredo Saraiva de Oliveira Lima

Distúrbios na Hipófise

Noémia Figueiredo Saraiva de Oliveira Lima

Dissertação apresentada à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos requisitos
para a obtenção do grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas.

Resumo

A homeostasia das atividades metabólicas do organismo depende da interação entre o sistema nervoso e o sistema endócrino. As glândulas endócrinas são constituídas pelo corpo pineal, hipófise, tiróide, paratiróides e suprarrenais. As hormonas são os produtos de secreção das glândulas endócrinas e são segregadas para a corrente sanguínea com destino aos tecidos e órgãos, onde se produzem efeitos fisiológicos. A regulação endócrina realiza-se através de um mecanismo de “feedback positivo”, estimulante da secreção endócrina ou “feedback negativo”, inibidor. A hipófise é uma glândula situada na turca do osso esfenoide, sendo constituída pelo lobo posterior e anterior. As neurohormonas da hipófise posterior são a ADH, que atua nos rins, e a ocitocina, que atua na musculatura uterina e mamária. As hormonas da adenohipófise são a GH, que regula o crescimento dos tecidos e órgãos, a TSH, que regula a atividade secretora da glândula da tiróide, a ACTH, que regula a atividade das glândulas suprarrenais, a LH e a FSH, que regulam a atividade das gónadas sexuais e a PRL, que regula a produção de leite pelas glândulas mamárias durante a lactação.

Os distúrbios da hipófise caracterizam-se por hiperpituitarismo, com libertação hormonal excessiva, e hipopituitarismo com diminuição da libertação hormonal. Alguns exemplos de hiperpituitarismo são a acromegalia e o gigantismo, o síndrome de Cushing, o síndrome da secreção inadequada da hormona ADH, adenoma secretor de TSH e a hiperprolactinemia. Exemplos de hipopituitarismo são o síndrome de Kallman, o nanismo hipofisário e o síndrome de Sheehan. O diagnóstico clínico deve ser confirmado por testes de diagnóstico, como por exemplo os testes bioquímicos e a ressonância magnética. O tratamento é realizado com terapêutica medicamentosa, cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Palavras-chave: “glândula endócrina”, “hipófise”, “hormonas”, “hiperpituitarismo”, “hipopituitarismo”.

Abstract

The homeostasis of metabolic activities in the body depends on the interaction between the nervous system and the endocrine system. The endocrine glands are comprised by the pineal body, pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. The hormones are secretory products of the endocrine glands, and are secreted into the blood stream bound to tissues and organs, where they produce physiological effects. The endocrine regulation takes place through a “positive feedback”, stimulating endocrine secretion or a “negative feedback”, inhibitor mechanism. The pituitary is a gland located in the sphenoid bone, which comprises the posterior and anterior lobe. The neurohormones of the posterior pituitary are ADH, which acts on the kidneys, and oxytocin, which acts on uterine and breast muscles. The anterior pituitary hormones are GH, which regulates the growth of tissues and organs, TSH, which regulates the secretory activity of the thyroid gland, ACTH, which regulates the activity of the adrenals, LH and FSH, which regulate the activity of the sex gonads and PRL, which regulates the producing mammary glands for milk during lactation.

The pituitary disorders are characterized by hyperpituitarism with excessive hormone release and hypopituitarism with decreased hormone release. Some examples are hyperpituitarism acromegaly and gigantism, Cushing's syndrome, syndrome of inappropriate secretion of the ADH hormone, TSH secreting adenomas and hyperprolactinemia. Examples of hypopituitarism are Kallman's syndrome, pituitary dwarfism and the Sheehan's syndrome. The clinical diagnosis must be confirmed by diagnostic tests such as biochemical tests and magnetic resonance imaging. The treatment is performed with drug therapy, surgery, radiotherapy and chemotherapy.

Keywords: "endocrine gland," "pituitary", "hormones", "hyperpituitarism", "hypopituitarism".

À minha família, mãe e avô pelo apoio incondicional.

Ao João Monteiro por tudo.

Agradecimentos

A todos os que contribuíram direta ou indiretamente para a conclusão desta etapa na minha formação académica, a realização do meu projecto de Dissertação. Agradeço, em particular, à Professora Doutora Fernanda Leal, minha orientadora, pela sua disponibilidade, compreensão e apoio prestado. A sua orientação foi essencial em todos os momentos. Um agradecimento à Farmácia Patrício pela paciência, apoio e amizade durante o meu percurso académico. À minha família, amigos e colegas da UFP que sempre estiveram presentes e me apoiaram desde o primeiro dia nesta Universidade. Ao João Monteiro pelo apoio incondicional, paciência, carinho e amizade.

Índice Geral

Índice de Figuras.....	VII
Lista de Abreviaturas.....	IX
I. Introdução.....	1
II. Hipófise ou glândula pituitária.....	3
2.1. Características gerais.....	3
2.2. Secreção e regulação das hormonas da hipófise.....	4
2.3. Ação das hormonas da hipófise no metabolismo.....	7
2.3.1. Hormona antidiurética ou vasopressina.....	7
2.3.2. Ocitocina.....	9
2.3.3. Hormona do crescimento ou somatotrofina.....	10
2.3.4. Hormona tireoestimulante ou tirotrofina.....	12
2.3.5. Hormona adrenocorticotrófica ou adrenocorticotrofina.....	13
2.3.6. Hormonas luteinizante e folículoestimulante.....	14
2.3.7. Prolactina.....	17
III. Hiperpituitarismo.....	19
3.1. Acromegalia e gigantismo.....	19
3.1.1. Diagnóstico.....	20
3.1.2. Tratamento.....	21
3.2. Síndrome de Cushing clássico e ectópico.....	23
3.2.1. Diagnóstico.....	25
3.2.2. Tratamento.....	27
3.3. Hiperprolactinemia.....	28
3.3.1. Diagnóstico.....	29
3.3.2. Tratamento.....	31

3.4. Síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética	33
3.4.1. Diagnóstico.....	34
3.4.2. Tratamento.....	35
3.5. Adenoma hipofisário secretor de hormona tireoestimulante	37
3.5.1. Diagnóstico.....	38
3.5.2. Tratamento.....	39
IV. Hipopituitarismo	40
4.1. Síndrome de Kallmann	40
4.1.1. Diagnóstico.....	41
4.1.2. Tratamento.....	42
4.2. Síndrome de Sheehan	43
4.2.1. Diagnóstico.....	44
4.2.2. Tratamento.....	45
4.3. Nanismo hipofisário	46
4.3.1. Diagnóstico.....	46
4.3.2. Tratamento.....	47
V. Conclusão	49
VI. Bibliografia	51

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura anatomofisiológica da hipófise _____	3
Figura 2 - Relações anatômico-funcionais hipotálamo e hipófise _____	4
Figura 3 - Síntese e processamento de ocitocina e ADH _____	6
Figura 4 - Hormonas da adenohipófise, órgãos-alvo e efeitos fisiológicos _____	7
Figura 5 - Mecanismo de excreção de água _____	8
Figura 6 - Efeitos fisiológicos da regulação e libertação de ocitocina _____	9
Figura 7 - Libertação e efeitos da GH _____	11
Figura 8 - Eixo hipotálamo-hipófise-tiróide _____	13
Figura 9 - Secreção e regulação da libertação de ACTH _____	14
Figura 10 - Regulação hormonal da FSH e LH na mulher _____	16
Figura 11 - Regulação hormonal da FSH e LH no homem _____	17
Figura 12 - Efeitos fisiológicos da prolactina _____	18
Figura 13 - Manifestações clínicas de acromegalia. (A) Crescimento ósseo do crânio e mandíbula; (B) Dedos em “salsicha” _____	20
Figura 14 - Estrutura do octreótido _____	22
Figura 15 - Estrutura da cabergolina _____	22
Figura 16 - Estrutura do pegvisomanto _____	23
Figura 17 - Pletora facial e face em “lua -cheia” _____	24
Figura 18 - Microadenoma na hipófise (seta) com elevação do bordo hipofisário, visualizado por ressonância magnética nuclear _____	26
Figura 19 - Estrutura do cetoconazol _____	28
Figura 20 - Prolactinoma visualizado por microscopia electrónica _____	30
Figura 21 - Estrutura da bromocriptina _____	31
Figura 22 - Estrutura da furosemida _____	35
Figura 23 - Estrutura do lixivaptan _____	36
Figura 24 - Estrutura do tolvaptan _____	36

Figura 25 - Estrutura do satavaptan _____	37
Figura 26 - Estrutura do conivaptan _____	37
Figura 27 - Ressonância magnética com gadolínio macroadenoma hipointensa centro e lado direito da sela turca, com possibilidade de extensão supre-selar (seta curva) ____	39
Figura 28 - Sintomas de hipogonadismo hipogonadotrófico, micropénis _____	40
Figura 29 - (A) Hipoplasia óssea na região fronto-nasal. (B) Lábio leporino _____	41
Figura 30 - Ressonância magnética com gadolínio que mostra uma sela vazia (círculo vermelho) _____	44
Figura 31 - Estrutura da desmopressina _____	45

Lista de Abreviaturas

ACTH - Hormona adrenocorticotrófica, do inglês *adrenocorticotropic hormone*

ADH - Hormona antidiurética ou vasopressina, do inglês *antidiuretic hormone or vasopressin*

AVP - Arginina vasopressina

AMPc - Adenosina monofostato cíclica

CRH - Hormona libertadora de corticotrofina, do inglês *corticotropin releasing hormone*

DA – Dopamina, do inglês *dopamine*

FDA- *Food and Drug Administration*

FSH - Hormona foliculoestimulante, do inglês *follicle stimulating hormone*

GH - Hormona do crescimento, do inglês *growth hormone*

GHIH - Hormona inibidora do crescimento, do inglês *inhibiting growth hormone*

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofina, do inglês *gonadotropin releasing hormone*

GHRH - Hormona libertadora da hormona do crescimento, do inglês *releasing hormone growth hormone*

HbA1c - Hemoglobina glicosilada

HIV-Vírus da imunodeficiência humana, do inglês *human immunodeficiency virus*

IGF- Fator de crescimento semelhante à insulina, do inglês *insulin-like growth factor*

ISRS – Inibidores selectivos da recaptção de serotonina

LH - Hormona luteinizante, do inglês *luteinizing hormone*

LHRH - Hormona libertadora da hormona luteinizante, do inglês *luteinizing hormone releasing hormone*

NPV - Núcleos paraventriculares

NSO - Núcleos supra-ópticos

PIH - Hormona inibidora de prolactina, do inglês *inhibitory hormone of prolactin*

Posm - Osmolaridade plasmática, do inglês *plasma osmolality*

PRL - Prolactina

PRH - Hormona libertadora de prolactina, do inglês *releasing hormone prolactin*

SNC- Sistema nervoso central

SRAA - Sistema renina-angiotensina-aldosterona

SST - Somatostatina

STH - Somatotrofina

T₃ - Triiodotironina

T₄ - Tetraiodotironina ou tiroxina

Uosm- Osmolaridade urinária, do inglês *urinary osmolality*

TRH - Hormona libertadora de tirotrofina, do inglês *releasing hormone thyrotropin*

TSH - Hormona tireoestimulante, do inglês *thyroid stimulating hormone*

I. Introdução

O sistema nervoso central (SNC) e o sistema endócrino interagem coordenando as atividades metabólicas do corpo. O sistema nervoso autónomo liberta neurotransmissores nos tecidos e órgãos. Por sua vez, o sistema endócrino liberta hormonas na corrente sanguínea, que influenciam a resposta das células-alvo em determinado local, e garante a homeostasia (Gartner e Hiatt, 2014).

O termo endócrino deriva do grego *endo*, que significa dentro e *crino* que significa separar (Seeley et al., 2011). O sistema endócrino é constituído por glândulas sem ductos, que segregam sinais químicos para o sistema circulatório. As glândulas endócrinas são contituídas pelo corpo pineal, hipófise, tiróide, paratiróides e suprarrenais e são muito vascularizadas, permitindo que os produtos de secreção, hormonas, sejam segregados para a corrente sanguínea, com destino aos tecidos-alvo (Gartner e Hiatt, 2014; Seeley et al., 2011). Muitas hormonas que circulam na corrente sanguínea estão ligadas a proteínas plasmáticas e são biologicamente inativas. Quando libertadas no local-alvo são ativadas. Os resíduos hormonais podem ser degradados pelo fígado ou rins (Gartner e Hiatt, 2014).

As hormonas são mensageiros químicos libertados na corrente sanguínea, cujas funções nas células- ou órgãos-alvo são a regulação do crescimento, manutenção das características morfológicas masculinas e femininas e ainda o comportamento dos indivíduos (Widmaier et al., 2014). Classificam-se de acordo com a sua composição em proteínas e polipeptídeos de natureza insolúvel, como por exemplo a insulina e a hormona folículo-estimulante (FSH); derivados de aminoácidos, sobretudo de natureza hidrossolúvel, como a tiroxina e adrenalina; esteróides e derivados de ácidos gordos, principalmente de natureza lipossolúvel, como por exemplo o estrogénio, a progesterona e a testosterona (Gartner e Hiatt, 2014).

Nos tecidos-alvo as hormonas ligam-se a recetores específicos da célula-alvo, permitindo o controlo de muitas funções biológicas (Gartner e Hiatt, 2014; Seeley et al., 2011). Os recetores estão localizados na membrana plasmática da célula-alvo, designando-se recetores de superfície celular, ou no citoplasma, ligando-se a hormonas

que se difundem através da membrana plasmática. A ligação de uma hormona ao recetor desencadeia um sinal químico, que inicia a transdução do sinal em sinal bioquímico. É através do mecanismo de “feedback” que é possível a regulação do normal funcionamento do sistema endócrino, e assim garantir a homeostase (Gartner e Hiatt, 2014).

Os distúrbios no sistema endócrino ocorrem na síntese e libertação de hormonas, e nas respostas anormais dos órgãos-alvo às suas hormonas. As doenças endócrinas podem ser classificadas em patologias associadas à sub-produção ou à super-produção de hormonas, e quanto às consequências bioquímicas e clínicas. Surgem frequentemente manifestações clínicas com desenvolvimento de tumores, que podem ser não funcionais ou estar associados à super-produção ou sub-produção de hormonas (Kumar et al., 2013).

As patologias da hipófise caracterizam-se por afetar primariamente o lobo anterior ou o lobo posterior, e estão associadas ao hiperfuncionamento da hipófise, que desencadeia excesso de secreção de hormonas, ou hipofuncionamento, com diminuição da secreção hormonal trófica (Kumar et al., 2013; Lazenby, 2012).

Este trabalho tem por objectivo abordar o normal funcionamento da hipófise, os distúrbios relacionados com o hiper- e hipopituitarismo, os meios de diagnóstico e os tratamentos utilizados. Este tema é relevante na medida em que a hipófise é uma glândula que está relacionada com o normal funcionamento de outras glândulas. Consequentemente, surge a necessidade de estudar as manifestações clínicas produzidas pelas hormonas em excesso ou défice, assim como adequar às diferentes patologias um meio de diagnóstico e tratamento. A metodologia utilizada foi a análise bibliográfica sobre o referido tema. As bases de dados utilizadas foram a *Pubmed*, *Scimedirect*, *Scielo*, *B-on* e o *Google académico*. Foram consultados artigos de revisão publicados entre 2000-2015. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram hiperpituitarismo, hipopituitarismo, hipófise ("pituitary", "hyperpituitarism", "hypopituitarism").

II. Hipófise ou glândula pituitária

2.1. Características gerais

A hipófise mede aproximadamente 1 cm de diâmetro, pesa 0,5 a 1,0 g e está situada na turca do osso esfenóide (Figura 1). Está localizada inferiormente em relação ao hipotálamo e estabelece ligações com este pelo infundíbulo. É um órgão que está dividido em lobo posterior ou neurohipófise, e lobo anterior ou adenohipófise (Seeley et al., 2011).



