

Ana Amélia do Nascimento Reis

DISTÚRBIOS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Ana Amélia do Nascimento Reis

DISTÚRBIOS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

Universidade Fernando Pessoa

Porto, 2016

Ana Amélia do Nascimento Reis

DISTÚRBIOS DAS GLÂNDULAS SUPRARRENAIS

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Declaro que o presente trabalho foi realizado na íntegra por mim e que todo o material bibliográfico necessário se encontra devidamente referenciado.

Aluna:

(Ana Amélia do Nascimento Reis)

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, sob a orientação da Professora Doutora Fernanda Leal.

Porto, 2016

Sumário

Este trabalho apresenta essencialmente dois objetivos. O primeiro refere-se ao funcionamento, anatomia, histologia e metabolismo das glândulas suprarrenais e o segundo trata dos principais distúrbios destas glândulas com a respetiva caracterização, diagnóstico e tratamento.

As glândulas suprarrenais fazem parte do sistema endócrino do organismo humano. São divididas anatomicamente em duas partes, o córtex e a medula. O córtex suprarrenal segrega os mineralocorticóides, os glucocorticóides e os androgénios, enquanto a medula suprarrenal é responsável pela secreção de adrenalina (epinefrina) e noradrenalina (norepinefrina). Quando uma das partes se encontra comprometida, a secreção hormonal fica condicionada, resultando num distúrbio.

Os distúrbios possuem características próprias tendo que ser cada um analisado individualmente, a fim de se proceder a um diagnóstico assertivo e posteriormente a um tratamento adequado.

A nível farmacológico conhecem-se já vários grupos de fármacos, adaptados a cada distúrbio, no entanto estão ainda a ser desenvolvidas e investigadas novas opções farmacológicas a fim de se aumentar a eficácia e a segurança.

Os métodos de diagnóstico estão também em evolução, uma vez que, na maioria das vezes, estes distúrbios são difíceis de diagnosticar levando a erros de diagnóstico ou a um diagnóstico tardio.

Palavras-chaves: sistema endócrino, glândulas suprarrenais, distúrbios das suprarrenais, síndrome de Cushing, síndrome de Conn, síndrome de Bartter, doença de Addison, hiperplasia adrenal congénita, síndrome de Nelson, Síndrome de ACTH ectópico.

Abstract

This paper presents essentially two goals. The first refers to the operation, anatomy, histology and metabolism of adrenals and the second deals with the major disorders of these glands with the respective characterization, diagnosis and treatment.

The adrenals are part of the endocrine system of human body. Anatomically they are divided in two parts, the cortex and the medulla. The adrenal cortex secretes mineralocorticoids, glucocorticoids and androgens, while the adrenal medulla is responsible for the secretion of adrenaline (epinephrine) and noradrenaline (norepinephrine). When one of the parts is compromised, hormone secretion is conditioned, resulting in disorder.

The disturbances have their own characteristics and they have to be each individually analyzed in order to carry out an assertive diagnosis and subsequently an appropriate treatment.

The pharmacological level are known already several groups of drugs, tailored to each disorder, however are still being developed and investigated new pharmacological options in order to increase the efficacy and safety.

Diagnostic methods are also in development, since, in most cases, these disorders are difficult to diagnose leading to misdiagnosis or a late diagnosis.

Keywords: endocrine system, adrenals, adrenal disorders, Cushing's syndrome, Conn syndrome, Bartter syndrome, Addison's disease, congenital adrenal hyperplasia, Nelson syndrome, ectopic ACTH syndrome.

Agradecimentos

Em primeiro lugar queria agradecer à Exma. Professora Doutora Fernanda Leal, responsável por todo este processo de orientação do meu trabalho, incansável em todas as alturas permitindo-me terminar esta última etapa do percurso académico.

À minha família, em especial à minha irmã, ao Francisco, à Maria e ao Rui, que foram sempre um enorme suporte durante este processo, obrigada pela paciência e apoio incondicional. Aos meus avós e aos meus pais agradeço toda esta oportunidade.

À Sara, pelo carinho, pela motivação e pelo apoio em todas as alturas de aperto.

Ao Eliseu pela paciência infundável, dedicação e carinho.

Índice

Sumário.....	I
Abstract.....	II
Agradecimentos	III
Índice de Figuras.....	VI
Índice de Tabelas.....	IX
Lista de Abreviaturas.....	X
I. Introdução.....	1
II. Glândulas suprarrenais.....	3
III. Distúrbios das glândulas suprarrenais.....	9
3.1. Síndrome de Cushing clássico.....	9
3.1.1. Caracterização.....	9
3.1.2. Diagnóstico.....	11
3.1.3. Tratamento.....	12
3.1.3.1. Inibidores da síntese da esteroidogénese.....	13
3.1.3.2. Antagonistas dos recetores de glucocorticóides.....	18
3.2. Síndrome de Cushing cíclico.....	19
3.2.1. Caracterização.....	19
3.2.2. Diagnóstico.....	20
3.2.3. Tratamento.....	21
3.3. Síndrome de ACTH ectópico.....	23
3.3.1. Caracterização.....	23
3.3.2. Diagnóstico.....	24
3.3.3. Tratamento.....	24

3.4. Síndrome de Nelson.....	25
3.4.1. Caracterização.....	25
3.4.2. Diagnóstico.....	26
3.4.3. Tratamento.....	26
3.5. Hiperplasia adrenal congénita.....	31
3.5.1. Caracterização.....	31
3.5.2. Diagnóstico.....	36
3.5.3. Tratamento.....	37
3.6. Síndrome de Conn.....	40
3.6.1. Caracterização.....	40
3.6.2. Diagnóstico.....	41
3.6.3. Tratamento.....	42
3.7. Síndrome de Bartter.....	43
3.7.1. Caracterização.....	43
3.7.2. Diagnóstico.....	45
3.7.3. Tratamento.....	45
3.8. Doença de Addison.....	47
3.8.1. Caracterização.....	47
3.8.2. Diagnóstico.....	50
3.8.3. Tratamento.....	51
IV – Conclusão.....	53
V – Bibliografia.....	54

Índice de Figuras

Figura 1 – Localização anatômica das glândulas SR (adaptado de Chesmann, 2013).....	1
Figura 2 – Localização e morfologia das glândulas SR (adaptado de Peate e Holmes, 2014).....	3
Figura 3 – Histologia das glândulas SR (adaptado de Seeley et al., 2011).....	4
Figura 4 – Estrutura química da aldosterona (adaptado de Roumen et al., 2011).....	4
Figura 5 – Estrutura química do cortisol (adaptado de Rijke et al., 2013).....	5
Figura 6 – Regulação da secreção de cortisol (adaptado de Seeley et al., 2011).....	6
Figura 7 – Estrutura química da adrenalina (adaptado de Álvarez-Diduk e Galano, 2015).....	7
Figura 8 – Estrutura química da noradrenalina (adaptado de Álvarez-Diduk e Galano, 2015)	7
Figura 9 – Regulação das secreções da medula SR (adaptado de Seeley et al., 2011)...	8
Figura 10 – Sinais e sintomas mais significativos da SC (adaptado de Peate e Holmes, 2014).....	10
Figura 11 – Estrutura química da prednisona (adaptado de Vicenti et al.,2012).....	11
Figura 12 – Estrutura química do cetoconazol (adaptado de Veras et al., 2016).....	13
Figura 13 – Estrutura química da metirapona (adaptado de Eckstein et al., 2014).....	14
Figura 14 – Estrutura química do etomidato (adaptado de David et al., 2012).....	15
Figura 15 – Estrutura química do mitotano (adaptado de Eckstein et al., 2014).....	16
Figura 16 – Estrutura química da aminoglutetimida (adaptado de Eckstein et al., 2014).....	17
Figura 17 - Estrutura química do LCI699 (adaptado de Li et al., 2014).....	18
Figura 18 - Estrutura química do mifeprestona (adaptado de Eckstein et al., 2014)....	18