Figura 1 - Estrutura anatomofisiológica da hipófise (adaptado de Graciete Oliveira Pbworks, 2015)

Os lobos apresentam origem embrionária diferente, o que se manifesta na sua estrutura e função. A hipófise posterior ou neurohipófise forma-se durante o desenvolvimento embrionário, da parte inferior do cérebro, e assim os seus axónios estendem-se desde a parte inferior do hipotálamo. As secreções desta glândula são denominadas neurohormonas. A adenohipófise ou lobo anterior da hipófise é formada a partir do tecido embrionário do epitélio oral, não apresentando conexões neurais com o hipotálamo. Apresenta capacidade de produzir as suas próprias hormonas, mas a sua secreção é regulada pelo hipotálamo (Fox, 2011).

O divertículo hipofisário ou bolsa de Rathke contém a adenohipófise e estabelece relações com a cavidade bucal do embrião. Na proximidade da neurohipófise esta bolsa perde a ligação com a cavidade bucal e com a adenohipófise (Seeley et al., 2011).

2.2. Secreção e regulação das hormonas da hipófise

O hipotálamo está relacionado com a adenohipófise e a neurohipófise devido ao sistema portal sanguíneo, onde o suprimento sanguíneo arterial para a eminência mediana e para a hipófise é assegurado pelas artérias hipofisárias superior medial e inferior. Os neurónios magocelulares dos núcleos supraóptico (NSO) e núcleos paraventricular (NPV) apresentam axónios longos, que terminam na neurohipófise (Figura 2).

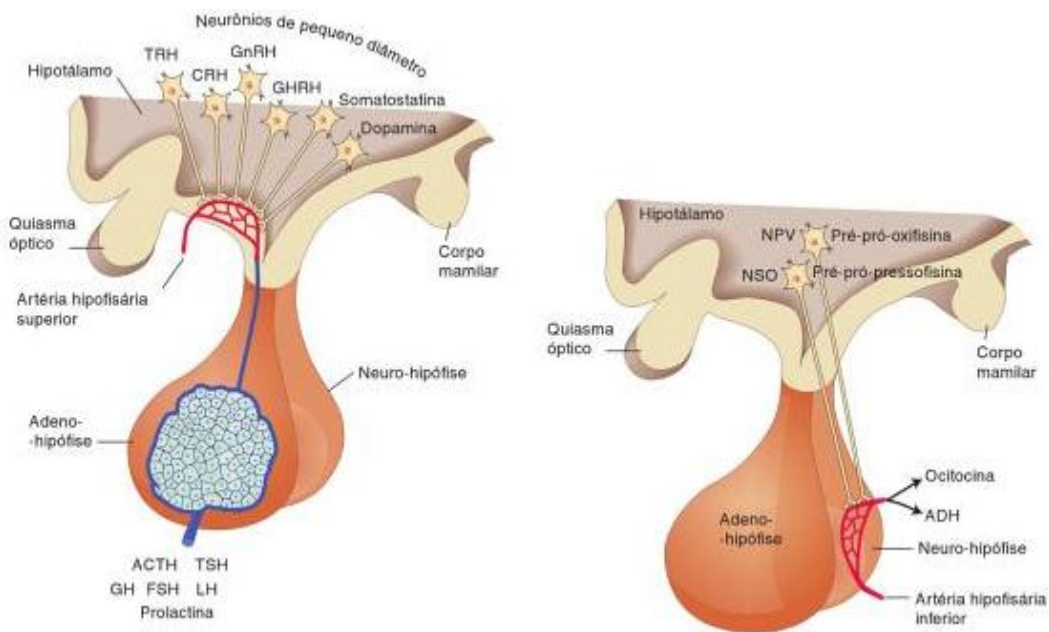


Figura 2 - Relações anatómico-funcionais hipotálamo e hipófise (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

O hipotálamo controla a atividade secretora da adenohipófise, e a adenohipófise controla a atividade secretora das glândulas da tiróide, suprarrenais e gónadas sexuais. Por sua vez, as atividades secretoras destes órgãos influenciam a atividade secretora da hipófise e, conseqüentemente do hipotálamo. A atividade do sistema endócrino é regulada por um mecanismo de "feedback". O "feedback negativo" ou inibidor ocorre

quando a concentração das hormonas secretadas por uma glândula (tiróide, suprarrenais e gónadas sexuais) atingem uma concentração maior do que o necessário, condicionando assim a interrupção da secreção hormonal e a interrupção deste mecanismo. O "feedback" é denominado "feedback positivo" quando a concentração da hormona diminui, surgindo a necessidade da glândula secretá-la para garantir a atividade fisiológica (Fox, 2011).

O feixe hipotálamo-hipofisário é uma via nervosa constituída pelos axónios, que se estendem desde o hipotálamo, pelo infundíbulo, até à neurohipófise. Nos neurónios magnocelulares hipotalâmicos, localizados no corpo celular, ocorre no retículo endoplasmático a síntese da pré- e pró-hormona da hormona anti-diurética (ADH) e da ocitocina (Figura 3). Segue-se no aparelho de golgi, o empacotamento em grânulos e o transporte pelos axónios do trato hipotálamo-hipófise, onde se procede o processamento hormonal. As neurohormonas (péptidos precursores de ADH e ocitocina) produzidas no hipotálamo, chegam à neurohipófise na forma de vesículas de neurosecreção. Estas vesículas contêm péptidos biologicamente ativos, a ocitocina e a ADH, e outros produtos peptídicos do processamento hormonal, neurofisinas, que são libertadas dos terminais nervosos para a neurohipófise. O influxo de cálcio, através de canais dependentes de voltagem, causa despolarização e abertura dos canais de cálcio, ocorrendo assim exocitose do conteúdo das vesículas na neurohipófise para a circulação sistémica (através do seio cavernoso e da veia jugular interna). Estas hormonas apresentam semi-vida curta, pelo que são rapidamente depuradas da circulação pelos rins, e em menor extensão, pelo fígado e encéfalo (Raff e Levitzky, 2011; Seeley et al., 2011).

Distúrbios da Hipófise

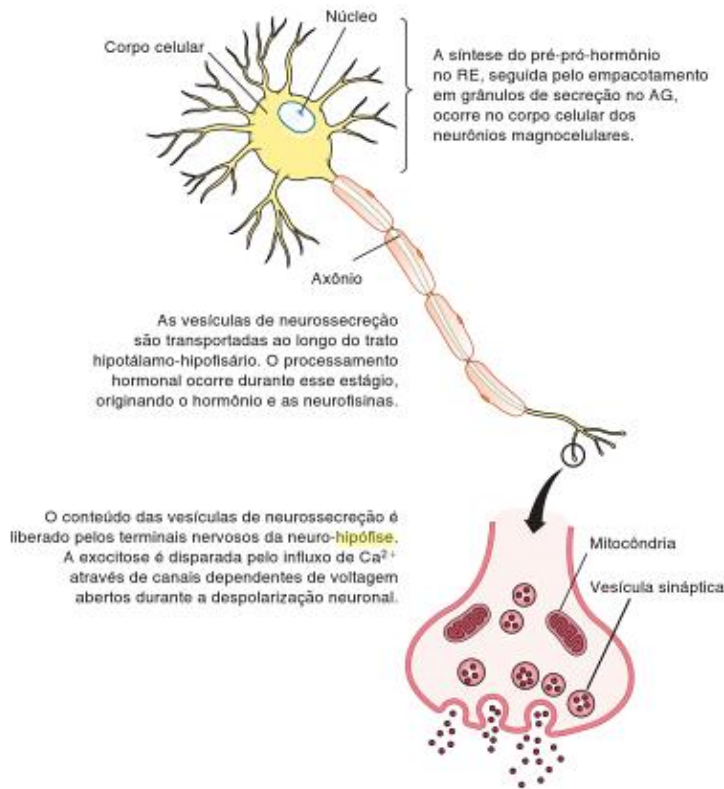


Figura 3 - Síntese e processamento de ocitocina e ADH (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

As hormonas hipotalâmicas reguladoras são a hormona libertadora de corticotrofina (CRH), que estimula a secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH); a hormona libertadora de tirotrofina (TRH), que estimula a secreção da hormona tireoestimulante ou tirotrofina (TSH); a hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), que estimula a secreção da hormona luteinizante (LH) e da hormona folículoestimulante (FSH); a hormona libertadora da hormona do crescimento (GHRH), que estimula a secreção da hormona do crescimento (GH) ou somatotrofina (STH); a somatostatina (SS) ou hormona inibidora do crescimento (GHIH), que inibe a secreção de GH; a hormona libertadora de prolactina (PRH) e a hormona inibidora da prolactina (PIH) ou dopamina (DA), que estimulam ou inibem, respetivamente, a secreção de prolactina (PRL).

Por sua vez, a adenohipófise é responsável pela secreção de GH, hormona responsável pelo crescimento, diferenciação óssea e muscular, e produção de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF); secreção de PRL, que atua nas glândulas mamárias a nível da produção de leite materno; ACTH, que atua nas glândulas suprarrenais com produção de hormonas como o cortisol, aldosterona e androgénios; FH e LH que atuam

na produção de hormonas pelas gónadas sexuais (ovários e testículos) como a testosterona, progesterona e estrogénio (Figura 4) (Fox, 2011; Seeley et al., 2011).

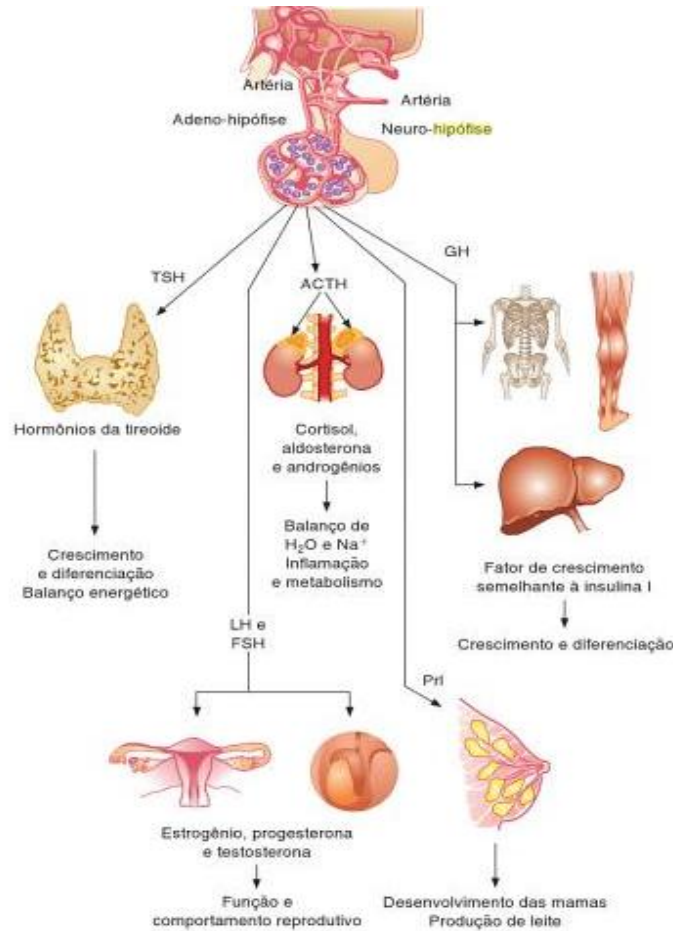


Figura 4 - Hormonas da adenohipófise, órgãos-alvo e efeitos fisiológicos (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

2.3. Ação das hormonas da hipófise no metabolismo

2.3.1. Hormona antidiurética ou vasopressina

A ADH é sintetizada pelos corpos celulares dos neurónios, nos NSO do hipotálamo, e transportada pelo interior dos axónios do feixe hipotálamo-hipofisário para a neurohipófise, onde fica armazenada nas extremidades dos axónios. Posteriormente, é libertada destas terminações para o sangue e transportada para os rins. Nos rins, as suas funções são o aumento da retenção de água e redução do volume de urina.

A atividade secretora da ADH varia em função das alterações de osmolalidade e do volume sanguíneo (se aumenta a osmolalidade, a concentração de solutos também aumenta em solução). Quando a osmolalidade sanguínea aumenta, aumenta a frequência dos potenciais de ação nos neurónios osmorreceptores (neurónios especializados hipotalâmicos que respondem a diferenças de pressão osmótica) e nas células neurosecretoras, aumentando a secreção da ADH no hipotálamo e libertação na neurohipófise. Como a ADH provoca aumento da retenção de água pelos rins, conseqüentemente ocorre diminuição do volume de urina produzido, e uma diminuição de osmolalidade no sangue (Figura 5) (Raff e Levitzky, 2011; Seeley et al., 2011).

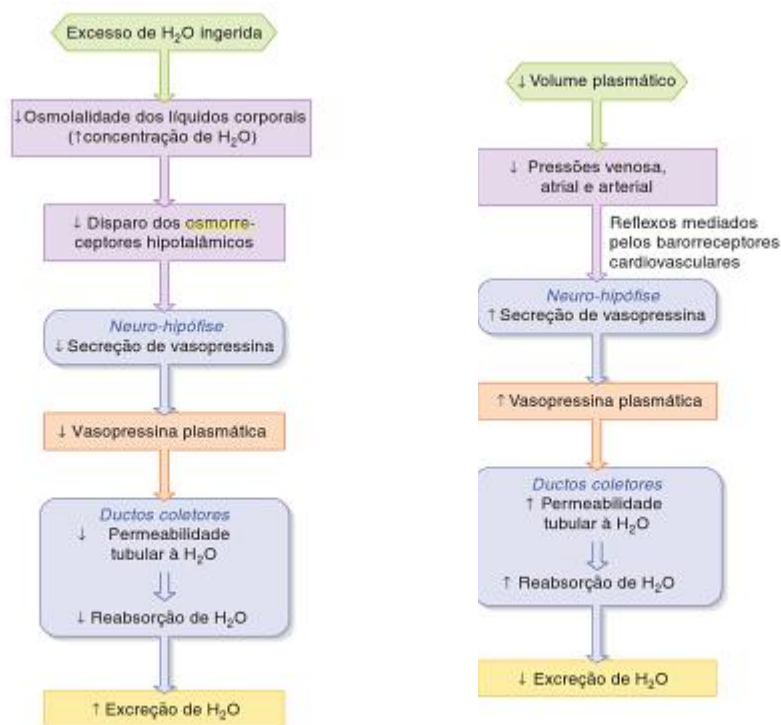


Figura 5 - Mecanismo de excreção de água (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

A diminuição da osmolalidade no sangue também pode ser ocasionada por excesso de água consumida. Por sua vez, diminui a frequência dos potenciais de ação nos neurónios osmorreceptores, diminui a quantidade da ADH sintetizada no hipotálamo, assim como a quantidade libertada na neurohipófise, e diminui a reabsorção renal. Verifica-se ainda que, em minutos ou poucas horas, o volume de água eliminada sob a forma de urina aumenta.

A ADH tem um papel importante na formação da urina e na manutenção da osmolalidade e do volume de líquido extracelular, dentro de valores normais. Ocorre diminuição do volume plasmático e diminuição da pressão arterial que, por sua vez, aumenta a frequência dos potenciais de ação nas células neurosecretoras do hipotálamo e aumenta a secreção de ADH. Conseqüentemente, aumenta a liberação de ADH da neurohipófise para a circulação sanguínea, e deste modo aumenta a retenção de água. Como a água existente na urina é extraída do sangue, à medida que aumenta a reabsorção renal, a quantidade de ADH no volume sanguíneo diminui. Se a pressão arterial ou o volume plasmático aumentar, este fenómeno manifesta-se na ordem inversa. Pode assim afirmar-se que a ADH tem por função o aumento da constrição dos vasos sanguíneos e também o aumento da pressão arterial (Raff e Levitzky, 2011).

2.3.2. Ocitocina

A ocitocina é sintetizada pelos corpos celulares dos neurónios nos NPV do hipotálamo, e é transportada ao longo dos axónios para a neurohipófise, onde é armazenada nas terminações dos axónios. Os efeitos fisiológicos da ocitocina são possíveis pela ligação desta hormona a recetores de ocitocina acoplados à proteína G na membrana plasmática, e expressos no útero, glândulas mamárias e no encéfalo (Figura 6).

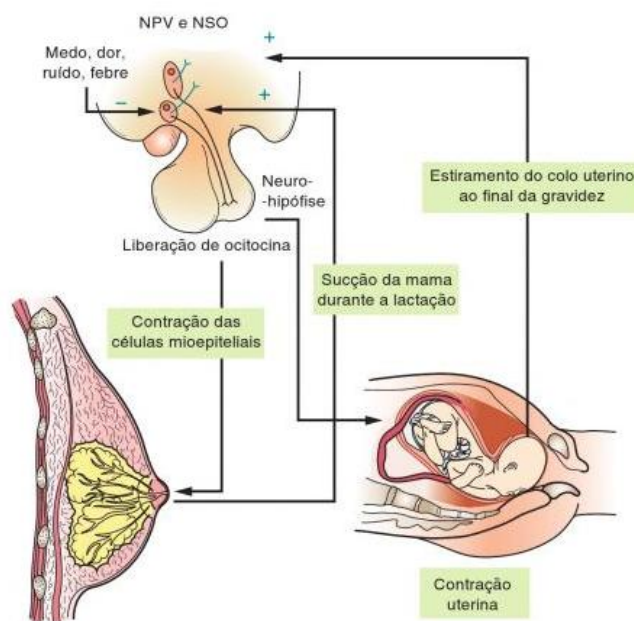


Figura 6 - Efeitos fisiológicos da regulação e liberação de ocitocina (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

A libertação de ocitocina estimula a contração das células musculares lisas uterinas durante o nascimento do bebé e a contração das células mioepiteliais mamárias, que rodeiam os alvéolos das glândulas mamárias, durante a lactação. A distensão do colo do útero no final da gravidez, o fim da estimulação das glândulas mamárias e a libertação de leite, constituem sinais fisiológicos que são transmitidos para os núcleos NSO e NPV do hipotálamo, terminando a libertação de ocitocina. A resposta das células musculares uterinas é influenciada positivamente pelo aumento do número de junções comunicantes, entre as células musculares lisas e o aumento da síntese de prostaglandinas (Raff e Levitzky, 2011).

Deste modo, sempre que os neurónios sensoriais recebem informações fisiológicas do útero e mamilos, transmitem potenciais de ação destes órgãos para a espinal medula, e de seguida para os NPV e NSO do hipotálamo. Se a concentração de ocitocina diminui, é estimulada a sua produção no hipotálamo através do mecanismo de “feedback positivo”, e são transmitidos potenciais de ação para os axónios do feixo hipotálamo-hipofisário até à neurohipófise, onde ocorre a libertação de ocitocina pelas terminações dos axónios. Verifica-se também um aumento de ocitocina plasmática em mulheres não grávidas durante a menstruação, permitindo a expulsão do epitélio uterino, e de menores quantidades de sangue durante a menstruação e durante a relação sexual, podendo interferir no trajeto dos espermatozóides através do útero (Seeley et al., 2011).

A ação da ocitocina no homem ainda não está totalmente esclarecida. No entanto, sabe-se que a concentração desta hormona pode diminuir em situações de ansiedade, e aumentar melhorando a libido e as relações sociais no homem e na mulher (Dacome e Garcia, 2008).

2.3.3. Hormona do crescimento ou somatotrofina

A GH é uma hormona importante na regulação do crescimento e metabolismo. Permite aumentar o número de aminoácidos que entram nas células e que são incorporados em proteínas; aumentar a lipólise (degradação dos triacilgliceróis) e a libertação de ácidos gordos pelos adipócitos, sendo os ácidos gordos utilizados como fontes de energia primária; aumentar a síntese e o armazenamento de glicogénio nos tecidos, utilizando a

glucose como uma fonte de energia secundária; regular os níveis de nutrientes no sangue depois das refeições e durante os períodos de jejum (Figura 7).

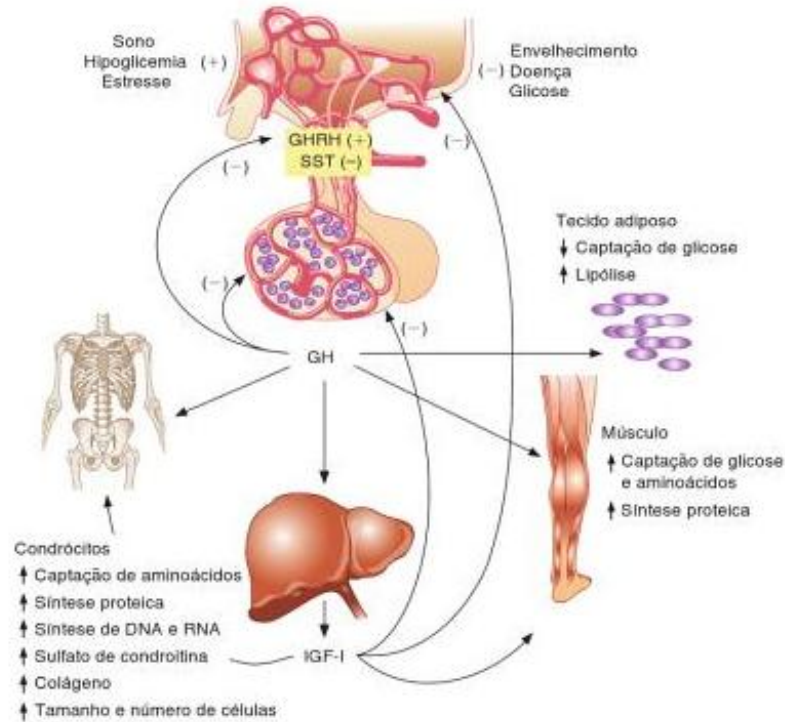


Figura 7 - Liberação e efeitos da GH (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

Indiretamente, a GH aumenta a produção de polipéptidos pelo fígado, pelos músculos esqueléticos e por outros tecidos. As IGF ou somatomedinas são polipéptidos produzidos em resposta à GH. As IGF são transportadas no sangue até aos recetores dos tecidos alvo, onde ocorre estimulação e crescimento das cartilagens, dos ossos e aumento da síntese proteica nos músculos esqueléticos (Seeley et al., 2011). São exemplos o IGF-I ou somatomedina C, responsável pelo crescimento, desenvolvimento muscular, diminuição dos níveis de gordura corporal e aumento da síntese de proteínas, e o IGF-II ou somatomedina A, responsável pelo crescimento fetal e ciclo ovárico. São ambos polipéptidos produzidos pelo fígado que apresentam uma estrutura idêntica à insulina (Raff e Levitzky, 2011).

A regulação da libertação de GH é possível pela libertação de duas neurohormonas libertadas pelo hipotálamo, a GHRH, que estimula a secreção de GH, e a SS ou GHIH, que inibe a secreção de GH. Os estímulos que influenciam a secreção de GH atuam no hipotálamo para aumentar ou diminuir a secreção de GHRH ou GHIH. Deste modo, a secreção de GH é estimulada pela diminuição dos níveis de glicemia e pelo stress, e é inibida pelo aumento dos níveis de glicemia. A elevação dos níveis sanguíneos de alguns aminoácidos também aumenta a secreção de GH. Verifica-se também que a secreção de GH é maior durante o sono profundo e nas crianças. Além de GH há outros fatores que influenciam o crescimento, tais como a genética, a nutrição e as hormonas sexuais (Seeley et al., 2011).

2.3.4. Hormona tireoestimulante ou tirotrofina

A TSH é uma glicoproteína constituída por subunidades alfa e beta, as quais se ligam aos recetores de membrana da glândula da tiróide. A sua função é estimular a síntese e a secreção das hormonas tiroideias pela glândula da tiróide. A TSH atinge níveis mais elevados durante a noite (Seeley et al., 2011).

A TRH é proveniente do hipotálamo e liga-se a um recetor acoplado à proteína G, localizado na adenohipófise, verificando-se influxo de cálcio, através de canais dependentes de voltagem, despolarização e abertura dos canais de cálcio. O aumento da concentração de cálcio extracelular desencadeia a secreção e libertação de TSH pela adenohipófise. A TSH estimula a glândula tiroideia na produção de triiodotironina (T_3) e tetraiodotironina ou tiroxina (T_4), hormonas estimulantes do metabolismo celular. Deste modo, a secreção de TSH é controlada pela TRH, e ainda pelas hormonas produzidas pela glândula tiroideia (T_3 e T_4). Por outro lado, as hormonas tiroideias T_3 e T_4 inibem a secreção de TRH e, conseqüentemente, de TSH. Fatores adicionais inibidores da secreção de TSH são a DA, SS e glucocorticóides (Figura 8) (Raff e Levitzky, 2011).

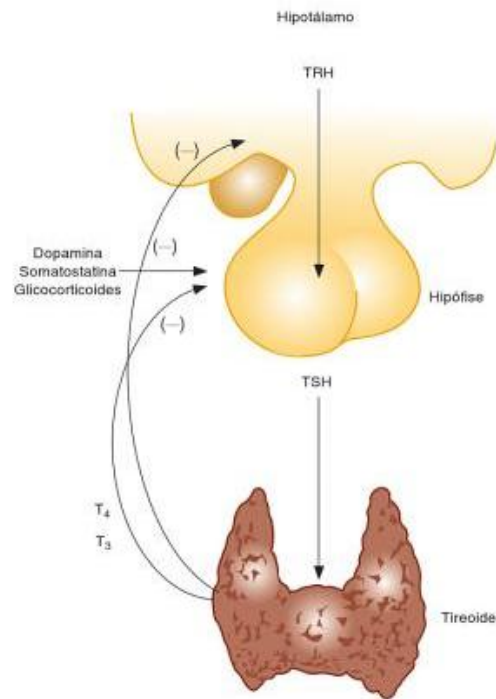


Figura 8 - Eixo hipotálamo-hipófise-tiróide (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

2.3.5. Hormona adrenocorticotrófica ou adrenocorticotrofina

A ACTH é uma hormona derivada de um precursor molecular, pro-opiomelanocortina, e atua nas glândulas suprarrenais. Por estimulação do hipotálamo ocorre produção de CRH, que estimula a secreção de ACTH na adenohipófise. A ACTH é libertada na circulação sistêmica e liga-se aos recetores de membrana, ativando o mecanismo da proteína G do córtex suprarrenal, e estimulando a produção e libertação de glucocorticóides (cortisol), mineralocorticóides (aldosterona) em menor quantidade e precursores andrógenos (Raff e Levitzky, 2011).

A libertação de CRH e ACTH é estimulada pontualmente pelo stress, infeção, hipoglicemia, exercício físico, cirurgia ou trauma. A secreção circadiana de ACTH ocorre de forma pulsátil, com maior intensidade de manhã e menor durante a noite. Verifica-se que o nível sérico de cortisol é máximo entre as 6 e as 8 horas da manhã, e durante o sono, pouco antes do despertar. Pode ainda ocorrer “feedback negativo” de cortisol. Assim, se a concentração de cortisol plasmático aumentar, verifica-se inibição de ACTH na adenohipófise e de CRH no hipotálamo (mecanismo de “feedback

negativo”) (Figura 9). O cortisol é a hormona anti-stress, anti-inflamatória e anti-insulina (Cardoso e Palma, 2009).

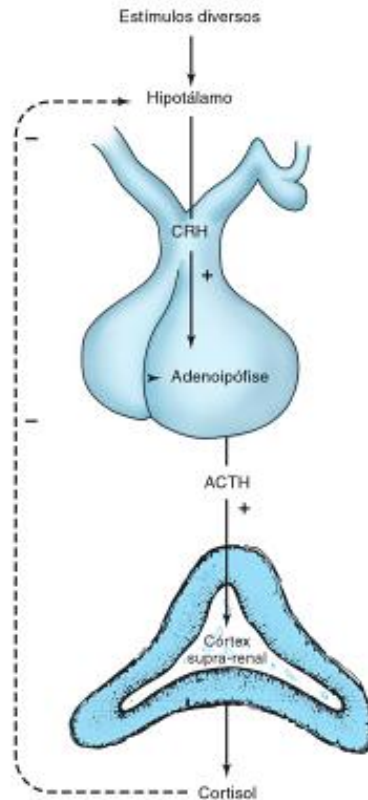


Figura 9 - Secreção e regulação da libertação de ACTH (adaptado de Stephen et al., 2011)

2.3.6. Hormonas luteinizante e folículoestimulante

As gonadotrofinas são hormonas que atuam nas gónadas sexuais e, englobam a LH e a FSH. Estas hormonas são segregadas pela adenohipófise e regulam a reprodução. A secreção destas hormonas é assegurada pela libertação de uma hormona produzida no hipotálamo, GnRH, a qual atua nas células da adenohipófise. A LH e a FSH são segregadas para o sangue e ligam-se aos recetores de membrana, pelo mecanismo de acoplagem à proteína G, aumentando a síntese intracelular de AMPc e estimulando a produção de gâmetas (espermatozóides nos testículos e óvulos nos ovários) (Seeley et al., 2011).

O controlo de “feedback” pelo sistema hipotálamo-hipofisário é um controlo negativo. Se a concentração das hormonas esteróides (testosterona no homem e estrogénio na mulher) aumentar, verifica-se “feedback negativo” na adenohipófise, diminuindo a produção de FSH e LH, e “feedback negativo” no hipotálamo, diminuindo a produção de GnRH (Fox, 2011).

Durante a gestação (2º ao 5º mês) a concentração plasmática de gonadotrofinas produzidas é muito pequena. Durante a infância a secreção de gonadotrofinas é nula, sendo que, ocorre reativação na adolescência e verifica-se aumento da secreção de FSH em relação à LH. Em idade reprodutiva, a mulher apresenta aumentos cíclicos mensais de LH em relação à FSH, o que não se verifica nos homens. Verifica-se também que, para ambos os sexos em idade superior a 50 anos, aumenta a produção de gonadotrofinas, em que a FSH é maior que a LH. Este aumento de FSH em relação a LH é mais acentuado para as mulheres do que para os homens, correspondendo à menopausa (Stanton e Koeppen, 2010).

A FSH e a LH atuam durante o ciclo menstrual da mulher e apresentam uma secreção pulsátil e sincronizada (Figura 10). A FSH estimula o desenvolvimento folicular nos ovários e a secreção de estrogéneos, constituindo-se assim, a fase folicular. O estrogénio é responsável pelo desenvolvimento e manutenção dos caracteres femininos, desenvolvimento das características sexuais secundárias femininas (depósito de gordura nas mamas, nádegas e coxas; crescimento dos pêlos púbicos e axilares; desenvolvimento das glândulas mamárias e alargamento da pelve). A LH controla o amadurecimento dos folículos de Graaf, a ovulação, formação e manutenção do corpo lúteo durante a fase lútea e estimula a secreção de progesterona e estrogéneos. A progesterona é responsável pela preparação do endométrio para a implantação do embrião, e preparação da glândula mamária para a lactação. Se ocorrer fecundação, o embrião produz gonadotrofina coriónica, que mantém o corpo lúteo. Se não ocorrer, o corpo lúteo acaba por se degenerar, ocorrendo a menstruação. Se a concentração plasmática de estrogénio e progesterona aumentar verifica-se o controlo por “feedback negativo” a nível da adenohipófise (Applegate, 2012).