Figura 19 – Período de acompanhamento da doente, A) Ausência da SC sem sinais evidentes. B) Presença da SC com manifestações da patologia, aumento ponderal, pletora facial, e face em lua cheia (adaptado de Luiz et al., 2015).....	20
Figura 20 – Estrutura química da bromocriptina (adaptado de Kato et al., 2016).....	22
Figura 21 – Estrutura química do valproato de sódio (adaptado de Dicaire et al., 2013).....	22
Figura 22 – Hiperpigmentação. A) Na face; B) Região do tronco, resultante de um caso de EAS derivado de um carcinoma das células pequenas do pulmão (adaptado de Moon et al., 2015).....	24
Figura 23 – Melanodermia no escalpe (adaptado de Piérard et al., 2011).....	26
Figura 24 – Hiperpigmentação da cicatriz da ABL (adaptado de Gundgurthi et al., 2013).....	26
Figura 25 – Estrutura química do ácido valpróico (adaptado de Liu et al., 2013).....	28
Figura 26 - Estrutura química da ciproetidina (adaptado de Raghu e Basavaiah, 2012).....	28
Figura 27 - Estrutura química do octreotide (adaptado de Tamizi et al., 2016).....	29
Figura 28 - Estrutura química do pasireotide (adaptado de Eckstein et al., 2014).....	29
Figura 29 - Estrutura química da cabergolina (adaptado de Eckstein et al., 2014).....	30
Figura 30 - Estrutura química da temozolomida (adaptado de Eckstein et al., 2014)...	30
Figura 31 – Via mineralocorticóide (adaptado de Carmichael et al., 2014).....	32
Figura 32 – Via glucocorticóide (adaptado de Carmichael et al., 2014).....	32
Figura 33 – Via das hormonas sexuais (adaptado de Carmichael et al., 2014).....	33
Figura 34 – Processo de infertilidade no sexo feminino devido a HAC (adaptado de Auchus, 2015).....	35

Figura 35 – Processo de infertilidade no sexo masculino devido a HAC (adaptado de Auchus,2015).....	35
Figura 36 – Estrutura química da hidrocortisona (adaptado de Jasem et al., 2016).....	38
Figura 37 – Estrutura química da prednisolona (adaptado de Jasem et al., 2016).....	38
Figura 38 – Estrutura química da dexametasona (adaptado de Jasem et al., 2016).....	39
Figura 39 – Estrutura química da fludrocortisona (adaptado de Ribot et al., 2013).....	39
Figura 40 – Tomografia axial computadorizada abdominal evidenciando um tumor na glândula SR direita (adaptado de Uresti-Flores et al., 2015).....	42
Figura 41 – Transporte tubular de eletrólitos na zona ascendente da ansa de Henle (adaptado de Costa et al., 2015).....	43
Figura 42 – Nefroalcalose visível num ultrassom (adaptado de Costa et al., 2015).....	44
Figura 43 – Estrutura química da indometacina (adaptado de Gordon et al., 2006).....	46
Figura 44 – Estrutura química da espironolactona (adaptado de Mei et al., 2014).....	46
Figura 45 – Estrutura química da amilorida (adaptado de Mathew., 2011).....	46
Figura 46 – Hiperpigmentação na região palmar (adaptado de Qureshi e Latif, 2015).....	49
Figura 47 – Hiperpigmentação na região palmar e plantar (adaptado de Agrawal et al., 2015).....	49
Figura 48 – Hiperpigmentação a nível do rosto e região palmar (adaptado de Agrawal et al., 2015).....	49
Figura 49 – Hiperpigmentação a nível da mucosa bucal (adaptado de Agrawal et al., 2015).....	50
Figura 50 – Estrutura química da dehidroepiandrosterona (adaptado de Chernyshev et al., 2016).....	52

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Valores de referência para aprova da dexametasona (adaptado de Luiz et al., 2015).....	20
Tabela 2 – Classificação da HAC (adaptado de Carmichael et al., 2014)	36
Tabela 3 – Farmacoterapia para a HAC (adaptado de Auchus, 2015).....	37
Tabela 4 – Sinais e sintomas mais verificados na doença de Addison (adaptado de Michels e Michels, 2014)	48
Tabela 5 – Tratamento farmacológico da doença de Addison (adaptado de Michels e Michels, 2014).....	52

Lista de Abreviaturas

A

ABL – Adrenalectomia bilateral

ACTH – Hormona adrenocorticotrófica, do inglês *adrenocorticotropic hormone*

ADN – Ácido desoxirribonucleico, do inglês *deoxyribonucleic acid*

AUL – Adrenalectomia unilateral

C

CRH – Hormona libertadora de corticotropina, do inglês *corticotropina releasing hormone*

CUL – Cortisol urinário livre

D

DDE – Diclorofenildicloroetano

DDT – Diclorodifeniltricloroetano

E

EAS – Síndrome de ACTH ectópico, do inglês *ectopic ACTH syndrome*

G

GABA – Ácido γ -aminobutírico

GI – Gastrointestinais

H

HAC – Hiperplasia adrenal congênita

HDL – Lipoproteínas de elevada densidade, do inglês *high density lipoprotein*

HP – Hiperaldosteronismo primário

L

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade, do inglês *low density lipoprotein*

P

PRAE – Proteína reguladora aguda esteroidogénica

S

SC – Síndrome de Cushing

SCC – Síndrome de Cushing Cíclico

SN – Síndrome de Nelson

SR – Suprarrenais

OUTROS

5-HT₂ – 5-Hidroxitriptamina 2

17-OHP – 17-Hidroxiprogesterona

I. Introdução

O sistema endócrino é um sistema complexo, responsável por inúmeras funções no organismo humano. A sua anatomia e histologia são próprias e estão adequadas ao seu funcionamento, permitindo que quando em conformidade este sistema desempenhe as suas funções na normalidade. As suas principais funções são a maturação dos tecidos (como por exemplo os do sistema nervoso), a regulação iónica (regula o pH sanguíneo bem como as concentrações de alguns iões no sangue), o equilíbrio hídrico (regula a concentração dos solutos no sangue), a regulação do sistema imunitário (controlo da produção de células imunitárias), a regulação da frequência cardíaca e pressão arterial, o controlo de glucose e outros nutrientes no sangue, o controlo das funções reprodutoras, a contração uterina e a produção de leite (Seeley et al., 2011).

O sistema endócrino é também um sistema de comunicação e coordenação, que funciona em conjunto com o sistema nervoso, segregando hormonas para a corrente sanguínea e controlando as necessidades fisiológicas do organismo. Neste sistema estão inseridas as glândulas suprarrenais (SR) ou adrenais (Figura 1) (Peate e Holmes, 2014).

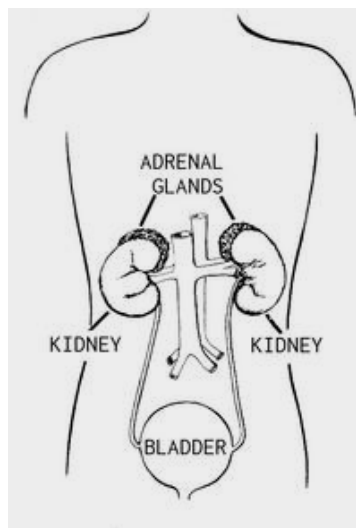


Figura 1- Localização anatómica das glândulas SR (adaptado de Chesmann, 2013)

Quando as glândulas SR se encontram danificadas, ocorre um comprometimento das suas funções surgindo assim uma variedade de distúrbios patológicos. Os três

distúrbios mais comuns são a síndrome de Cushing (ou hipercortisolismo), a doença de Addison (insuficiência adrenal ou hipocortisolismo) e a hiperplasia adrenal congênita. Existem ainda outros menos comuns mas também já conhecidos e estudados que serão também abordados neste trabalho (Chesmann, 2013).

O objetivo principal deste trabalho consiste em apresentar o funcionamento normal das glândulas SR, para posteriormente serem apresentadas as patologias associadas quando alguma das partes se encontra comprometida. A produção excessiva ou deficitária das principais hormonas produzidas por estas glândulas, ou o aparecimento de tumores que sejam secretores de hormonas são as principais causas dos distúrbios das glândulas SR. A complexidade destes distúrbios exige uma análise detalhada e estudada de cada caso, promovendo um diagnóstico atempado de maneira a impulsionar um tratamento adequado.

Para a análise bibliográfica utilizaram-se as bases de dados da *B-on*, *Scielo*, *Scencedirect* e *Pubmed*. Os artigos usados foram publicados entre 1991-2016.

II. Glândulas suprarrenais

As glândulas SR estão situadas na parte superior de cada rim e dividem-se em córtex e medula (Figura 2). Ambas as partes são controladas pelo hipotálamo, por diferentes mecanismos (Peate e Holmes, 2014).

Estas glândulas possuem uma forma piramidal e podem medir entre 1-1,5 cm de altura e 7-8 cm de comprimento. Libertam diferentes hormonas essenciais para que ocorra o funcionamento normal do organismo. Estas hormonas controlam inúmeras funções vitais tais como o metabolismo diário (na regulação da glucose sanguínea), a regulação do balanço hídrico, a regulação da inflamação, o controlo da resposta das exposições a situações de *stress* ou o controlo do início da puberdade (Chesmann, 2013).