Distúrbios da Hipófise

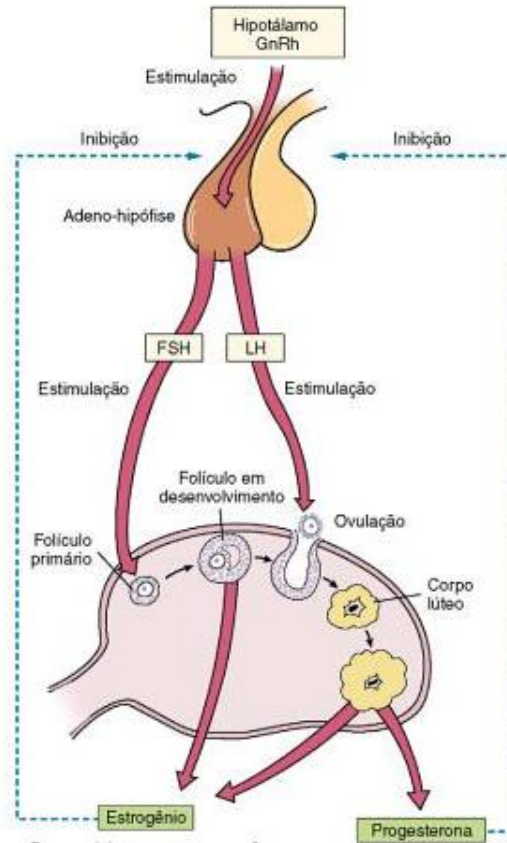


Figura 10 - Regulação hormonal da FSH e LH na mulher (adaptado de Applegate, 2012)

Nos homens a FSH estimula a espermatogênese pelas células dos túbulos seminíferos (células de Sertoli), em conjunto com a testosterona (Figura 11). A LH estimula a produção de testosterona pelas células de Leydig ou células intersticiais. A testosterona é responsável pelo desenvolvimento tecidual dos testículos, próstata e características sexuais secundárias (como o desenvolvimento muscular e ósseo, crescimento de pêlos faciais axilares e púbicos, aumento do metabolismo basal, diminuição da gordura corporal e desenvolvimento de voz grave) (Raff e Levitzky, 2011).

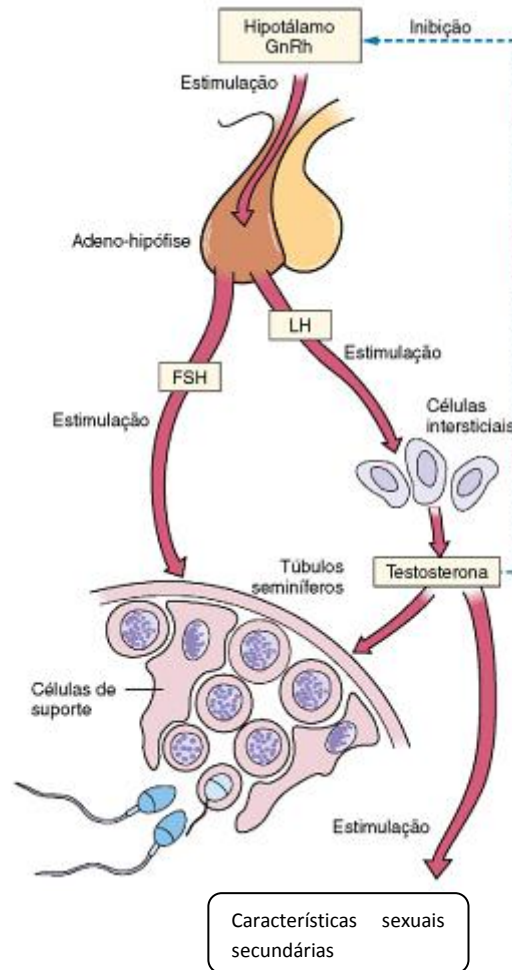


Figura 11 - Regulação hormonal da FSH e LH no homem (adaptado de Applegate, 2012)

2.3.7. Prolactina

A PRL é uma hormona produzida pela adenohipófise. Tem um papel importante no desenvolvimento normal do tecido mamário e na produção de leite pelas glândulas mamárias nas mulheres lactentes. A PRH é uma neurohormona hipotalâmica responsável pela libertação de PRL pela adenohipófise. A PRL liga-se aos recetores de membrana que fosforilam as proteínas intracelulares, e produzem a resposta celular. A libertação de PRL na adenohipófise está submetida ao controlo negativo da DA hipotalâmica (Figura 12). A sucção dos mamilos estimula a libertação de PRL, e por sua vez, a PRL inibe a sua própria produção, ao estimular a libertação de DA pelo hipotálamo (Raff e Levitzky, 2011).

Distúrbios da Hipófise

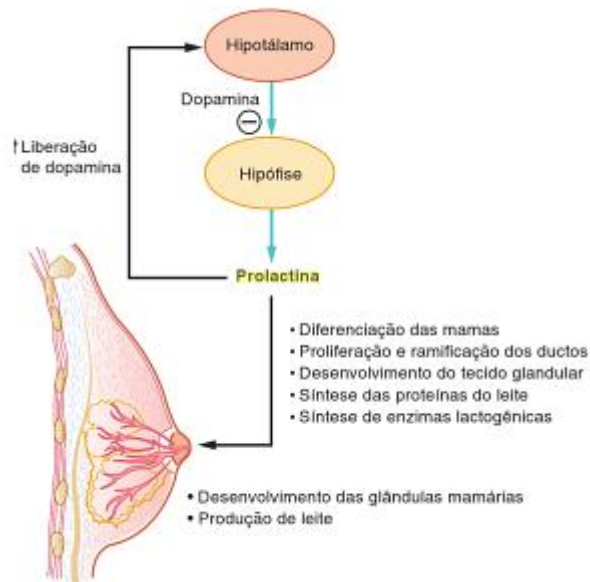


Figura 12 - Efeitos fisiológicos da prolactina (adaptado de Raff e Levitzky, 2011)

A PRL também pode aumentar o número de moléculas recetoras para a FSH e a LH nos ovários, tendo um efeito facilitador para a FSH e a LH. Após a ovulação, também pode estimular o aumento da secreção de progesterona pelo ovário. Os homens apresentam níveis menores de PRL, não estando ainda totalmente esclarecido o mecanismo fisiológico (Seeley et al., 2011).

III. Hiperpituitarismo

3.1. Acromegalia e gigantismo

As manifestações clínicas de acromegalia decorrem devido ao excesso da GH e/ou de IGF-I, assim como do efeito do adenoma hipofisário sobre as estruturas adjacentes à sela túrcica ou fossa hipofisária. A secreção ectópica da GHRH pode estar relacionada com a presença de acromegalia e gigantismo, em doentes que apresentam tumores carcinóides ou das ilhotas de langerhans no pâncreas (Neto et al., 2011).

A secreção de GH, embora elevada, apresenta prevalência aleatória ao longo do dia. Verifica-se que não ocorre supressão de glucose, e por sua vez, não há estimulação da GH pela hipoglicemia. Ocorre anormal libertação da GH pela TRH e GnRH. A hipersecreção crónica da GH é causada pela estimulação e libertação de IGF-I. O IGF-I está relacionado com a proliferação dos ossos, cartilagens e tecidos moles e o aumento de tamanho de outros órgãos, desencadeando manifestações clássicas de acromegalia. A incidência de acromegalia é aproximadamente igual em ambos os sexos, embora com maior prevalência na faixa etária dos 40 anos (Greenspan et al., 2013).

Os sintomas caracterizam-se (Figura 13) por face acromegálica com crescimento ósseo localizado e excessivo do crânio e da mandíbula; aumento das extremidades (dedos em “salsicha”); artralgia e síndrome do túnel do carpo; apneia do sono; alterações do metabolismo glicídico (com resistência à insulina, intolerância à glucose e diabetes *mellitus*); sintomas cutâneos (espessamento da pele, aumento da oleosidade e papilomas cutâneos); sintomas cardiovasculares (hipertensão arterial sistémica, insuficiência cardíaca, arritmias, doença cerebrovascular); sintomas respiratórios (apneia do sono); sintomas psicológicos (alteração do humor, depressão); sintomas endócrinos (hiperprolactinemia, diabetes *mellitus*); sintomas associados a visceranomegalia, devido ao excessivo crescimento dos órgãos (bócio, hepatomegalia, esplenomegalia, cardiomegalia); fadiga, fraqueza, letargia (Neto et al., 2011).



Figura 13 - Manifestações clínicas de acromegalia. (A) Crescimento ósseo do crânio e mandíbula; (B) Dedos em “salsicha” (adaptado de Peña et al., 2014)

O gigantismo apresenta manifestações idênticas à acromegalia. Contudo, a faixa etária em que ocorre esta patologia é constituída por crianças e adolescentes. Pacientes com gigantismo poderão vir a desenvolver acromegalia, se a hipersecreção da GH persistir na idade adulta ou se não for tratada.

Os adenomas hipofisários secretores de GH são consequência da hipersecreção crónica de GH que, por sua vez condiciona o aumento de IGF-I (mediador da maioria dos efeitos de GH). Os pacientes apresentam associado hipogonadismo, que atrasa o metabolismo das epífises. A combinação do excesso de IGF-I e hipogonadismo pode ainda aumentar o crescimento linear dos ossos.

Estes adenomas surgem com frequência após a existência de prolactinomas (Greenspan et al., 2013). Embora não sejam malignos, surge um quadro clínico decorrente de hiperprolactinemia, com défice visual e cefaleias (Neto et al., 2011).

3.1.1. Diagnóstico

O diagnóstico é muitas vezes tardio, e pode ser confirmado pela determinação bioquímica da secreção de GH. Na presença desta patologia verifica-se que a GH está

aumentada. São considerados níveis basais normais de GH em jejum entre 1-5 ng/mL (Greenspan e Gardner, 2006).

Devem ser detetadas e monitorizadas complicações cardiovasculares através da avaliação da pressão sanguínea, ecocardiograma, *eco-doppler* arterial periférico e venoso; teste de tolerância oral à glucose e teste de hemoglobina glicosilada (HbA1c); doseamento de testosterona total e prolactina no Homem; doseamento de LH, FSH, 17 β -estradiol e PRL na mulher; exames radiológicos com raio X torácicos e lombares; colonoscopia e testes genéticos (Melmed et al., 2012).

3.1.2. Tratamento

Tem por objetivo reduzir ou controlar o crescimento do tumor, inibindo a hipersecreção de GH e normalizando os níveis de IGF-I.

O tratamento cirúrgico é ideal para microadenomas, macroadenomas não invasivos ou quando o tumor comprime outros órgãos vitais. A radioterapia é uma opção para diminuir o tamanho dos tumores de maiores dimensões, contudo está associada a aumento da mortalidade (Katznelson et al., 2011; Melmed et al., 2013).

A terapia farmacológica primária é importante para pacientes que se encontram numa fase avançada da doença, podendo ser combinada com tratamento cirúrgico. Para o tratamento medicamentoso estão disponíveis três classes de drogas: agonistas dopaminérgicos, análogos de SST e antagonistas do receptor de GH.

Os análogos de SST, cuja formulação é de ação prolongada, são atualmente o tratamento de primeira linha. Permitem o controlo bioquímico e redução do tamanho do tumor. Podem ainda ser usados na melhoria dos sintomas, como dor de cabeça, fadiga, sudorese, artralguas e cardiomiopatia (arritmias, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e disfunção sistólica), para melhorar alguns fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão e hipertrigliceridemia. São administrados via intra-muscular uma vez por mês (Melmed et al., 2013; Monteros et al, 2014).

O octreótido (Figura 14) é um análogo de SST. A dose inicial recomendada é de 0,05–0,1 mg por injeção subcutânea, de 8 em 8 horas ou de 12 em 12 horas. Verifica-se que em muitos doentes a dose ótima diária é de 0,3 mg, não devendo ser ultrapassada a dose máxima de 1,5 mg por dia (Infarmed, 2012).

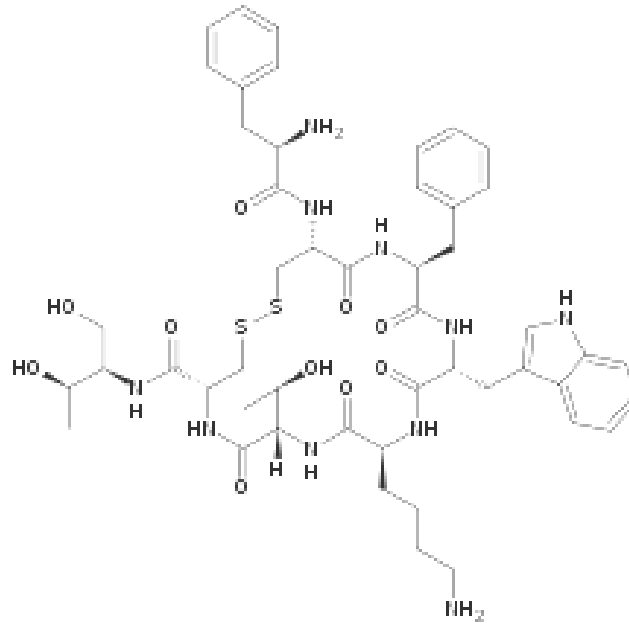


Figura14 – Estrutura do octreótido (adaptado de Molecular Networks, 2015)

Os agonistas de DA também podem ser utilizados na terapia farmacológica. A cabergolina (Figura 15) possui a vantagem da administração por via oral.

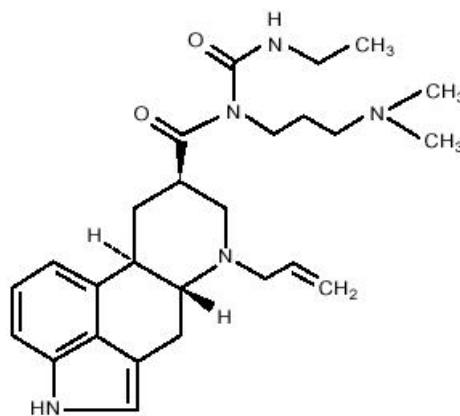


Figura 15 – Estrutura da cabergolina (adaptado de Musculação Total, 2015)

A terapia de combinação de análogos de SST e agonistas de DA pode ser apropriada em casos de resposta parcial à monoterapia.

A terapia farmacológica com antagonistas dos receptores de GH, como por exemplo o pegvisomanto (Figura 16), é geralmente restrita a pacientes com resposta inadequada ou menor tolerância aos análogos de SST. Tem utilidade para pacientes resistentes às injeções mensais dos análogos de SST. A administração pode ainda ser feita diariamente, 10-30 mg/dia ou 60 mg semanalmente (Melmed et al., 2013).

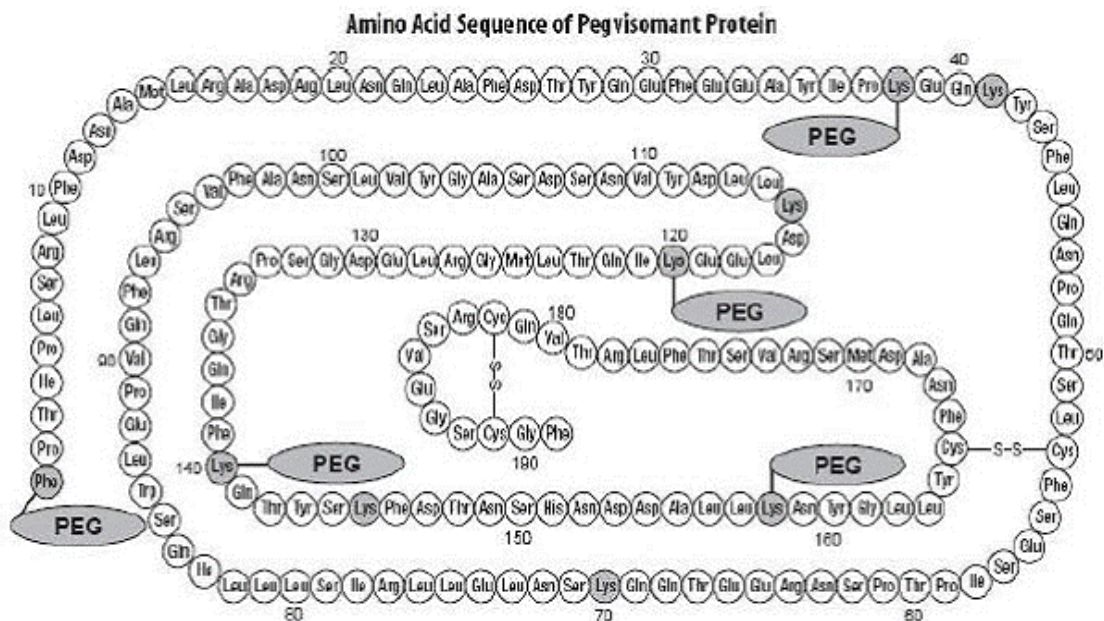


Figura 16 – Estrutura do pegvisomanto (adaptado de Rxlist, 2015)

3.2. Síndrome de Cushing clássico e ectópico

Esta patologia caracteriza-se por hipersecreção de ACTH, com hiperplasia adrenocortical bilateral, hipercortisolismo e ausência de secreção de ACTH e de cortisol, como resposta ao ciclo circadiano e ao stress (hipoglicemia ou cirurgia). Verifica-se também “feedback negativo” anormal dos glucocorticóides, sobre a secreção de ACTH, e resposta anormal de GH, TSH e das gonadotrofinas produzidas após estimulação. Ocorre com maior frequência adenomas hipofisários e anormalidades hipotalâmicas devido ao hipercortisolismo. Os adenomas corticotrófos são responsáveis pela hipersecreção de ACTH, e são obtidos a partir de um adenoma hipofisário que se

desenvolve espontaneamente. O hipercortisolismo suprime o normal funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário e a libertação de CRH, anulando assim, a regulação hipotalâmica da variação circadiana e das respostas ao stress (Greenspan et al., 2013).

O síndrome de Cushing apresenta sinais e sintomas de hipercortisolismo e de excesso de androgénio suprarrenal. Os sintomas desenvolvem-se após meses ou anos. As manifestações clínicas mais específicas incluem plethora, face em “lua-cheia” (Figura 17), fragilidade capilar, pele com estrias violáceas, fraqueza muscular, osteoporose acompanhado de osteopenia e obesidade (Costenaro et al., 2012; Greenspan et al., 2013).



Figura 17 – Plethora facial e face em “lua -cheia” (adaptado de Luiz et al., 2015)

As manifestações menos específicas são o hirsutismo, acne, diminuição da velocidade de cicatrização de feridas, hipertensão arterial, intolerância à glucose com hiperglicemia e diabetes *mellitus*, transtornos psiquiátricos, hipogonadismo, amenorreia e impotência (Greenspan et al., 2013).

O síndrome de Cushing ectópico destaca-se do síndrome clássico dado que está associado a causas raras, como hiperplasia nodular pigmentada primária da suprarrenal

ou hiperplasia micronodular, hiperplasia macronodular e secreção ectópica de CRH (Alves et al., 2010). Surgem também sintomas agudos de hipercortisolismo, relacionados com a fase avançada do síndrome, como hipertensão, hipocalemia, edema, psicose e infeções oportunistas (Luiz et al., 2015).

Como os adenomas apresentam menor tamanho, raramente se verificam sintomas clínicos relacionados com o tumor primário secetor de ACTH (por exemplo cefaleia ou incapacidade visual). A faixa etária habitual é dos 20-40 anos, embora também se possa manifestar em lactentes e pacientes com mais de 70 anos. Prevalece no sexo feminino o síndrome clássico e no sexo masculino o síndrome ectópico (Alves et al., 2010; Greenspan et al., 2013).

3.2.1. Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é possível mediante doseamento do cortisol livre urinário, o qual deverá estar aumentado na presença de síndrome de Cushing clássico. Este exame deverá ser realizado de manhã.

Outro método é o estudo do ritmo circadiano, que surge atenuado ou suprimido verificando-se valores de cortisol plasmáticos normais ou ligeiramente elevados durante a manhã, e níveis noturnos aumentados (contrariamente ao que se verifica nos níveis noturnos em situações não patológicas). Este processo pode ser realizado com doseamento do cortisol plasmático à meia-noite, doseamento de cortisol salivar noturno e/ou doseamento de cortisol livre urinário noturno.

Um outro meio de diagnóstico consiste na prova de frenação com dexametasona (glucocorticóide). São administradas doses menores de dexametasona em indivíduos normais, e ocorre supressão da secreção de ACTH e cortisol. No síndrome de Cushing não ocorre esta supressão quando são usadas doses menores de dexametasona. A prova de frenação com menor dose de dexametasona, usando o doseamento de cortisol plasmático, apresenta menor especificidade e sensibilidade, quando comparada com o doseamento do cortisol salivar noturno. Contudo, o doseamento de cortisol livre urinário continua a ser o método mais exato, embora com menor eficácia na deteção

patológica. Para o diagnóstico do síndrome de Cushing com secreção ectópica, é necessário proceder à detecção de alcalose hipocalémica. A alcalose hipocalémica prevalece no síndrome ectópico relativamente ao síndrome clássico, devido ao excesso de atividade mineralocorticóide.

Pode também realizar-se prova de frenação com dexametasona, prova da CRF (positivo se ocorrer uma resposta exagerada de produção da ACTH e do cortisol), teste de desmopressina (positivo se ocorrer elevação dos níveis da ACTH e do cortisol) e teste de metirapona (verificando-se ausência ou resposta mínima da secreção da ACTH quando positivo). Para uma melhor distinção entre ambos os síndromes de Cushing, usa-se o teste do cateterismo dos seios petrosos inferiores (Alves et al., 2010).

A distinção de um tumor hipofisário secretor da ACTH é possível mediante exames bioquímicos, onde surge elevada a ACTH. Os níveis de glucose podem também estar aumentados (Greenspan et al., 2013). Outros meios de diagnóstico para detetar tumores são a ressonância magnética nuclear selar com galdolínio (Figura 18), tomografia computadorizada torácica e das glândulas supra-renais (Henrique et al., 2015).

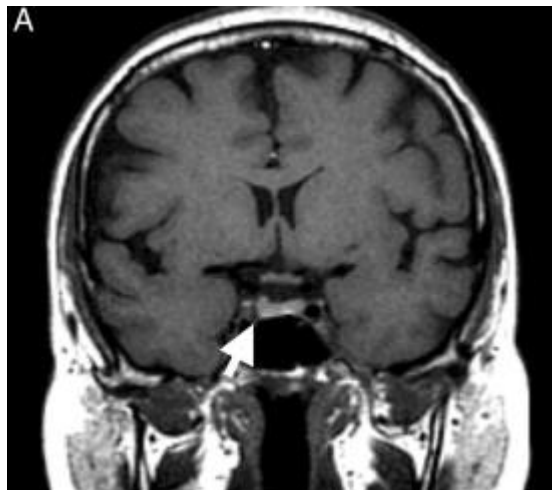


Figura 18 - Microadenoma na hipófise (seta) com elevação do bordo hipofisário, visualizado por ressonância magnética nuclear com galdolínio (adaptado de Luiz et al., 2015)

3.2.2. Tratamento

O tratamento consiste em cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapêutica medicamentosa. A cirurgia transfenoidal e a terapêutica medicamentosa, nomeadamente com bromocriptina e valproato de sódio, são as terapêuticas de eleição (Beauregard et al., 2002; Luiz et al., 2015).

O tratamento por cirurgia transesfenoidal, consiste numa microcirurgia hipofisária que permite a remoção seletiva dos microadenomas hipofisários, corrigir a hipersecreção de ACTH e o hipercortisolismo na maioria dos doentes. Após a remoção seletiva do adenoma hipofisário, verifica-se que retomam o normal funcionamento do ritmo circadiano do ACTH e do cortisol, e a resposta do eixo hipotalâmico-hipofisário ao stress hipoglicémico.

A radioterapia hipofisária é utilizada como um tratamento de segunda linha, uma vez que a sua taxa de sucesso é inferior à cirurgia. Podem também surgir reações adversas como radionecrose, lesões na visão e indução de neoplasias secundárias (Beauregard et al., 2002).

O tratamento medicamentoso pode ser usado como tratamento pré-cirúrgico em situações de hipercortisolismo persistente ou recorrente, após cirurgia pituitária e após radioterapia. Doentes com carcinoma adrenal produtor de cortisol metastásico são tratados com agentes de redução de cortisol, e terapia específica para o tumor, para tratar sintomas e prevenir complicações do excesso de cortisol. Quando se esgotam todas as possibilidades, pode recorrer-se à adrenalectomia bilateral. Há várias drogas incluídas no grupo de bloqueio adrenal para tratar hipercortisolismo, mas nenhuma foi ainda aprovada oficialmente. Atualmente nenhum fármaco suprime com sucesso a secreção hipofisária de ACTH, pelo que o tratamento medicamentoso consiste em fármacos capazes de inibir a secreção de cortisol pelas glândulas suprarrenais (Greenspan e Gardner, 2006). São alguns exemplos a aminoglutemida, o mitotano, o etomidato, a metirapona e o cetoconazol (Luiz et al., 2015). O mais usado é o cetoconazol (Figura 19), derivado imidazólico que atua por inibição da biossíntese dos esteróides suprarrenais (nomeadamente o cortisol). Apresenta também capacidade de

supressão da produção de ACTH e inibição do crescimento de células tumorais corticotróficas, pela indução de apoptose. A monoterapia de cetoconazol, apresenta menor eficácia, quando comparada com a associação de fármacos com igual mecanismo de ação. Esta associação permite potenciar o efeito inibidor da secreção de cortisol e apresentar toxicidade mínima (por exemplo, a metirapona) (Luiz et al., 2015).

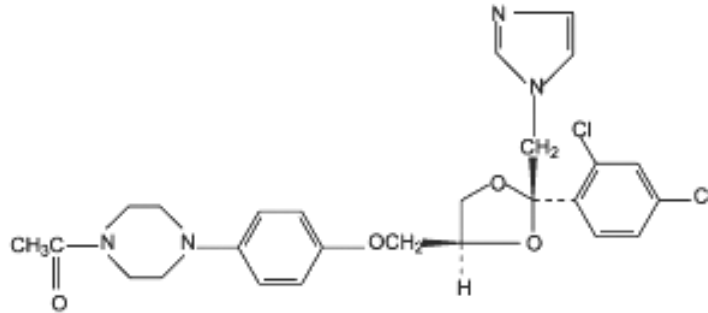


Figura 19 – Estrutura do cetoconazol (adaptado de Staub et al., 2002)

3.3. Hiperprolactinemia

A hipersecreção de PRL apresenta etiologia variada, fisiológica, patológica ou idiopática. Apresenta etiologia fisiológica quando ocorre durante a gravidez, lactação, stress e durante o sono. Apresenta etiologia patológica quando é uma anormalidade endócrina decorrente de distúrbios hipotalâmico-hipofisários, por exemplo devido a tumores e trauma; devido à hipersecreção pituitária quando estão presentes prolactinoma (microadenoma e macroadenoma), tumores metastásicos, infecções como tuberculose, sarcoidose, histocitose, acromegalia, síndrome de Cushing; desordens sistêmicas como insuficiência renal, hipotireoidismo, cirrose e hipersecreção induzida por fármacos como agentes bloqueadores dos recetores de DA, antagonistas dos recetores de histamina, inibidores selectivos da recaptção de serotonina (ISRS) e bloqueadores dos canais de cálcio. Pode ainda apresentar causa idiopática (Majumdar e Mangal, 2013).

A hiperprolactinemia verifica-se com maior frequência em doentes com prolactinomas. Prolactinomas são tumores hipofisários que podem dividir-se em microadenomas (com dimensões menores de 10 mm), presentes em mulheres em premenopausa, e

macroadenomas (com dimensões iguais ou superiores a 10 mm), comuns em homens ou mulheres pós-menopausa (Majumdar e Mangal, 2013). A distribuição por sexo é aproximadamente igual. Os prolactinomas surgem com maior frequência a partir das alas laterais da hipófise anterior, mas progridem e preenchem a sela túrcica, comprimindo o restante lobo anterior e o lobo posterior (Greenspan et al., 2013).

Clinicamente, a consequência fisiológica predominante da hiperprolactinemia é o hipogonadismo hipogonadotrópico, o qual ocorre devido à supressão de GnRH. As manifestações clínicas dependem da idade, do sexo e da quantidade de prolactina em excesso. Verifica-se que no sexo feminino as manifestações clínicas ocorrem mais cedo do que nos homens, surgindo sintomas de oligomenorréia, amenorréia, galactorréia, diminuição da libido, infertilidade e diminuição da massa óssea. Em mulheres pós-menopáusicas é raro surgir galactoreia. Hipoestrogenismo devido a hiperprolactinemia prolongada pode resultar em osteopenia. As mulheres com hiperprolactinemia e normais menstruações têm densidade medular óssea normal. As mulheres hiperprolactinêmicas podem apresentar sinais de hiperandrogenismo crônico, como hirsutismo e acne. No sexo masculino surge disfunção erétil, diminuição da libido, infertilidade, ginecomastia, diminuição da massa óssea e raramente galactorréia.

Ao longo do tempo, o doente pode apresentar menor energia, massa muscular reduzida, e risco aumentado de osteoporose. Podem ocorrer também sintomas neurológicos, provocados por pressão de uma massa tumoral de um macroprolactinoma. Os sintomas incluem dores de cabeça, perda de campo visual, neuropatias cranianas, hipopituitarismo e convulsões (Majumdar e Mangal, 2013).

3.3.1. Diagnóstico

Para poder diferenciar o tipo de tumor é necessário medir a PRL plasmática (Greenspan et al., 2013). Os níveis de PRL no soro normal variam entre 5 e 25 ng/mL no sexo feminino, embora variações fisiológicas e diurnas possam ocorrer. Níveis séricos de PRL são mais elevados durante a tarde do que durante a manhã. A avaliação deverá ser realizada durante a manhã. Hiperprolactinemia é definida como níveis de jejum superiores a 20 ng/mL nos homens, e acima de 25 ng/mL nas mulheres, 2 horas após o

acordar. Se o resultado for excesso de PRL, esta avaliação bioquímica deverá ser repetida para confirmar o diagnóstico de hiperprolactinemia. São fatores importantes que podem afetar os resultados deste teste, se a amostra não foi realizada em jejum, a prática de exercício físico intenso, historial de consumo de drogas, cirurgia ou trauma torácico, doença renal e cirrose. Estas condições geralmente causam a elevação da PRL mas com níveis menores de 50 ng/mL.

Hiperprolactinemia sem causa identificada requer imagem da área do hipotálamo-hipófise. Um nível de PRL no soro moderadamente elevado pode ser devido a um adenoma ou adenomas craniofaringioma que comprimem a haste da pituitária, em vez de um prolactinoma. Embora a tomografia axial computadorizada possa ser usada, a ressonância magnética com gadolínio proporciona melhor visualização da região selar. Níveis iguais ou superiores de 500 ng/mL permitem diagnosticar macroprolactinoma. Medicamentos como risperidona e metoclopramida podem causar aumentos de PRL acima de 200 ng/mL.

A microscopia electrónica (Figura 20) revela células de prolactinoma com grânulos secretores esféricos de diâmetro variável, entre 100-500 nm, irregulares ou crescentes. As células apresentam atividade secretora, com maior complexo de Golgi, aumento dos nucléolos e retículo endoplasmático proeminente. Os grânulos secretores não costumam ser visíveis às colorações de rotina. O estroma apresenta uma rede capilar difusa. O tamanho do tumor varia muito, embora muitos pacientes apresentem microadenomas. São cromófobos, com células de menores dimensões, uniformes. Apresentam núcleos redondos ou ovais e citoplasma escasso (Majumdar e Mangal, 2013).