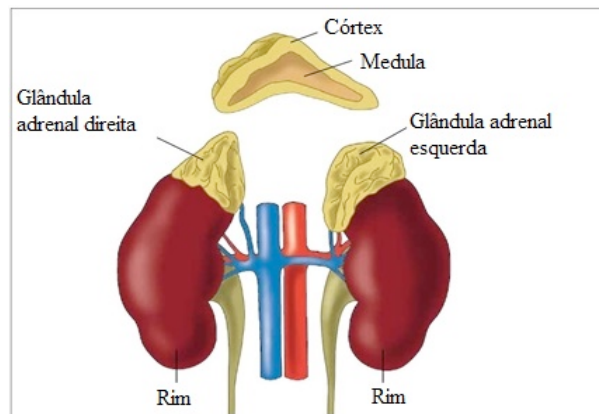


Figura 2 - Localização e morfologia das glândulas SR (adaptado de Peate e Holmes, 2014)

O córtex é dividido em três zonas, glomerulosa, fascicular e reticular (Figura 3), responsáveis pela produção de diferentes hormonas (Peate e Holmes, 2014).

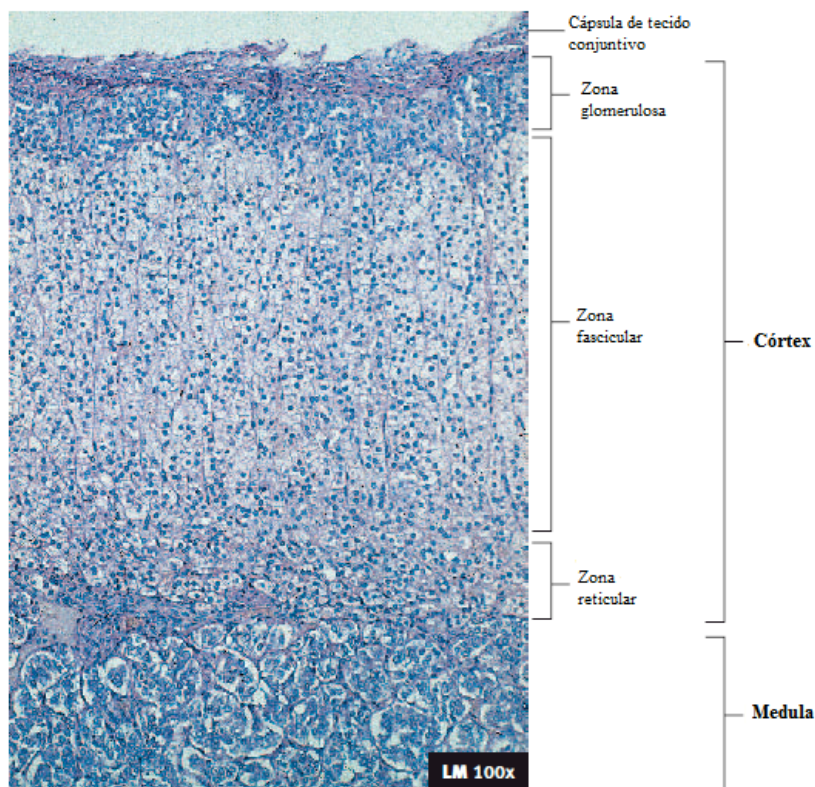


Figura 3 - Histologia das glândulas SR (adaptado de Seeley et al., 2011)

Na zona glomerulosa, região mais externa do córtex, são produzidos os mineralocorticóides, sendo a aldosterona (Figura 4) a hormona produzida em maiores quantidades. Esta hormona é a principal responsável pelos processos de reabsorção de sódio e excreção de potássio e de H^+ (Seeley et al., 2011).

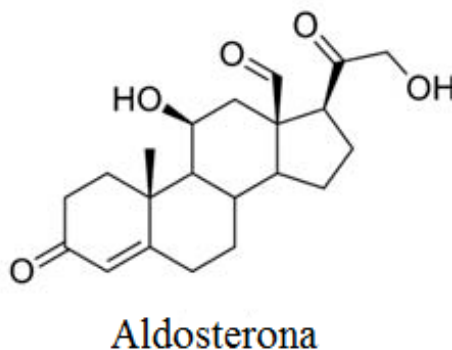


Figura 4 - Estrutura química da aldosterona (adaptado de Roumen et al., 2011)

A zona fascicular, zona intermédia, é responsável pela secreção de glucocorticóides, sendo o principal o cortisol (Figura 5).

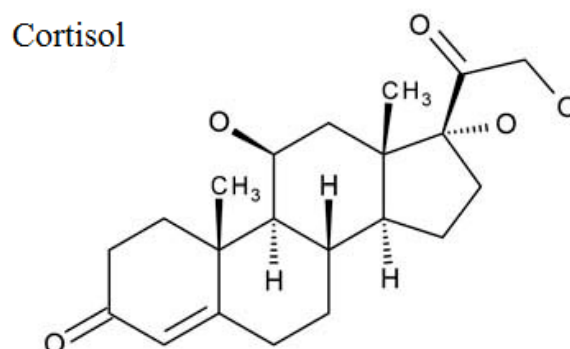


Figura 5 - Estrutura química do cortisol (adaptado de Rijke et al., 2013)

Os glucocorticóides atuam em inúmeros tecidos alvos, promovendo assim inúmeras respostas a nível metabólico. Estes aumentam o catabolismo das gorduras, diminuem a captação de glucose e de aminoácidos pelo músculo-esquelético, aumentam a gluconeogénese e aumentam a degradação de proteínas. A Figura 6 mostra como ocorre o processo de regulação do cortisol (Seeley et al., 2011).

1. A hormona libertadora de corticotropina (CRH) é libertada dos neurónios do hipotálamo em resposta ao stress ou à hipoglicemia e passa, através do sistema hipotálamo-hipófise, para a adeno-hipófise.
2. Na adeno-hipófise, a CRH liga-se às células e estimula-as para que segreguem a hormina adrenocorticotrópica (ACTH).
3. A ACTH liga-se aos recetores de membrana nas células do córtex supra-renal e estimula a secreção de glicocorticóides, principalmente cortisol.
4. O cortisol inibe a secreção de CRH e de ACTH.

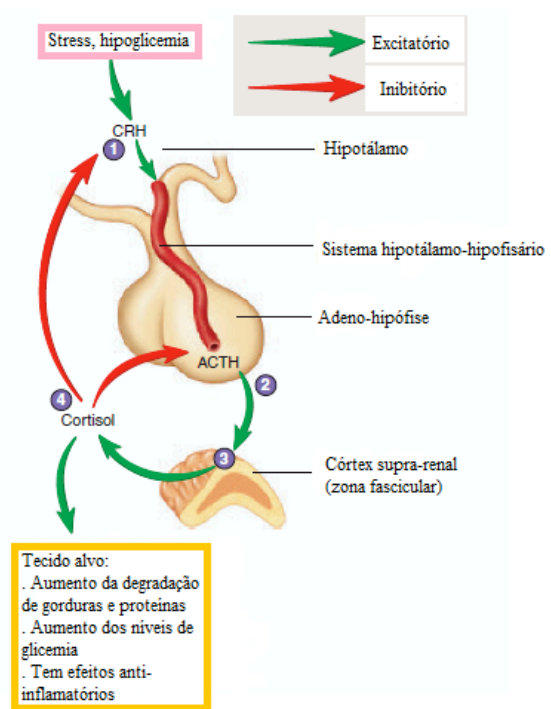


Figura 6 - Regulação da secreção de cortisol (adaptado de Seeley et al., 2011)

Os neurónios do hipotálamo libertam a hormona de libertadora de corticotropina (CRH), por uma estimulação externa de *stress* ou hipoglicemia, esta hormona é responsável pela estimulação da hipófise anterior. Na hipófise anterior, a CRH liga-se às células, estimulando-as e promovendo a secreção da hormona adrenocorticotrófica (ACTH). A ACTH, por sua vez liga-se aos recetores de membrana das células do córtex suprarrenal, ocorrendo assim a estimulação da secreção de glucocorticóides, em particular e mais importante o cortisol. Por sua vez é o cortisol que inibe a secreção da CRH e ACTH (Chesmann, 2013; Seeley et al., 2011).

Na parte mais interna, designada de zona reticular produzem-se os gonadocorticóides (hormonas sexuais), sendo os androgénios as hormonas sexuais masculinas, em especial a testosterona, e os estrogénios as hormonas sexuais femininas (Peate e Holmes, 2014).

A nível da medula ocorre apenas a produção de duas hormonas, a adrenalina (ou epinefrina) (Figura 7) e a noradrenalina (ou norepinefrina) (Figura 8). A noradrenalina é um precursor da formação de adrenalina, sendo por isso a relação entre estas duas hormonas muito importante (Peate e Holmes, 2014).