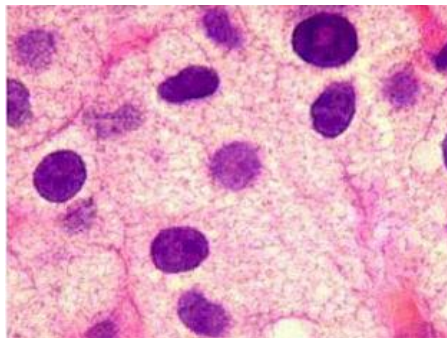


Figura 20 - Prolactinoma visualizado por microscopia electrónica (adaptado de Molitch, 1999)

ação prolongada e uma forma oral de libertação retardada. A desvantagem deste fármaco é o fato de a PRL retornar aos níveis elevados em muitos pacientes, após a descontinuação do tratamento (Majumdar e Mangal, 2013).

A cabergolina (Figura 15) apresenta um tempo de semi-vida mais longo, permitindo uma administração semanal. Assim, é mais eficaz na supressão de PRL na redução do tamanho do tumor. Apresenta menor número de efeitos colaterais, sendo por isso, o tratamento de primeira linha. Existem formulações para administrar por via oral e vaginal. Uma dosagem de 0,25 mg duas vezes por semana é adequada para a hiperprolactinemia. A dosagem máxima que pode ser administrada é de 1 mg duas vezes por semana.

Os efeitos adversos associados a estas drogas são náuseas, vômitos, dor de cabeça, obstipação, tontura, desmaio, depressão, hipotensão postural e congestão nasal. Raramente ocorrem sintomas neuropsiquiátricos, como alucinações e alterações de humor (Majumdar e Mangal, 2013).

Avaliação semanal de progesterona é o método utilizado para confirmar a retoma da função ovulatória em amenorreia. Nas mulheres que não apresentem amenorreia, pode ser realizada estimulação exógena com gonadotrofina, que pode ser adicionada a um agonista dopaminérgico para tratar a anovulação.

O tratamento medicamentoso também é uma opção para o tratamento do microadenoma com hiperprolactinemia. Deve ainda ser administrado terapia de reposição hormonal para tratar o déficit de estrogênio em doentes com amenorreia. Para macroadenoma com hiperprolactinemia o tratamento de primeira linha consiste em agonistas da DA. Pode ser necessário realizar um tratamento prolongado com maiores doses de fármacos, durante dias ou semanas (Majumdar e Mangal, 2013). Segue-se a cirurgia e radioterapia, reservada para os doentes intolerantes refractários à medicação (Greenspan et al., 2013). Excisão microcirúrgica transnasal e transfenoidal de prolactinoma é um procedimento simples e seguro, recomendado para tumores de maiores dimensões. Os níveis de PRL devem ser confirmados após 4 semanas do início do tratamento, e mais tarde após 3-6 meses, dependendo da reversão dos sintomas. A ressonância magnética é

realizada após 6 meses de normalização dos níveis de PRL. Pode ser realizada uma avaliação mensal (Majumdar e Mangal, 2013).

3.4. Síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética

Este síndrome caracteriza-se por excesso de ADH que causa retenção hídrica, hipervolemia e inibe a ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) aumentando a sede e natriurese. Consequentemente ocorre hiponatremia, diminuição da osmolalidade plasmática (P_{osm}) e aumento da osmolalidade urinária (U_{osm}) (Maruichi et al., 2012).

Etiologicamente, caracteriza-se por neoplasias, distúrbios do SNC devido a lesões na neurohipófise ou ativação patológica do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (traumas, tumores, infeções, hidrocefalia, hemorragias associada a hiponatremia), doenças pulmonares (pneumonias, tuberculose, aspergilose e bronquiectasias) e uso de fármacos que podem estimular a libertação de ADH (como por exemplo, antiinflamatórios não esteroides, antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), neurolépticos, diuréticos tiazídicos e ecstasy) (Greenspan et al, 2013; Maruichi et al., 2012).

Os ISRS são os fármacos que apresentam maior eficácia na estimulação da libertação de ADH. As neoplasias correspondem às principais causas desta doença. Indivíduos afetados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) podem também apresentar síndrome da secreção inadequada da hormona antidiurética, devido a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e infeções do SNC (Maruichi et al., 2012).

As principais manifestações clínicas estão relacionadas com a hiponatremia (concentração do ião sódio no soro diminuída). A hiponatremia é euvolémica, e traduz-se em incapacidade de diluir a urina na presença de hipoosmolalidade plasmática. O quadro clínico é variável, dependendo da velocidade com que decorre a síndrome e da intensidade da hiponatremia (Greenspan et al., 2013). A hiponatremia deve ser

diagnosticada em menos de 48 horas, pois os quadros clínicos podem evoluir para convulsões e coma.

Quanto mais intensa for a hiponatremia mais graves serão os sintomas. Inicialmente os doentes apresentam-se assintomáticos. Surgem sintomas leves quando a concentração de sódio no soro é menor que 125-130 mEq/L, com náuseas, cefaleias, mialgia, mal-estar, hiporexia, confusão mental. Sintomas moderados surgem quando a concentração de sódio varia entre 115-125 mEq/L com letargia, desorientação, agitação, depressão e psicose. Sintomas graves verificam-se quando a concentração de sódio é menor que 115-120 mEq/L, com paragem respiratória, convulsões e coma. No cérebro pode ocorrer edema cerebral (Maruichi et al., 2012).

3.4.1. Diagnóstico

O diagnóstico deverá incluir exames laboratoriais. Como a principal causa é a hiponatremia euvolémica, esta deve ser diferenciada de outras causas como a hiponatremia hipotónica, através da história clínica, do exame físico (procurando-se sinais de alteração da volémia) e exames laboratoriais, como a determinação da concentração de ácido úrico, creatinina e ião sódio na urina.

Crítérios essenciais são a diminuição da osmolalidade do líquido extra-celular ($P_{osm} < 275$ mOsm/kg de água) e concentração urinária inadequada ($U_{osm} > 100$ mOsm/kg de água com função renal normal), para determinado nível de hiposmolaridade. Deve ainda verificar-se a presença de euvolémia, aumento da excreção de ião sódio urinário na presença de ingestão adequada de água e sal, e ausência de outras causas de hiposmolaridade euvolémica, como o hipotiroidismo, hipocortisolismo e utilização de diuréticos.

São considerados critérios suplementares o teste de tolerância a água anormal, o qual se caracteriza pela incapacidade de excretar no mínimo 90% de uma carga hídrica de 20 mL/kg em 4 horas ou falha na diluição urinária ($U_{osm} < 100$ mOsm/kg de água) e o

aumento do nível de ADH da osmolaridade plasmática, sem mudança significativa na concentração do íon sódio sérico após expansão de volume (Maruichi et al., 2012).

3.4.2. Tratamento

Para o tratamento de sintomas moderados de hiponatremia, ou nos casos refratários à restrição hídrica, podem ser usadas infusões de soluções salinas isotônicas ou hipertônicas. Se houver expansão do volume extracelular poderão ser associados diuréticos como a furosemida (Maruichi et al., 2012; Fochesatto Filho e Barros, 2013).

A furosemida (Figura 22) é um diurético utilizado no tratamento de edemas associados a doenças cardíacas, hepáticas, renais e no tratamento de hipertensão arterial (Infarmed, 2014).

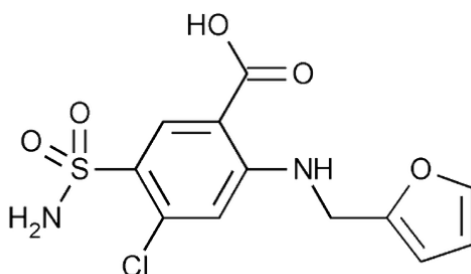


Figura 22 – Estrutura da furosemida (adaptado de US Pharmacopeia, 2015)

Para os casos de hiponatremia crônica leve, o tratamento inicial consiste na restrição de fluidos, para aumentar a osmolalidade plasmática e os níveis séricos de sódio em cerca de 2 a 4 mEq/L por dia. A correção do aumento do nível de sódio de 0,5 - 1,0 mmol por hora deverá ser realizada usando uma infusão de solução salina. Uma correção rápida de hiponatremia aumenta o risco de lesão neurológica grave por desmielinização, mielinólise pontina e extrapontina (Fochesatto Filho e Barros, 2013; Maruichi et al., 2012).

A terapêutica farmacológica é adequada para situações refratárias à restrição hídrica e à infusão de soluções salinas. Consiste em administrar antagonistas dos recetores de ADH e diuréticos. Os antagonistas dos recetores de ADH bloqueiam a ação de ADH e

promovem a perda de água, sem perda de eletrólitos. Apresentam rápida ação farmacológica. Os efeitos adversos são boca seca, sede, aumento da frequência urinária, tonturas, náuseas e hipotensão ortostática. O excesso de creatinina no sangue pode antagonizar a ação deste grupo de fármacos (Maruichi et al., 2012).

Estes fármacos atuam por antagonismo dos recetores V2 de vasopressina. Por via oral pode ser administrado o lixivaptan (Figura 23), na dosagem de 100 -200 mg por dia durante 7 dias, o tolvaptan (Figura 24), 15-60 mg por dia durante 30 dias, e o satavaptan (Figura 25), 20 mg bólus associado a 40-80 mg por dia. Por via endovenosa pode ser administrado o conivaptan (Figura 26), numa dose de 25-50 mg por dia durante 5 a 23 dias (Gentile et al., 2010).

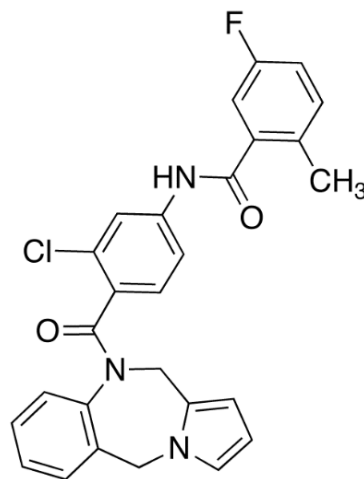


Figura 23 – Estrutura do lixivaptan (adaptado de Toronto Research Chemicals 2015)

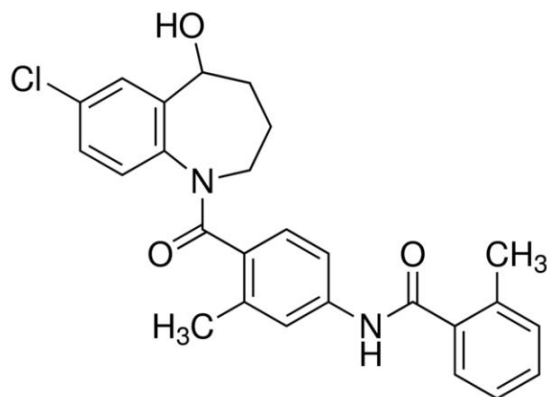


Figura 24 – Estrutura do tolvaptan (adaptado de Sigma-Aldrich, 2015)

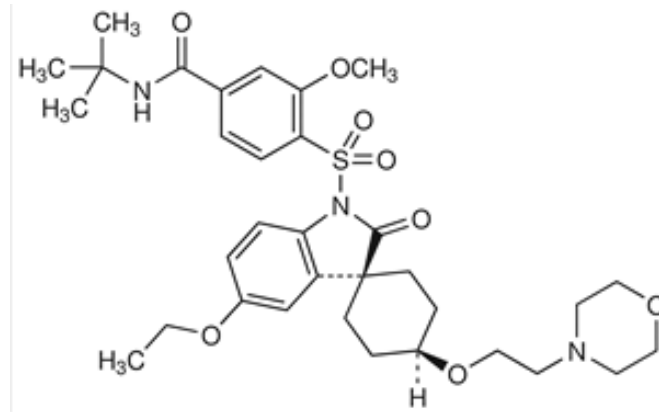


Figura 25 – Estrutura do satavaptan (adaptado de Medicines Complete, 2015)

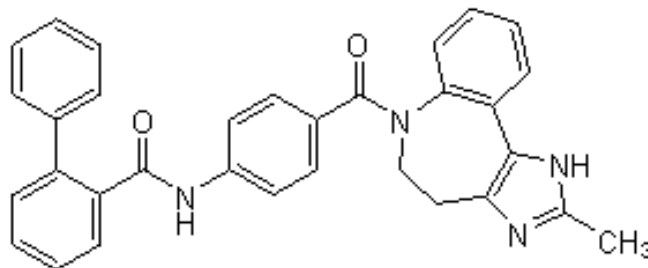


Figura 26 – Estrutura do conivaptan (adaptado de Pharmacorama, 2015)

Perante etiologia neoplásica, ou quando o doente se encontra refractário a restrição hídrica, a demeclociclina, um derivado das tetraciclina, era uma opção de tratamento farmacológico. Atualmente, o seu uso está proibido pelo *Food and Drug Administration* (FDA) devido a nefrotoxicidade, sobretudo em doentes com cirrose e insuficiência cardíaca (Maruichi et al., 2012).

3.5. Adenoma hipofisário secretor de hormona tireoestimulante

Os adenomas hipofisários secretores de TSH são tumores raros, que se manifestam por hipertireoidismo com bócio na presença de TSH elevado (Greenspan et al., 2013). São adenomas cromófobos de maiores dimensões, caracterizados por apresentarem sintomas decorrentes da compressão tumoral, como cefaleias e alterações visuais. Verificam-se a uma taxa igual para ambos os sexos (Abucham e Vieira, 2005; Greenspan et al., 2013). Estes adenomas podem ocorrer na forma mista ou pluri-hormonal, havendo

hipersecreção tumoral de TSH e co-secreção de GH e/ou PRL ou, mais raramente, LH e FSH (Abucham e Vieira, 2005).

3.5.1. Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se em ensaios radiológicos e bioquímicos. Os exames bioquímicos consistem em verificar a presença de hormona tiroideias livres elevadas (T_4 e T_3), TSH serológica elevada, inibição da secreção de TSH incompleta após teste de supressão de T_3 , e através do teste de estimulação de TRH, verificando-se resposta ausente da TSH. Estes exames permitem identificar hipertiroidismo (Malchiodi et al., 2013; Abucham e Vieira, 2005).

Pode verificar-se co-secreção da sub-unidade alfa, estando a sua concentração sérica e molar aumentada em relação ao TSH. Inicialmente o diagnóstico surge como portadores de hipertiroidismo primário. Em casos mais raros, os tirotrofinomas podem ser clinicamente silenciosos e diagnosticados como adenomas clinicamente não secretores (Abucham e Vieira, 2005).

Os testes de supressão de T_3 são úteis para a diferenciação de patologias, como os adenomas hipofisários secretores de TSH das síndromes de resistência às hormonas da tiroide (Beck-Peccoz et al., 2009; Greenspan et al, 2013).

Exames neuroradiológicos, como a ressonância magnética, permitem detetar a presença de um tumor hipofisário na sela turca (Figura 27) (Anason et al., 2011). Este meio de diagnóstico permite a confirmação de adenoma hipofisário, sendo que a maioria são macroadenomas (Abucham e Vieira, 2005).

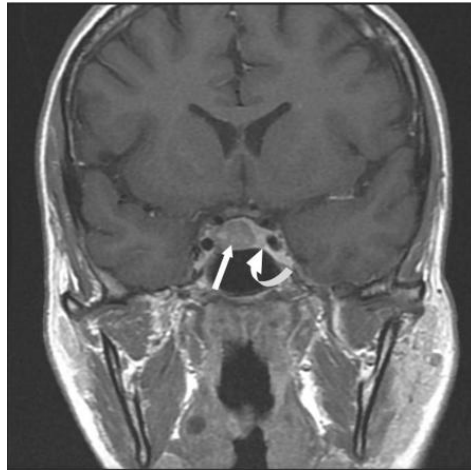


Figura 27 - Ressonância magnética com gadolínio macroadenoma hipointenso centro e lado direito da sela turca, com possibilidade de extensão supra-selar (seta curva) (adaptado de Arnason et al., 2011)

3.5.2. Tratamento

A neurocirurgia pituitária continua a ser o tratamento de primeira escolha. Quando a cirurgia é contra-indicada, ou não foi eficaz, recorre-se à terapêutica medicamentosa com análogos de SST e, por último, a radioterapia (Malchiodi et al., 2013).