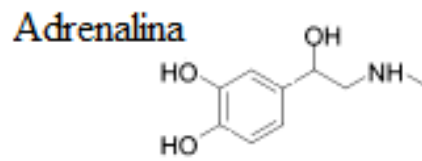


Figura 7 - Estrutura química da adrenalina (adaptado de Álvarez-Diduk e Galano, 2015)

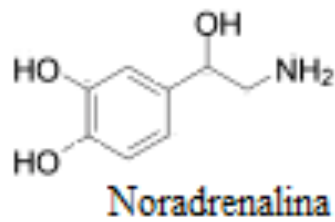


Figura 8 - Estrutura química da noradrenalina (adaptado de Álvarez-Diduk e Galano, 2015)

A medula suprarrenal deriva das mesmas células que dão origem aos neurónios simpáticos pós ganglionares, por isso segrega neuro hormonas (Seeley et al., 2011).

Estas hormonas são produzidas em resposta à estimulação dos nervos simpáticos, principalmente em situações de *stress* (Figura 9) (Peate e Holmes, 2014).

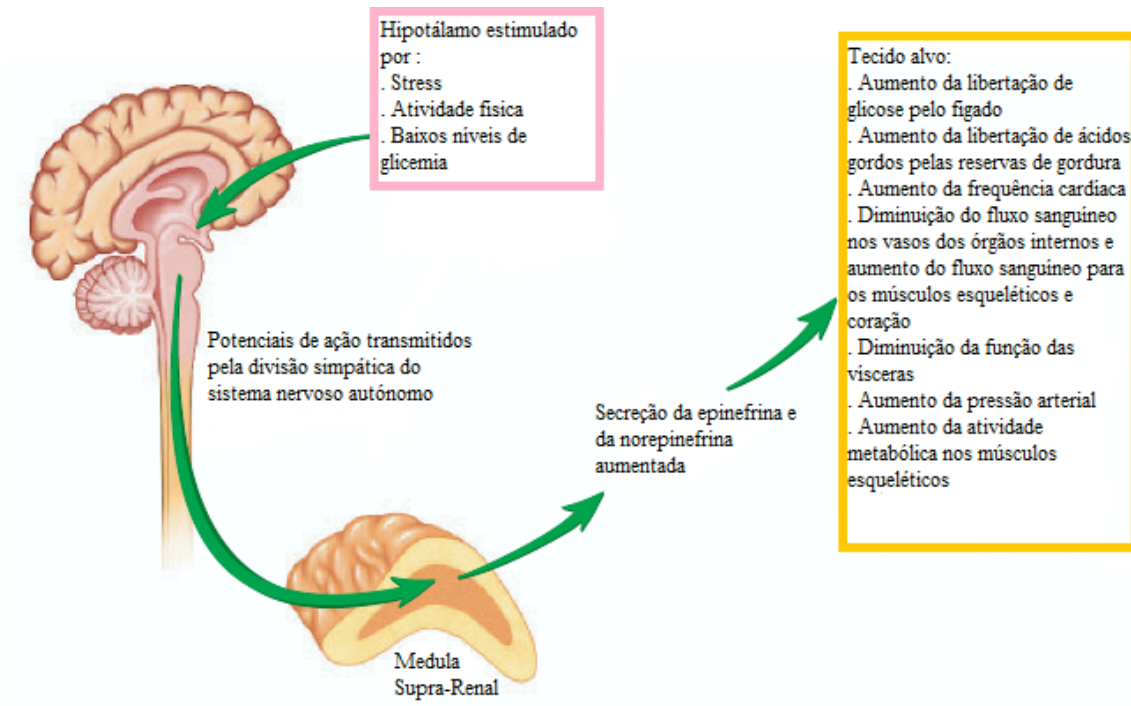


Figura 9 - Regulação das secreções da medula das SR (adaptado de Seeley et al., 2011)

III. Distúrbios das glândulas suprarrenais

3.1. Síndrome de Cushing clássico

3.1.1. Caracterização

A síndrome de Cushing (SC) é considerada uma patologia rara, que resulta de uma exposição inapropriada a níveis elevados de cortisol. Devido a esta característica, esta síndrome é designada também de hipercortisolismo (Peate e Holmes, 2014).

A apresentação da doença é variável quanto ao género, idade, duração e severidade (Susmeeta et al., 2015).

A incidência é de cerca de 13 casos por cada milhão de habitantes (Peate e Holmes, 2014).

Em cerca de 45-70% dos pacientes verifica-se dislipidemia (aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e diminuição das lipoproteínas de elevada densidade (HDL)) e intolerância à glucose (Susmeeta et al., 2015).

Os sinais e sintomas mais significativos e concordantes encontram-se ilustrados na Figura 10.

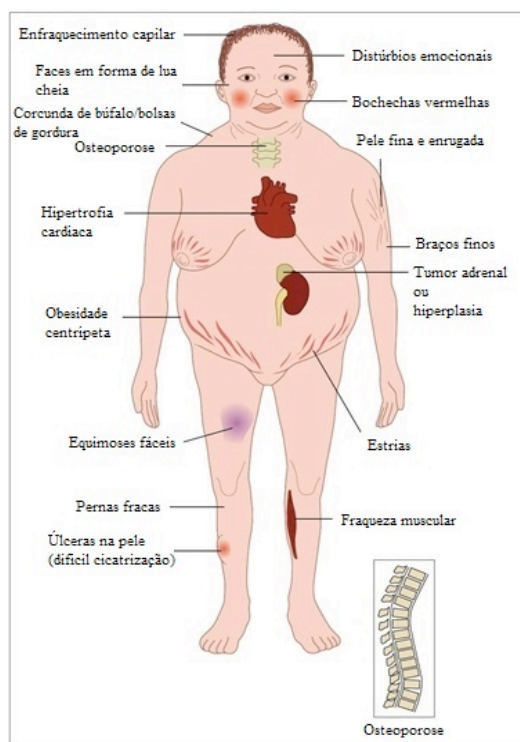


Figura 10 - Sinais e sintomas mais significativos da SC (adaptado de Peate e Holmes, 2014)

Nos homens é também comum aparecimento de litíase renal e disfunção erétil. Nas mulheres são frequentes a perda da libido e irregularidades menstruais (Susmeeta et al., 2015).

O aumento dos níveis de glucocorticóides no organismo tem também influência a nível do sistema imunológico, reduzindo a imunidade celular. Este fator pode ser importante uma vez que estes doentes possuem maior suscetibilidade de infeções oportunistas (Peixoto et al., 2010).

A nível neurofisiológico verificam-se também casos de depressão, irritabilidade emocional, distúrbios do sono, défice cognitivo, mania e ansiedade (Pedicelli et al., 2016).

Esta patologia pode-se desenvolver devido a fatores endógenos ou exógenos, sendo os mais comuns os exógenos devido a uma administração descontrolada e pouco vigiada de glucocorticóides. Estas substâncias são utilizadas maioritariamente em tratamentos da inflamação, doenças autoimunes ou distúrbios neoplásicos (Susmeeta et al., 2015).

Pode também ser devido ao uso de substâncias contendo prednisona (substância que tem um efeito semelhante ao do cortisol) (Figura 11), outros corticóides injetáveis para dores nos ossos e articulações, esteróides inalatórios para o tratamento de asma ou cremes para patologias dermatológicas (Peate e Holmes., 2014).

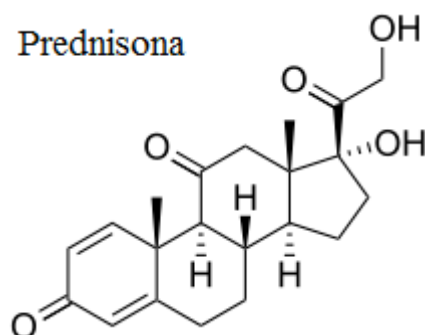


Figura 11 - Estrutura química da prednisona (adaptado de Vicenti et al., 2012)

A produção de cortisol a nível endógeno pode dever-se a um tumor adrenal ou a um tumor secretor de ACTH envolvendo a hipófise. (Peixoto et al., 2010).

3.1.2. Diagnóstico

Os testes bioquímicos efetuados para posterior diagnóstico têm em conta três características: aumento da secreção endógena de cortisol, perda do *feedback* normal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenais e perda do ritmo circadiano normal de cortisol (Susmeeta et al., 2015).

Os testes de diagnóstico que são normalmente realizados são o cortisol urinário livre (CUL) numa amostra de urina recolhida durante 24h, doseamento do cortisol salivar noturno e teste da supressão com dexametasona (Decadron[®]), com 1 mg durante a noite ou 2 mg durante 48h. Pode também ser usado o teste da medição do cortisol à meia-noite (Susmeeta et al., 2015; Infarmed, 2009).

A prova da dexametasona é feita uma vez que esta substância suprime o cortisol sérico em indivíduos com SC (Nieman et al., 2008).

Estes testes devem ter em conta todos os sinais e sintomas que o doente apresenta, pois nenhum tem uma eficácia de 100% (Susmeeta et al., 2015).

Se não se obtiver uma certeza no diagnóstico podem ainda realizar-se os testes da supressão da dexametasona e estimulação da CRH ou teste da desmopressina, para haver a distinção entre SC ou estados de pseudo-Cushing (Susmeeta et al., 2015).

Apesar de se estar a evoluir nos diagnósticos, estes ainda são um desafio no que toca ao SC (Krystallenia e Grossman, 2010).

3.1.3. Tratamento

A ressecção cirúrgica é sempre o tratamento de primeira linha para todas as formas de SC. Pode ser feita uma ressecção cirúrgica da fonte produtora de ACTH, ou até mesmo uma adrenalectomia unilateral (AUL) ou bilateral (ABL), dependendo da necessidade (Susmeeta et al., 2015).

A nível farmacológico podem ser administrados fármacos pertencentes às seguintes classes terapêuticas: inibidores da esteroidogénese, agentes responsáveis pela diminuição dos níveis de ACTH e antagonistas dos recetores de glucocorticosteróides. Ambos os tratamentos podem ser complementados com radioterapia (Susmeeta et al., 2015).

O tratamento farmacológico pode ser efetuado sempre que ocorra uma das seguintes situações: existência de hipercortisolismo severo em que a cirurgia imediata seja contraindicada, para controlar o hipercortisolismo antes da cirurgia diminuindo os riscos de mortalidade e morbilidade, existência de hipercortisolismo persistente mesmo após cirurgia ou controlar patologias associadas (Torres et al., 2014).

Os principais objetivos do tratamento com fármacos são repor a secreção normal de cortisol, eliminar o tumor responsável pelo SC, evitar o défice hormonal ou uma terapia de substituição hormonal definitiva e diminuir os níveis de morbilidade e mortalidade ainda elevados para esta patologia (Torres et al., 2014).

3.1.3.1. Inibidores da síntese da esteroidogénese

Cetoconazol

O cetoconazol (Nizale®) (Figura 12) tem um elevado poder antifúngico, sendo também um inibidor da síntese da esteroidogénese adrenal, testicular e ovular. Por ser considerado seguro e económico, é um dos medicamentos de eleição deste grupo (Torres et al., 2014; Infarmed, 2013)

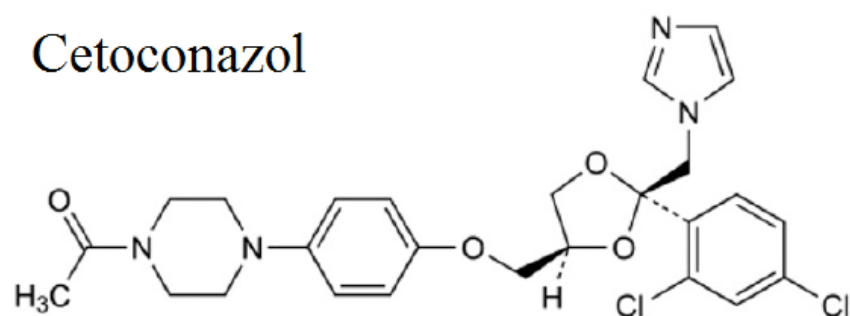


Figura 12 - Estrutura química do cetoconazol (adaptado de Veras et al., 2016)

O seu mecanismo de ação está relacionado com a atividade das enzimas esteroidogénicas que se encontram no citocromo P450. É responsável pela inibição das enzimas 17,20-liase, 11 β -hidroxilase e 17 α -hidroxilase, bem como a clivagem da cadeia lateral de colesterol (Torres et al., 2014).

A sua absorção é favorecida na presença de ácido gástrico. Por isso, deve ser tomado na ausência de alimentos, inibidores da bomba de prótons, anti-histamínicos H₂ e fenitoína, uma vez que estes diminuem a sua concentração (Torres et al., 2014).

A sua dose normal é de 200 mg duas vezes por dia, não se devendo exceder a dose máxima de 400 mg três vezes por dia (Torres et al., 2014).

O cetoconazol tem como principal efeito adverso a possibilidade de ocorrer toxicidade a nível hepático, que já se revelou fatal em certos casos. Outros efeitos adversos relatados são distúrbios gastrointestinais (GI), prurido, inibição da síntese de esteróides adrenocorticais e testosterona quando administrado em altas doses, podendo levar a ginecomastia (Rang et al., 2008).

Metopirona

A metopirona (Metopirone[®]) (Figura 13) tem como mecanismo de ação a inibição predominantemente da enzima 11 β -hidroxilase, tendo também ação nas 17 α , 18 e 19-hidroxilase. Interfere ainda na síntese da aldosterona (Torres et al., 2014; Eckstein et al., 2014; Infarmed, 2015)

Metopirona

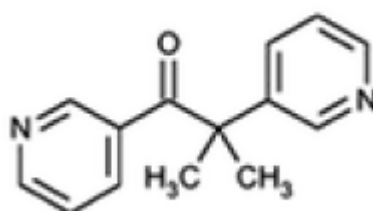


Figura 13 - Estrutura química da metopirona (adaptado de Eckstein et al., 2014)

A dose recomendada é de 250mg quatro vezes por dia (Torres et al., 2014).

Os principais efeitos adversos registados são aumento da produção de androgénios (e consequentemente aparecimento de acne e hirsutismo), pelo que não é considerado uma opção de primeira linha em mulheres. Pode também provocar retenção de sal e hipertensão arterial (uma vez que altera também a síntese da aldosterona), visão turva, ataxia, *rash*, edema, transtornos GI e hipercalcemia. Pode ainda ser responsável por insuficiência da suprarrenal (Torres et al., 2014).

Devido aos seus efeitos adversos, e a uma necessidade de toma de novos medicamentos para combater os efeitos adversos como o hirsutismo, este fármaco não é uma opção para tratamentos a longo prazo. No entanto, demonstrou ser eficaz e seguro no tratamento a curto prazo em mulheres grávidas com hipercortisolismo endógeno (Torres et al., 2014).

Etomidato

O etomidato (Etomidato-Lipuro[®]) (Figura 14) é da família dos imidazóis, exercendo a sua atividade por inibição da enzima 11 β -hidroxilase e em doses mais altas inibe a desmolase. Esta é uma boa opção para quem não consegue fazer o tratamento por via oral, ou para uma situação de emergência na qual há a necessidade de se restabelecer os níveis normais de cortisol com rapidez (Torres et al., 2014; Eckstein et al., 2014; Infarmed, 2014)

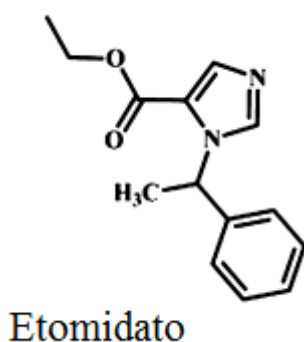


Figura 14 - Estrutura química do etomidato (adaptado de David et al., 2012)

A dose inicial é de 0,03mg/Kg/h e depois a manutenção é feita numa dose de 0,1mg/Kg/h (Torres et al., 2014).

As principais desvantagens do etomidato são a necessidade de administração por via intravenosa e a sedação excessiva deste medicamento, uma vez que é um hipnótico intravenoso não barbitúrico (Torres et al., 2014).

Mitotano

O mitotano (Lysodren[®]) (Figura 15) é um isómero químico do inseticida *orto*, *para*, diclorofenildicloroetano (DDE) congénere químico do diclorodifeniltricloroetano (DDT) (Torres et al., 2014).

Mitotano

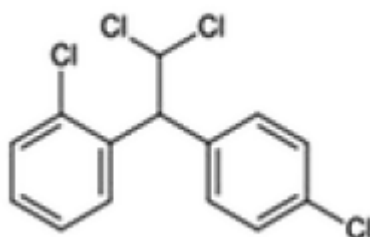


Figura 15 - Estrutura química do mitotano (adaptado de Eckstein et al., 2014)

No seu mecanismo de ação possui a função de adrenalítico, inibidor da rutura da cadeia lateral de colesterol inibindo as enzimas 11 β -hidroxilase, 18 β -hidroxilase e 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase (Torres et al., 2014; Eckstein et al., 2014).

A dose inicial é de 500 mg/dia com aumentos progressivos até 3000 mg três vezes por dia. Pode ser recomendado em uso combinado em quimioterapia (Torres et al., 2014).

Os seus efeitos adversos mais relatados são anorexia, diarreias, náuseas e vômitos, sonolência, apatia, prurido, ataxia, depressão e tremor. Promove algumas alterações em alguns parâmetros bioquímicos, como aumento da gamaglutamiltransferase, da fosfatase alcalina, colesterol total, LDL, globulina transportadora de cortisol, globulina transportadora de hormonas sexuais e leucopenia. Isso limita o seu uso e implica uma monitorização desses parâmetros (Torres et al., 2014).