Os análogos de SST permitem reduzir os níveis de TSH, e consequentemente, de T₄ e T₃ livre. Um exemplo de análogo de SST é o octreótido (Figura 14) (Beck-Peccoz et al., 2009). O octreótido, de libertação prolongada e na dosagem 30 mg, pode ser administrado via injectável durante 2-3 meses (Malchiodi et al., 2013).

Em doentes submetidos a um tratamento prévio na tiróide, por tiroidectomia ou terapia com iodo-radioativo (I¹³¹), deve-se administrar tiroxina para manter o eutiroidismo clínico e os níveis de hormonas tiroideanos normalizadas (Abucham e Vieira, 2005).

IV. Hipopituitarismo

4.1. Síndrome de Kallmann

O síndrome de Kallmann é uma forma congênita de hipogonadismo hipogonadotrófico idiopático. Esta patologia, causada por um defeito da migração neuronal, envolve as células produtoras de GnRH e os neurónios dos bolbos olfativos. Assim, caracteriza-se pela presença de um distúrbio olfativo, anosmia ou hiposmia, e ainda agenesia renal, sincinesie, fenda palatina e sindactilia (Martins et al., 2012; Sinisi et al., 2011).

A diminuição de libertação de GnRH afeta gonadotrofinas diferentes (FSH e LH), e conseqüentemente manifesta-se atraso na puberdade. O atraso na puberdade apresenta maior incidência no sexo masculino, verificando-se ainda diminuição do volume testicular. No sexo feminino, pode verificar-se ausência de desenvolvimento pubertário, amenorreia e a menarca. A maioria dos indivíduos com atraso pubertário não tem patologia endócrina subjacente, apresentando apenas um atraso do crescimento e maturação. Verificam-se também perturbações psicológicas e emocionais, devido ao hipogonadismo hipogonadotrófico, e ainda desmineralização óssea. Nos indivíduos do sexo masculino, a criptorquidia e o micropénis são manifestações clínicas frequentes de hipogonadismo hipogonadotrófico na lactância/infância (Figura 28) (Martins et al., 2012).



Figura 28 - Sintomas de hipogonadismo hipogonadotrófico, micropénis (adaptado de Slide Share, 2015)

Embora a maioria dos casos detetados sejam esporádicos, existe ainda a etiologia hereditária, a qual está relacionada com a transmissão autossômica dominante e autossômica recessiva do cromossoma X (Martins et al., 2012). As mutações ocorrem nos genes que regulam a migração de GnRH nos neurónios e morfogénese dos bolbos afetivos. Estão descritos 7 genes, KAL1, FGFR1, PROK2, PROKR2, FGF8, CHD7 e WDR11 (Sinisi et al., 2011). Doentes com mutação no gene KAL1 apresentam hipogonadismos graves e distúrbios renais. Devido a mutações nos genes FGR1, FGF8 e CHD7 verifica-se a presença de lábio leporino, fenda de palato e palato em ogiva, agenesia dentária e assimetria facial (Figura 29). Mutações nos genes KAL1, FGFR1, FGF8, PROKR2 e CHD7 podem provocar surdez neurosensorial e mutações nos genes KAL1, FGFR1, PROK2, e PROKR2 podem causar sincinésia. Podem ainda verificar-se, embora com menor frequência, sintomas como distúrbios músculo-esqueléticas, oculomotricidade, neurológicos, cardíacos e obesidade (Martins et al., 2012).

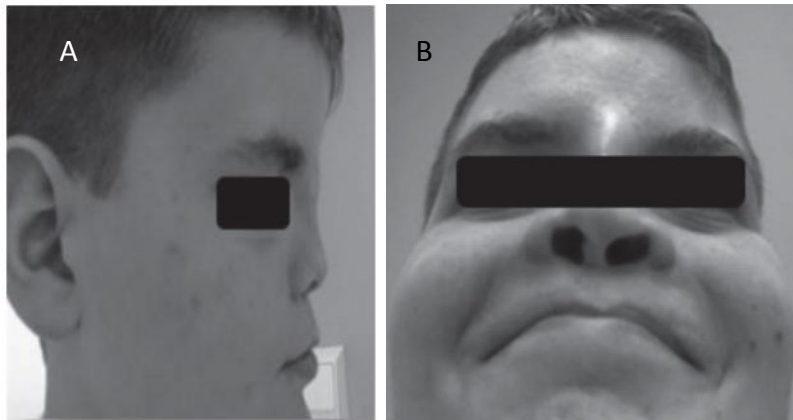


Figura 29 - (A) Hipoplasia óssea na região fronto-nasal. (B) Lábio leporino (adaptado de Martins et al., 2012)

4.1.1. Diagnóstico

O diagnóstico é habitualmente efetuado na adolescência tardia ou idade adulta, devido à ausência de puberdade. Perante hipogonadismo hipogonadotrófico, realiza-se monitorização dos caracteres sexuais primários, como o volume testicular e também

caracteres sexuais secundários, no caso do desenvolvimento mamário. Poderá ser realizada uma ecografia pélvica, um método não invasivo que permite avaliar as características e dimensões dos genitais internos (Martins et al., 2012).

Devem ainda ser realizados ensaios bioquímicos, verificando-se diminuição dos níveis de gonadotrofinas (LH e FSH) e de hormonas esteróides (testosterona ou estradiol), nos homens após os 18 anos e nas mulheres após os 16 anos. Nas crianças é possível detetar esta patologia entre a segunda semana e o terceiro mês de vida (Sinisi et al., 2011).

O teste da sensibilidade olfativa por olfatométria e a ressonância magnética cerebral permitem verificar hipoplasias ou aplasias bolbos e/ou tratos olfativos (Sinisi et al., 2011; Martins et al., 2012).

A identificação de genes associados a esta síndrome é ainda outro meio de diagnóstico importante. Se a reposição hormonal é iniciada tardiamente e devido aos défices hormonais, deverá realizar-se o estudo da densidade óssea (Martins et al., 2012).

4.1.2. Tratamento

No hipogonadismo hipogonadotrófico congénito no sexo masculino, o início da reposição hormonal está recomendado quando a idade cronológica é superior a 14 anos e/ou a idade óssea é superior a 12 anos. No sexo feminino recomenda-se iniciar o tratamento a partir dos 13 anos de idade cronológica ou 12 anos de idade óssea.

A terapêutica medicamentosa consiste na administração de hormonas esteróides sexuais para corrigir o ineficaz desenvolvimento pubertário. No sexo feminino, o estradiol é administrado na forma transdérmica ou oral numa dose inicialmente baixa procedendo-se a um aumento gradual da dose, promovendo o desenvolvimento uterino, endometrial e normalização do desenvolvimento mamário. Após um período de 6 meses a 2 anos, ou antes da menarca, é necessário associar um progestagénio, para evitar a hiperplasia do endométrio. Nesta fase o tratamento medicamentoso é substituído por anticoncepcionais orais. No sexo masculino, o tratamento hormonal de substituição deve ser iniciado com

menores doses de testosterona intramuscular, com aumento gradual da dose até atingir a dose do adulto de 250 mg, administrada quinzenalmente ou a cada 3 a 4 semanas. Esta terapêutica hormonal de substituição deve ser mantida e ajustada, garantindo a normalização da função sexual, massa muscular, densidade óssea e massa eritrocitária.

O tratamento da infertilidade no sexo feminino consiste na estimulação com GnRH subcutânea, para estimulação da foliculogênese. Este tratamento mimetiza o ciclo menstrual, diminui o risco de gestações múltiplas e diminui o risco de síndrome de hiperestimulação ovárica. No sexo masculino também pode ser utilizado, com gonadotrofinas parentéricas (gonadotrofina coriônica humana associada ou não à FSH recombinante). Este tratamento é uma alternativa para quando não há resposta favorável ao tratamento com gonadotrofinas.

Para induzir a puberdade deverão ser administradas doses crescentes de testosterona no homem, via intramuscular ou transdérmica, ou estradiol via oral ou transdérmica nas mulheres (Sinisi et al., 2011).

4.2. Síndrome de Sheehan

O síndrome de Sheehan caracteriza-se por hipopituitarismo pós-parto, e causa necrose da hipófise. Resulta de hipotensão ou choque forte, com hemorragia durante ou após o parto (Quadri et al., 2015). Esta doença é comum onde a assistência ao parto é inadequada (Vieira e Rocha, 2012). As manifestações clínicas podem ocorrer no pós-parto ou após vários meses ou anos após o parto (Quadri et al., 2015).

A fase aguda da doença caracteriza-se por cefaleias, alterações da visão, diminuição da lactação e amenorreia após o parto. A fase crônica caracteriza-se por deficiência das hormonas GH, LH, FSH, ACTH e TSH, e sintomas como astenia, fraqueza muscular, pele seca, anemia, náuseas, vômitos, diminuição da pilosidade e infertilidade (Vieira e Rocha, 2012).

Outras manifestações clínicas são os distúrbios psiquiátricos, como depressão pós-parto, perda de peso, síncope, dor epigástrica, sonolência, sudorese, incapacidade de reposta a

estímulos verbais, rugas prematuras, colapso circulatório agudo, insuficiência cardíaca congestiva, hipoglicemia e diabetes insípido (Chávez et al., 2013; Quadri et al., 2015).

4.2.1. Diagnóstico

No exame físico verifica-se edema generalizado, diminuição da pressão arterial, diminuição da frequência respiratória, alopecia, debaste do terço externo das sobrancelhas, mixedema na face, lentificação psicomotora e alterações a nível da consciência (Nascimento et al., 2013; Quadri et al., 2015).

Pode realizar-se tomografia computadorizada e ressonância magnética neurológica, onde se pode verificar ausência da adenohipófise (Figura 30) (Chávez et al., 2013).

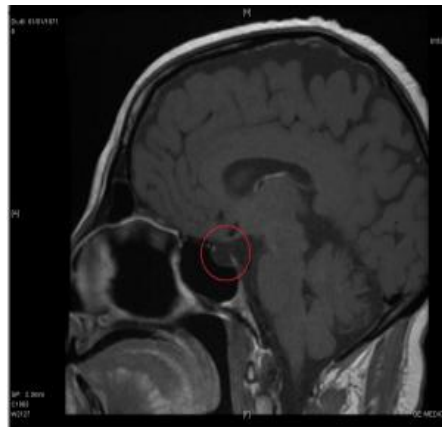


Figura 30 - Ressonância magnética com gadolínio que mostra uma sela vazia (círculo vermelho)
(adaptado de Nascimento et al., 2013)

Exames laboratoriais incluem parâmetros como o anticorpo antitireoglobulina, antiperoxidase tireoideana, T₃ e T₄ total, TSH, cortisol, estradiol, LH, FSH e PRL. Menores níveis laboratoriais de T₃, T₄ livre e TSH, podem explicar a amenorreia pós-parto de causa hipofisária. As gonadotrofinas (LH e FSH) podem estar diminuídas, assim como o estradiol. Pode ser realizado um teste de tolerância à insulina, para diagnosticar deficiência de GH, e densitometria mineral óssea para despistar osteoporose e osteopenia (Vieira e Rocha, 2012). Os exames bioquímicos identificam também a presença de anemia normocítica e normocrômica, trombocitopenia e

No caso de se diagnosticar leucopenia, trombocitopenia e anemia devem ser realizadas transfusões sanguíneas (Chávez et al., 2013).

4.3. Nanismo hipofisário

O nanismo hipofisário caracteriza-se por deficiência de produção de GH pelo lobo anterior da hipófise e conseqüentemente diminuição do crescimento na infância e na adolescência. Esta deficiência pode ser total ou parcial, podendo ocorrer de forma isolada ou associada à deficiência de outras hormonas, como a TSH e a ACTH (Pomarico et al., 2003).

O nanismo hipofisário causa diminuição da velocidade de crescimento dos ossos e tecidos moles, verificando-se alturas máximas de aproximadamente 1,50 m. Etiologicamente, este tipo de nanismo deve-se na maioria dos casos, a um tumor intracraniano congénito, normalmente do tipo craniofaringeoma que perturba o funcionamento da hipófise, provocando uma diminuição da produção hormonal. Outras causas são infeções e lesões hipofisárias (Greenspan et al., 2013).

Clinicamente manifesta-se por crânio e face arredondados, mandíbula pequena, fonte proeminente, nariz pequeno com raiz em cela, exoftalmia, pescoço curto, laringe pequena com voz fina, mãos e pés pequenos, cabelos finos, aumento de gordura no tronco e criptorquidia. Pode também verificar-se com menos frequência diminuição da pilosidade, diminuição do metabolismo basal nas crianças, hipersensibilidade à insulina, envelhecimento precoce e risco de insuficiência cardiovascular (Pomarico et al., 2003; Portes e Barbosa, 2008).

4.3.1. Diagnóstico

O exame físico em crianças até aos 2 ou 3 anos de idade consiste em detetar um problema no desenvolvimento infantil, e verificar que a altura não aumentou mais do que 2,5 cm por ano (Greenspan et al., 2013). Quando o diagnóstico nas crianças ainda não está definido, poderá ser confirmado no início da idade adulta, reavaliando a secreção de GH quando o doente atingir a altura final. O diagnóstico pode ser

complementado com ressonância magnética da região hipotalâmica-hipofisária, e a determinação bioquímica da concentração de IGF-I (Portes e Barbosa, 2008).

4.3.2. Tratamento

Consiste em administrar GH humana, produzida pela tecnologia de DNA recombinante em crianças e adultos. Verifica-se aumento do crescimento, normalização da densidade óssea e bem-estar psicológico. A administração é subcutânea. A monitorização da eficácia é obtida por medidas do IGF-I, permitindo assim ajustar a dose de GH sempre que necessário (Greenspan et al., 2013).

A GH comercializada é uma hormona recombinante com estrutura idêntica à hormona de crescimento humana natural. Em crianças é utilizada quando não é produzida quantidade suficiente de GH, permitindo tratar perturbações do crescimento, reduzir a gordura corporal excessiva e melhorar a massa muscular. Poderá considerar-se défice de GH se a criança não conseguiu atingir ou manter o crescimento normal aos 4 ou mais anos de idade.

Crianças com deficiência em GH devem realizar 0,025-0,035 mg/kg de peso corporal por dia, ou 0,7-1,0 mg/m² de área de superfície corporal por dia. A crianças que nasceram com perturbações do crescimento deve ser administrado 0,035 mg/kg de peso corporal por dia ou 1,0 mg/m² de área de superfície corporal por dia. Quando a deficiência em GH continua até à adolescência, o tratamento mantém-se até ao desenvolvimento físico completo (Infarmed, 2014). A suspensão do tratamento, durante o período de transição de criança para a idade adulta, induz alterações metabólicas desfavoráveis na composição corporal, pelo que não deve ser efetuada (Portes e Barbosa, 2008).

Em adultos a GH comercializada é usada para tratar pessoas com deficiência de GH. A dose depende da altura, da patologia e da reação ao tratamento. É por isso individualizada e quantificada em mg, obtida através do peso corporal em kg ou da sua área de superfície corporal, calculada a partir do peso do doente e a altura em m². A adultos com deficiência em GH, cuja toma é continuada após o tratamento durante a

infância, deverá ser administrado 0,2-0,5 mg por dia. Se a deficiência em GH iniciar-se durante a vida adulta, deverá ser administrado 0,15-0,3 mg por dia. As mulheres podem necessitar de doses mais elevadas do que os homens. As doses devem ser monitorizadas a cada 6 meses. Indivíduos com idade superior a 60 anos deverão iniciar o tratamento com dose de 0,1-0,2 mg por dia, que poderá aumentar se necessário (Infarmed, 2014).