Quando se verificar uma normalização do cortisol urinário deve-se iniciar o tratamento com glucocorticóides, como por exemplo a prednisona, cujo metabolismo não é afetado pelo mitotano. O tratamento com glucocorticóides deve manter-se durante várias semanas ou meses depois da suspensão do mitotano. Deve ainda ter-se em atenção que o mitotano fica armazenado no tecido adiposo durante aproximadamente 2 anos (Torres et al., 2014; Eckstein et al., 2014).

Aminoglutetimida

A aminoglutetimida (Orimetén[®]) (Figura 16) tem como mecanismo de ação o bloqueio da síntese esteróide, inibindo a P450_{scc}, interferindo assim na conversão de colesterol em pregnenolona. Inibe a 17 α -hidroxilase, 11 β -hidroxilase, aromatase, 17-20 liase e 18-hidroxilase (Torres et al., 2014).

Aminoglutetimida

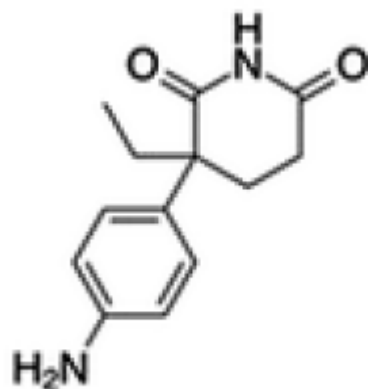


Figura 16 - Estrutura química da aminoglutetimida (adaptado de Eckstein et al., 2014)

Os seus efeitos adversos são hipoaldosteronismo, hipoesterogenismo e hipotireoidismo. Estes fazem com que tenha de haver um tratamento suplementar, o que limita o seu uso (Torres et al., 2014).

LCI699

O LCI699 (Figura 17) é um composto novo, ainda em fase 2 de estudos pré-clínicos. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da 11 β -hidroxilase, 18-hidroxilase e aldosterona sintase (Torres et al., 2014).

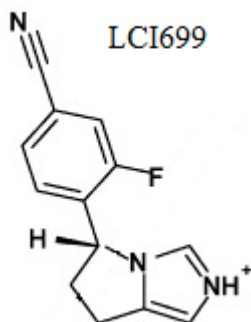


Figura 17 - Estrutura química do LCI699 (adaptado de Li et al., 2014)

3.1.3.2. Antagonistas dos recetores de glucocorticóides

A mifeprestona (Mifegyne[®]) (Figura 18) é um antagonista competitivo da junção dos glucocorticóides e progestagêneos, é também conhecida como a “pílula abortiva” (Torres et al., 2014; Eckstein et al., 2014; Infarmed, 2011)

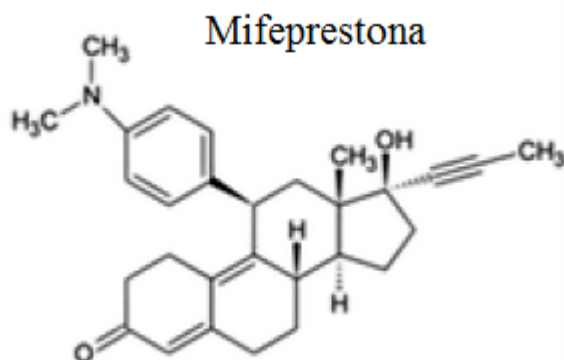


Figura 18 - Estrutura química da mifeprestona (adaptado de Eckstein et al., 2014)

A sua administração é em dose única de 300-1200 mg/dia (Torres et al., 2014).

A mifeprestona tem como principais efeitos adversos náuseas, vômitos, cefaleias, hipopotassemia, sangramento vaginal e engrossamento do endométrio que poderá levar a uma hiperplasia endometrial. Os tratamentos devem ter em conta os sinais e sintomas que o paciente apresenta individualmente, os efeitos adversos e a eficácia. (Susmeeta et al., 2015; Torres et al., 2014).

A mifepristona foi aprovada em 2012 pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o controlo da hiperglicemia em adultos com hipercortisolismo endógeno, com remissão após cirurgia, ou para doentes que não podem submeter-se à mesma. Ainda há muitas controvérsias quanto ao seu uso e o seu custo é ainda bastante elevado, continuando-se a fazer estudos relativos à sua eficácia e segurança (Torres et al., 2014).

3.2. Síndrome de Cushing cíclico

3.2.1. Caracterização

A síndrome de Cushing cíclico (SCC) é uma das variantes da SC que se caracteriza pela ocorrência de episódios de hipercortisolismo, que são alternados por períodos em que se pode observar uma secreção normalizada de cortisol (Luiz et al., 2015).

A causa mais frequente é a administração por via exógena de glucocorticóides, tendo a via endógena uma incidência de 2/3 casos por cada milhão de pessoas. Tem uma maior incidência no sexo feminino e, mais concretamente na 5ª década de vida. A via endógena pode ocorrer devido a várias etiologias, quer a nível da hipófise, da suprarrenal ou até mesmo um tumor ectópico (Luiz et al., 2015).

Os sinais e sintomas (Figura 19) são muito variados e, não sendo constantes, verificam-se apenas quando ocorrem episódios de hipercortisolismo. São semelhantes aos de uma SC não-cíclica, ou clássica (Luiz et al., 2015).



Figura 19 - Período de acompanhamento da doente, A) Ausência da SC sem sinais evidentes. B) Presença da SC com manifestações da patologia, aumento ponderal, plethora facial e face em lua-cheia (adaptado de Luiz et al., 2015).

3.2.2. Diagnóstico

Avaliam-se os seguintes parâmetros bioquímicos para se fazer um diagnóstico assertivo, específico e correto:

- Doseamento do CUL numa amostra de urina de 24 horas, efetuando-se dois doseamentos. O intervalo de referência para o CUL é de 15-90 µg.
- Provas de dexametasona:

Tabela 1 - Valores de referência para a prova da Dexametasona (adaptado de Luiz et al., 2015)

Quantidade de dexametasona	Valor de referência
1 mg	< 1,8µg/dl
2 mg	< 1,4µg/dl
2 mg + CRH	< 1,4µg/dl

Existe uma classificação dos doentes da SCC, segundo (Shapiro et al., 1991), que é baseada no padrão de hipersecreção de cortisol, sendo que este pode ser regular ou irregular, verificando-se a presença ou ausência de flutuações coexistentes do quadro

clínico. A classificação tem por base o doseamento laboratorial frequente de CUL de 24 horas, cortisol salivar noturno, cortisol sérico e ACTH. Estes parâmetros devem ser sempre avaliados nas alturas em que se verificam episódios de hipercortisolismo e em doentes em que se verifiquem pelo menos dois sinais/sintomas característicos do SC, juntamente com resultados analíticos normais ou discrepantes ou em doentes assintomáticos com resultados analíticos em que se verifiquem níveis excessivamente elevados de cortisol (Shapiro et al., 1991).

Há ainda bastante dificuldade em se diagnosticar este tipo de doença uma vez que há doentes cujos valores de cortisol se mantêm elevados durante muito tempo, e se não for detetado nenhum sinal ou sintoma pode ocorrer morte. É por isso muito importante a repetição de testes em doentes com suspeita da SCC e sempre que possível devem-se efetuar as determinações analíticas durante os períodos de hipercortisolismo clínico (Shapiro et al., 1991).

Considera-se um resultado negativo quando os quatro parâmetros bioquímicos se mostram abaixo dos valores do intervalo de referência. E são considerados positivos os resultados intermitentemente positivos que necessitam por isso avaliação adicional, procedendo-se então ao estudo etiológico (Shapiro et al., 1991).

A SCC é rara. No entanto pode ser derivado ao facto de que é muito difícil de diagnosticar. Os processos de diagnóstico ainda estão a ser estudados, aparecendo recentemente a possibilidade de dosear o cortisol através do cabelo. As ferramentas de diagnóstico são semelhantes às da SC sendo no entanto obrigatória a confirmação de hipercortisolismo por CUL antes do estudo etiológico (Luiz et al., 2015).

3.2.3. Tratamento

O tratamento efetuado nestes casos é idêntico ao da SC não cíclico, tendo sempre em conta a etiologia. Uma vez mais é de referir que a primeira linha de tratamento aconselhada é a cirurgia (Luiz et al., 2015).

A medicação mais adequada nestes casos é feita com hidrocortisona, um glucocorticóide, até monitorização dos níveis de cortisol. Há autores que defendem que pode haver uma remissão da patologia com terapêutica médica com a utilização de

bromocriptina (Parlodel[®]) (Figura 20) e valproato de sódio (Depakine[®]) (Figura 21) (Luiz et al., 2015; Infarmed, 2014; Infarmed, 2016)

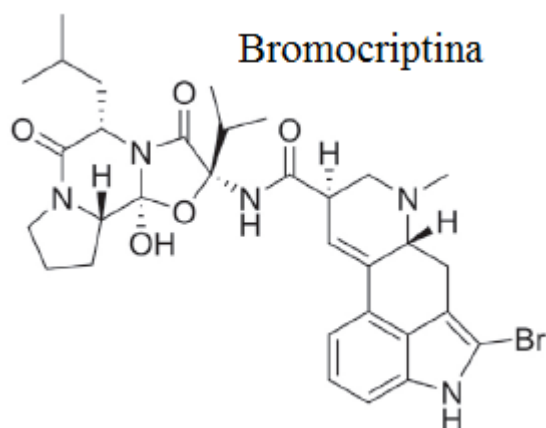


Figura 20 - Estrutura química da bromocriptina (adaptado de Kato et al., 2016)

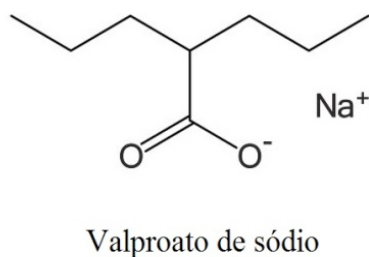


Figura 21 - Estrutura química do valproato de sódio (adaptado de Dicaire et al., 2013)

Estes doentes devem ser seguidos com elevada regularidade uma vez que podem ocorrer recidivas (Luiz et al., 2015).

3.3. Síndrome de ACTH ectópico

3.3.1. Caracterização

A síndrome de ACTH ectópico (EAS) ocorre em 10% dos casos da SC e em cerca de 25% dos casos da SC dependentes de ACTH (Rodríguez et al., 2008).

É causada pelo aparecimento de tumores que libertam quantidades excessivas de ACTH, sendo mais comum o carcinoma pulmonar das células pequenas (Moon et al., 2015; Rodríguez et al., 2008).

No entanto, podem dever-se a outros tipos de patologias neoplásicas tais como carcinomas do timo, carcinomas bronquiais, carcinomas pancreáticos, feocromocitoma, carcinomas GI, carcinomas medulares da tiroide ou tumores neuroendócrinos (Carmichael et al., 2016).

A evolução clínica desta síndrome varia de acordo com o tipo de tumor. Um exemplo é o ACTH ectópico provocado por tumores menos agressivos, que manifesta características muito semelhantes à SC dependente da hipófise, provocando um diagnóstico mais atrasado. Nestes casos devem-se ter em conta características tais como uma hipertensão severa, que persiste mesmo com tratamento, hipocalcemia e alcalose metabólica (Rodríguez et al., 2008).

Há ainda relatos no caso do carcinoma das células pequenas do pulmão de hiperpigmentação (Figura 22) (Carmichael et al., 2016).

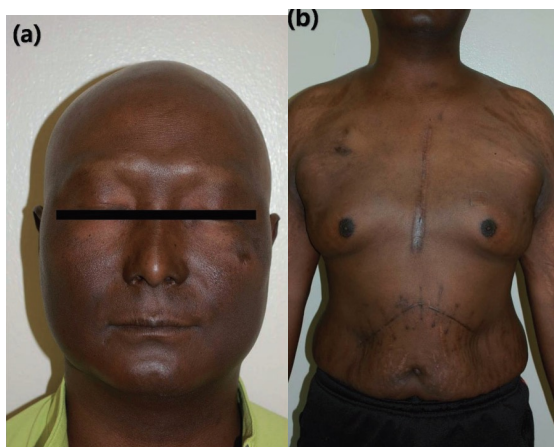


Figura 22 – Hiperpigmentação. A) Na face; B) Região do tronco, resultante de um caso de EAS derivado de um carcinoma das células pequenas do pulmão (adaptado de Moon et al., 2015)

3.3.2. Diagnóstico

O diagnóstico é feito efetuando o doseamento do cortisol sérico, que deve estar entre 5-25 $\mu\text{g}/\text{dl}$, e da ACTH que deve estar entre 0-60 pg/ml . Posteriormente são feitos outros testes como radiografias, biópsias entre outros exames para verificar a etiologia da doença (Moon et al., 2015).

3.3.3. Tratamento

No tratamento podem ser usados os fármacos descritos anteriormente para tratamento da SC, tais como os inibidores da esteroidogénese e os antagonistas do recetor de glucocorticóides (Carmichael et al., 2016).

No entanto, como a causa deste tipo de SC é normalmente o aparecimento de um tumor a sua remoção é o tratamento mais recomendado, acompanhado por tratamentos de quimioterapia e radioterapia (Rodríguez et al., 2008).

3.4. Síndrome de Nelson

3.4.1. Caracterização

A síndrome de Nelson (SN) foi detetada pela primeira vez em 1958 por Don H. Nelson, registrando todas as características desta patologia, ficando então com o seu nome (Garcia et al., 2007).

Esta síndrome é resultante de uma complicação severa de uma ABL que foi executada para se tratar a SC. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de um tumor hipofisário produtor de ACTH (Garcia et al., 2007).

A SN pode surgir precocemente 2 meses após ABL, ou muito tardiamente até vinte e quatro anos após a cirurgia, sendo que a média é de 6 anos (Gundgurthi et al., 2013).

Após a execução da ABL para o tratamento da SC devem ter-se em conta os seguintes parâmetros para prevenir a SN: efetuar radioterapia profilática a nível da hipófise; administrar o tratamento de substituição com esteróides adequado; analisar o campo visual primeiramente uma vez de 6 em 6 meses e posteriormente diminuir a frequência de análise; analisar com periodicidade os níveis de ACTH plasmático no primeiro ano de 3 em 3 meses e posteriormente diminuir a frequência de análise; efetuar uma ressonância magnética de 6 em 6 meses no primeiro ano após ABL e depois anualmente; e por último fazer um ultrassom para avaliação do tecido testicular (Gundgurthi et al., 2013).

Os níveis elevados de ACTH e a presença de melanodermia (aumento da pigmentação devido a um problema patológico) (Figura 23) são característicos desta síndrome (Garcia et al., 2007).

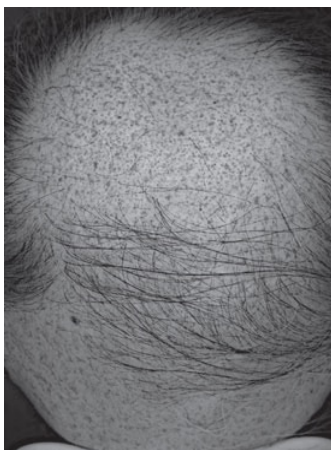


Figura 23 - Melanodermia no escalpe (adaptado de Piérard et al., 2011)

Pode muitas vezes ocorrer a hiperpigmentação a nível da cicatriz deixada pela ABL (Gundgurthi et al., 2013).



Figura 24 - Hiperpigmentação da cicatriz da ABL (adaptado de Gundgurthi et al., 2013)

3.4.2. Diagnóstico

Os critérios para se estabelecer um diagnóstico assertivo são ainda um pouco discrepantes. Existem autores que defendem que são necessários níveis elevados de ACTH associados a hiperpigmentação depois de uma ABL, independentemente do alargamento da hipófise. Outros defendem a existência de um tumor na hipófise ou um adenoma hipofisário com expansão, que causa perturbações no campo visual (Cárdenas et al., 2007).

No geral dois dos seguintes critérios são necessários para o diagnóstico da SN: expansão da massa da lesão da hipófise em comparação com os resultados de imagiologia antes da ABL e/ou os níveis elevados de ACTH maiores que 200 ng/ml em pelo menos três medições (Azad et al., 2015).

Existem fatores predisponentes para o aparecimento da SN. Um deles é o nível elevado de ACTH após adrenalectomia, outro a idade reduzida no momento da adrenalectomia (com maior incidência nas crianças), e por fim a presença de um tumor hipofisário antes da remoção das glândulas adrenais (Cárdenas et al., 2007).

3.4.3. Tratamento

A remoção do tumor através de uma cirurgia transfenoidal será o tratamento mais adequado neste tipo de casos, sendo também o tratamento de primeira escolha. A radioterapia poderá também ser utilizada como tratamento complementar ou como alternativa à cirurgia, caso esta não se possa efetuar por diversos fatores (Cárdenas et al., 2007).

A radioterapia verificou-se eficaz na prevenção da expansão do tumor, na diminuição dos níveis de ACTH plasmático e no controlo da hiperpigmentação (Azad et al., 2015).

Pode também funcionar como uma terapia profilática prevenindo o desenvolvimento da SN (Garcia et al., 2007).

A nível farmacológico pode optar-se pela administração de ácido valpróico (Depakine®) (Figura 25) ou agonistas da dopamina, em monoterapia ou em terapia combinada, mediante a etiologia da patologia (Cárdenas et al., 2007; Infarmed, 2016).