V. Conclusão

A hipófise ou glândula pituitária assume relevância no nosso organismo na medida em que controla o funcionamento de outras glândulas. A regulação endócrina é possível mediante um mecanismo de “feedback positivo”, estimulante da secreção endócrina, ou “feedback negativo”, inibidor da secreção endócrina. A hipófise é constituída por dois lobos, posterior e anterior.

As hormonas da neurohipófise ou hipófise posterior são a ADH e a ocitocina. Estas hormonas são produzidas pelo hipotálamo e armazenadas na neurohipófise. Atuam diretamente nos órgãos que regulam, a ADH nos rins e a ocitocina na musculatura uterina e mamária.

As hormonas da adenohipófise ou hipófise anterior são a GH, TSH, ACTH, LH, FSH e PRL. O hipotálamo regula a atividade secretora da adenohipófise, a qual pode atuar noutras glândulas. A TSH regula a atividade secretora da glândula da tiróide. A ACTH regula a atividade das suprarrenais. A FSH e LH regulam a atividade das gónadas sexuais. A GH atua diretamente no crescimento dos ossos e músculos. A PRL regula a produção de leite pelas glândulas mamárias durante a lactação.

O hiperpituitarismo ocorre devido à excreção excessiva de hormonas tróficas. As causas do hiperpituitarismo incluem adenoma hipofisário, hiperplasia, secreção de hormonas pelos tumores não hipofisários e distúrbios hipotalâmicos. Pode resultar de uma disfunção na hipófise ou no hipotálamo. Alguns exemplos são a acromegalia e o gigantismo, que consistem na hipersecreção de GH, o síndrome de Cushing que consiste em hipersecreção de ACTH, o síndrome da secreção inadequada de ADH, o adenoma secretor de TSH e a hiperprolactinemia. O diagnóstico clínico é muitas vezes tardio, sendo o diagnóstico bioquímico e a ressonância magnética importantes na confirmação do tipo de hiperpituitarismo. Os adenomas hipofisários podem ser macroadenomas se apresentam tamanho superior a 1 cm. Estes macroadenomas estão na origem de distúrbios visuais, e são detetados por ressonância magnética. O tratamento consiste em cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapêutica medicamentosa.

O hipopituitarismo é provocado por deficiência parcial ou total da função hipofisária, que se traduz em diminuição da liberação de hormonas hipofisárias. As manifestações clínicas dependem da extensão do défice e do tipo de hormonas afetadas. As causas desta patologia são tumores, lesões hipofisárias, infeções, traumatismos, défice associado a hormonas libertadoras hipotalâmicas (como por exemplo o síndrome de Kallman, com défice de liberação de GnRH, e o nanismo hipofisário, com défice de liberação GH), hipotensão pituitária (como por exemplo o síndrome de Sheehan) e de causa idiopática. O hipopituitarismo está associado ao aumento da mortalidade, sobretudo cardiovascular, sendo importante o seu diagnóstico e tratamento precoces. O diagnóstico é confirmado por testes bioquímicos, e o tratamento é frequentemente realizado com terapia hormonal de substituição. Os adenomas não funcionais podem também invadir e destruir o parênquima hipofisário anterior, provocando hipopituitarismo. Neste caso o diagnóstico é possível por ressonância magnética.

VI. Bibliografia

- Abucham, J., Vieira, T. C. (2005). Adenomas hipofisários produtores de glicoproteínas: patogênese, diagnóstico e tratamento. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 49(5), pp. 657-653.
- Arnason, T., Clarke, D. B., Imran, S. A. (2011). Hyperthyroidism caused by a pituitary adenoma. *CMAJ- Canadian Medical Association Journal*, 183(11), pp. E757.
- Alves, M., Neves, C., Medina, J. L. (2010). Diagnóstico laboratorial de síndrome de Cushing. *Acta Médica Portuguesa*, 23(1), pp. 63-76.
- Alves, M., *et alli*. (2011). Adenoma atípico da hipófise ou corticotrofinoma maligno. *Acta Médica Portugal*, 24(3), pp. 661-666.
- Applegate, E. (2012). Glândula Hipófise. In: Applegate, E. *Anatomia e Fisiologia*, 4ª edição, Brasil, Elsevier, pp.196-200.
- Beauregard, C., Dickstein, G., Lacroix, A. (2002). Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treatment Endocrinology*, 1, pp. 79-94.
- Beck-Peccoz, P., *et alli*. (2009).TSH-secreting adenomas. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*,23(5), pp. 597-606.
- Cardoso, R. T., Palma, I. M. (2009). Cortex Supra-Renal: Anatomia, Embriologia e Fisiologia. *Revista Portuguesa de Diabetes e Metabolismo*, 1, pp.71-76.
- Chávez, C. M.C. *et alli*. (2013). Síndrome de Sheehan. Descripción de un caso clínico y revisión de la literatura. *Archivos de Medicina de Urgencia de México*, 5(1), pp. 38-41.
- Costenaro, F.,*et alli*. (2012). Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise adrenal no diagnóstico e na remissão da doença de Cushing. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 56(3), pp.159-167.

Dacome, O. A., Garcia, R. F. (2008). Efeito Modulador da Ocitocina no Prazer. *Revista Saúde e Pesquisa*, 1(2), pp. 193-200.

Feelders, R. A., Hofland, L. J., Herder, W. W. (2010). Medical Treatment of Cushing's Syndrome: Adrenal-Blocking Drugs and Ketaconazole. *Neuroendocrinology*, 92(1), pp. 111–115.

Fochesatto Filho, L., Barros, E. (2013). Endocrinologia. *In: Fochesatto Filho, L., Barros, E. Medicina Interna na Prática Clínica*, 1ª edição, Porto Alegre, editora Artmed, pp. 505-507.

Fox, S. I. (2011). Glândulas endócrinas- secreção e acção das hormonas. *In: Fox, S. I. Fundamentals of Humans Physiology*. 12ª edição, México, McGraw-Hill Interamericana, pp. 311-354.

Gartner, L., Hiatt, J. L. (2014). Hipotálamo e Hipófise. *In: Gartner, L., Hiatt, J. Atlas colorido de histologia*, 6º edição, Brasil, Sauders-Elsevier, pp. 228-238.

Gentile, J. K. A., *et alli*. (2010). Hiponatremia: conduta na emergência. *Revista Brasileira Clínica e Médica*, 8(2), pp.159-164.

Graciete Oliveira Pbworks. [Em Linha]. Disponível em: <<http://gracieteoliveira.pbworks.com/w/page/40680349/Doen%C3%A7as%20da%20hipofise%20e%20hipot%C3%A1lamo>> [Consultado em 4/01/2015].

Greenspan, F., Gardner, D. G., Shoback, D. (2013). Hipotálamo e Hipófise. *In: Greenspan, F., Gardner, D. G., Shoback, D. Endocrinologia Básica e Clínica*, 9ª edição, Brasil, McGrawHill Interamericana, pp. 99-135.

Infarmed. (2014). Folheto informativo: informação para o utilizador –Genotropin. [Em Linha]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29697&tipo_doc=fi> [Consultado em 4/01/2015].

Infarmed. (2012). Folheto informativo: informação para o utilizador–Octreotido Color
[Em Linha]. Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=44371&tipo_doc=fi
> [Consultado em 3/01/2015].

Infarmed. (2014). Folheto informativo: informação para o utilizador–Furosemida
Zentiva. [Em Linha]. Disponível em:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=515&tipo_doc=fi
[Consultado em 7/01/2015].

Infarmed. (2008). Folheto informativo: informação para o utilizador– Desmopressina
Generis. [Em Linha]. Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46845&tipo_doc=fi
>[Consultado em 4/01/2015].

Lazenby, R. B. (2012). Sistema endócrino. *In: Lazenby, R. B. Fisiopatologia*, 4ª edição,
México, editorial el manual moderno, pp. 325-327.

Looney, J. M. (2013). Clinical and laboratory notes- The treatment of pituitary
dwarfism with growth hormone. *The Endocrine Society*, 26, pp. 163-166.

Luiz, H. V., *et alli*. (2015). Síndrome de Cushing cíclica – apresentação de um caso
clínico e revisão da literatura. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e
Metabolismo*, 10(2), pp.166–170.

Katzenelson, L., *et alli*. (2011). American Association of Clinical Endocrinologists-
Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of
Acromegaly. *Endocrine Practice*, 17(14) pp. 1-44.

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. (2013). Endocrine System. *In: Kumar, V., Abbas,
A., Aster, J. Robins Basic Patology*, 9ª edição, Philadelphia, Saunders Elsevier, pp. 716-
721.

Majumbar, A., Mangal, N. S. (2013). Hyperprolactinemia. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 6(3), pp. 168 -175.

Malchiodi, E., *et alli.* (2013). Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas: Outcome of Pituitary Surgery and Irradiation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(6), pp. 2069-2076.

Maruichi, M. D., *et alli.* (2012). Síndrome da secreção inapropriada do hormônio anti-diurético. *Arquivos Médicos do Hospital e da Faculdade Ciências Médicas da Santa Casa São Paulo*, 57(1), pp.41-45.

Martins, S., *et alli.* (2012). Síndrome de Kallmann, será possível um diagnóstico precoce?. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 7(2), pp.18–22.

Medicines Complete. [Em Linha]. Disponível em: <<https://www.medicinescomplete.com/mc/bnf/current/PHP3066-bromocriptine.htm>>[Consultado em 4/01/2015].

Medicines Complete. [Em Linha]. Disponível em: <<https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current/login.htm?uri=https%3A%2F%2Fwww.medicinescomplete.com%2Fmc%2Fmartindale%2F2009%2F24516-j.htm>> [Consultado em 4/04/2015].

Medline Plus. [Em Linha]. Disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000390.htm>> [Consultado em 4/04/2015].

Melmed, S., *et alli.* (2013). Consensus on the diagnosis and treatment of acromegaly complications. *Pituitary*, 16(3), 294–302.

Melmed, S., *et alli.* (2013). Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94 (5), pp.1509-1517.

Molitch, M. E. (1999). Medical treatment of prolactinomas. *Endocrinology Metabolism Clinic North American*, 28, pp.143-169.

Molecular Networks - Biopath explore-biochemical pathways. Molecule detail page-octreotide. [Em Linha]. Disponível em: <http://www.molecular-networks.com/biopath3/biopath/mols/Octreotide> [Consultado em 4/01/2015].

Monteros, A. L. E., *et alii* (2014). The role of primary pharmacological therapy in acromegaly. *Pituitary*, 17(1): pp. 4–10.

Musculação Total. [Em Linha]. Disponível em: <http://www.musculacaototal.com.br/forum/viewtopic.php?f=24&t=2437> [Consultado em 12/05/2015].

Nascimento, F. A., *et alli*. (2013). A decade without diagnosis: Sheehan's syndrome. *Case Reports in Clinical Medicine*, 2(8), pp. 490-493.

Neto, L. V., *et alli*. (2011). Recomendações do Departamento de Neuroendocrinologia da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia para o diagnóstico e tratamento da acromegalia no Brasil. *Arquivo Brasileiro Endocrinologia e Metabolismo*, 55(2), pp. 91-105.

Peña-Porta, J. M., *et alli*. (2014). Chronic Kidney disease and acromegaly: when appearances are deceptive. *Sociedad Española de Nefrologia- English Version*, 34(6) pp. 800-802.

U.S.Pharmacopeia. [Em Linha]. Disponível em: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m34540.html [Consultado em 14/4/2015].

Pharmacorama drug knowlwdge. [Em Linha]. Disponível em: http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Posterior_pituitary_hormones_1.php [Consultado em 14/4/2015].

Pomarico, L., *et alli.* (2003). Cárie de Estabelecimento Precoce em Paciente Portador de Nanismo Hipofisário: Relato de Caso. *Jornal Brasileiro de Odontopediatria Odontológica*, 6(33), pp. 366-370.

Portes, E. S., Barbosa, E. (2008). Condução do tratamento com GH nos pacientes com diagnóstico de deficiência de GH durante o período de transição de criança para adulto. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 52(5), pp. 854-860.

Qadri, M. I., *et alli.* (2015). Sheehan's Syndrome Presenting as Major Depressive Disorder. *Iranian Journal Medical Sciences*, 400(1), pp. 73-76.

Raff, H., Levitzky, M. G. (2011)..*In: Raff, H., Levitzky, M. G. Fisiologia Médica uma Abordagem Integrada*, 13ª edição, Lisboa, McGrawHill, pp. 614-631.

Rxlist. The internet drug index. [Em Linha]. Disponível em:
< <http://www.rxlist.com/somavert-drug.htm> > [Consultado em 4/01/2015].

Sánchez, L. F. P., *et alli.* (2010). Hipopituitarism.*In: Sánchez, L. F. P. et alli. Endocrinología clínica*, 2ª edição, Madrid, Diaz de Santos pp. 19-22.

Seeley, R. R., Stephens, T. D., Philip, T. (2011). Glândulas endócrinas. *In: Seeley, R. R., Stephens, T. D., Philip, T. Tratado de Anatomia e Fisiologia*. Lisboa, Lusodidacta-Lusociência, 8ª edição, pp. 626-634.

Sigma-Aldrich. [Em Linha]. Disponível em: <<http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/t7455?lang=pt®ion=PT>> [Consultado em 4/01/2015].

Sinisi, A. A.,*et alli.* (2011). Diagnosi e terapia dell'ipogonadismo nella sindrome di Kallmann. *L'Endocrinologo*, 12(1), pp. 8-19.

Slide Share. [Em Linha]. Disponível em:
<<http://pt.slideshare.net/sandroesteves/azoospermia-e-tnica-de-extrao-de-espermatozides>> [Consultado em 12/05/2015].

Stanton, B. A., Koeppen, B. M. (2010). The endocrine and reproductive systems. *In: Stanton, B. A., Koeppen, B. M. Berne & Levy- Fisiologia*, 6ª edição, Philadelphia, Mosby Elsevier, pp.706-724.

Staub, I., *et alli*. (2007). Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade *in vitro*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(2), pp. 301-307.

Toronto Research Chemicals. [Em Linha]. Disponível em: < [http://www.trc-canada.com/detail.php?CatNum=L469275&CAS=168079-32-1&Chemical_Name=Lixivaptan&Mol_Formula=C27H21ClFN3O2&Synonym=N-5B3-Chloro-4-\(5H-pyrrolo5B2,1-c5D5B1,45Dbenzodiazepin-10\(11H\)-ylcarbonyl\)phenyl5D-5-fluoro-2-methyl-benzamide;%20VPA%20985;%20WAY-VPA%20985](http://www.trc-canada.com/detail.php?CatNum=L469275&CAS=168079-32-1&Chemical_Name=Lixivaptan&Mol_Formula=C27H21ClFN3O2&Synonym=N-5B3-Chloro-4-(5H-pyrrolo5B2,1-c5D5B1,45Dbenzodiazepin-10(11H)-ylcarbonyl)phenyl5D-5-fluoro-2-methyl-benzamide;%20VPA%20985;%20WAY-VPA%20985) > [Consultado em 4/01/2015].

Vieira, A. E. F., Rocha, M. M. D. (2012). Síndrome de Sheehan. Relato de caso e revisão da literatura. *Revistas Grupo Editorial Moreira Jr*, 71(4), pp. 105-108.

Wildmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T. (2014). The endocrine system. *In: Wildmaier, E. P., Raff, H., Strang, K. T. Vander's human physiology: the mechanisms of body functions*, 13ª edição, Lisboa, McGrawHill, pp. 315-352.

Wikifarmaco. [Em Linha]. Disponível em: < <http://it.wikifarmaco.org/Desmopressina> > [Consultado em 12/05/2015].