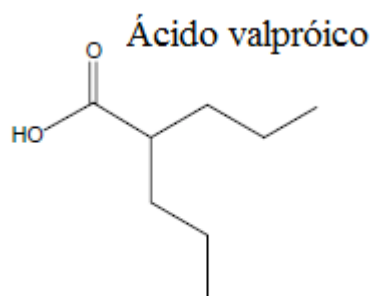


Figura 25 - Estrutura química do ácido valpróico (adaptado de Liu et al., 2013)

A ciproeptadina (Periactin[®]) (Figura 26) é um antagonista serotoninérgico que atua a nível hipotalâmico mas também a nível das células tumorais. Foi a primeira substância usada no tratamento da SN (Garcia et al., 2007).

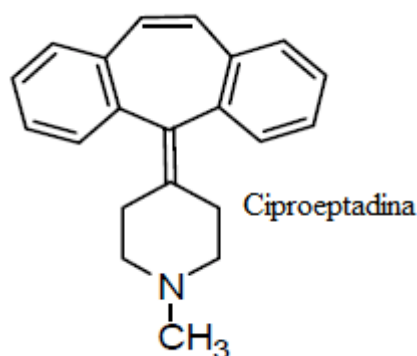


Figura 26 - Estrutura química da ciproeptadina (adaptado de Raghu e Basavaiah, 2012)

Atua a nível dos recetores 5-hidroxitriptamina 2 (5-HT₂), presentes no sistema nervoso central (SNC) e em zonas periféricas tais como vasos sanguíneos, plaquetas e neurónios autónomos. São denominados de antagonistas 5-HT₂, uma vez que bloqueiam estes recetores (Rang et al., 2007).

O valproato de sódio (Figura 21) inibe a recaptção do ácido γ -aminobutírico (GABA) e diminui a secreção de CRH, mediada pelo seu neurotransmissor. Verifica-se pouco eficaz num tratamento a longo prazo (Garcia et al., 2007).

A bromocriptina (Parlodel[®]) (Figura 20), agonista dopaminérgico que exerce um efeito inibidor da secreção hormonal, liga-se aos recetores da dopamina na hipófise anterior (Garcia et al., 2007).

Foi demonstrado também que a bromocriptina usada em monoterapia, sem qualquer associação com outros medicamentos, é mais eficaz do que quando usada numa terapia combinada com ciproptadina e ácido valpróico (Mercado-Assis et al., 1997).

A somatostatina e os seus análogos (octreotide- Sandostatin LAR[®], Figura 27, pasireotide-Signifor[®], Figura 28) demonstram também elevada eficácia na sua administração a nível subcutâneo (Garcia et al., 2007; Infarmed, 2014).

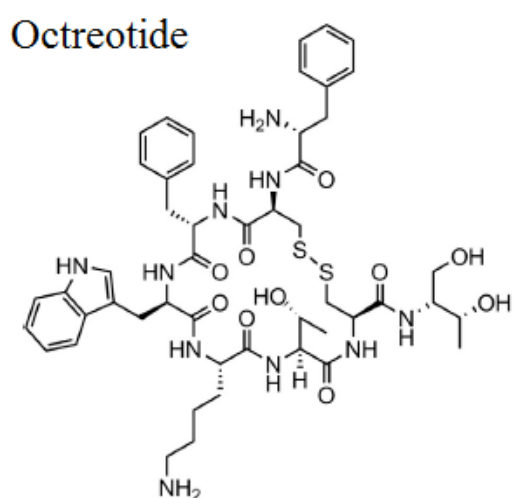


Figura 27 - Estrutura química do octreotide (adaptado de Tamizi et al., 2016)

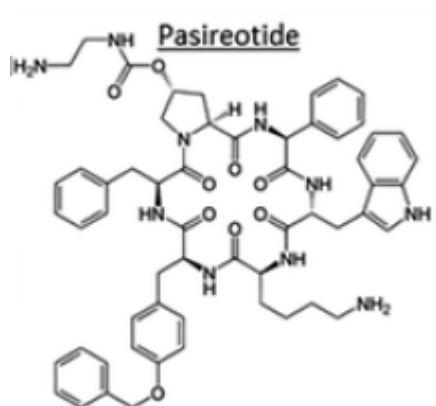


Figura 28 - Estrutura química da pasireotide (adaptado de Eckstein et al., 2014)

A cabergolina (Dostinex[®]) (Figura 29) é um agonista dopaminérgico agonista dos recetores D2 da dopamina também usado para o tratamento da SN (Garcia et al., 2007; Infarmed, 2011).

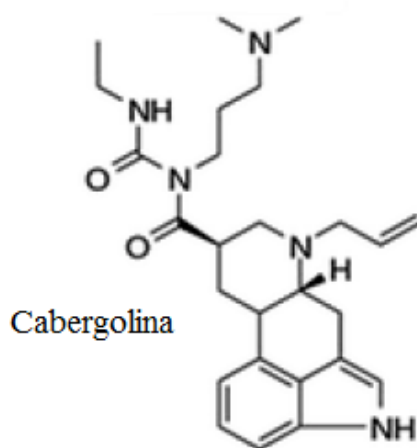


Figura 29 - Estrutura química da cabergolina (adaptado de Eckstein et al., 2014)

A temozolomida (Temodal[®]) (Figura 30) é um fármaco que já demonstrou resultados promissores para o tratamento da SN (Gundgurthi et al., 2013)

Temozolomida

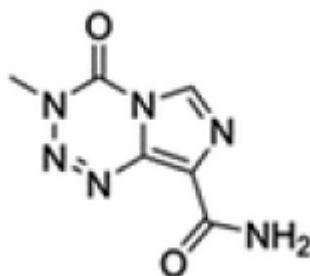


Figura 30 - Estrutura química da temozolomida (adaptado de Eckstein et al., 2014)

Trata-se de um agente anti-tumoral, com uso restrito. (Rang et al., 2007).

As várias opções de tratamento estão ainda a evoluir, uma vez que a patologia é bastante complexa (Garcia et al., 2007).

3.5. Hiperplasia adrenal congênita

3.5.1. Caracterização

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é caracterizada por uma deficiência enzimática genética em que ocorre uma produção excessiva de um ou mais esteróides adrenais, resultando assim numa insuficiência de glucocorticóides e/ou mineralocorticóides, acoplado a um excesso ou deficiência de esteróides sexuais (Carmichael et al., 2014).

A forma autossômica recessiva é a responsável pelo aparecimento da doença (Reyes, 2014).

É uma das endocrinopatias mais frequentes na infância, resultando numa alteração a nível do desenvolvimento sexual, num quadro clínico de perda salina a nível neonatal, e manifestações de hiperandrogenismo na fase da adolescência e em oligomenorreia e transtornos da fertilidade na fase adulta (Reyes, 2014).

A produção normal de esteróides adrenais é feita através da ACTH, que promove a atividade da proteína reguladora aguda esteroidogénica (PRAE). Por sua vez, a PRAE transporta o colesterol livre para a membrana mitocondrial onde é convertido em pregnenolona. A pregnenolona é depois convertida em outros produtos dependendo das vias (Figuras 31, 32 e 33) (Carmichael et al., 2014).

Via mineralocorticóide:

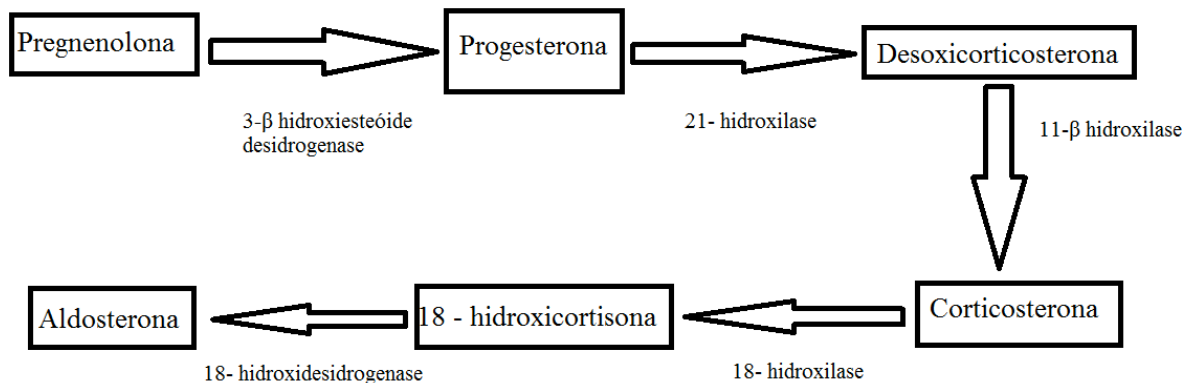


Figura 31 - Via mineralocorticóide (adaptado de Carmichael et al., 2014)

Via glucocorticóide:

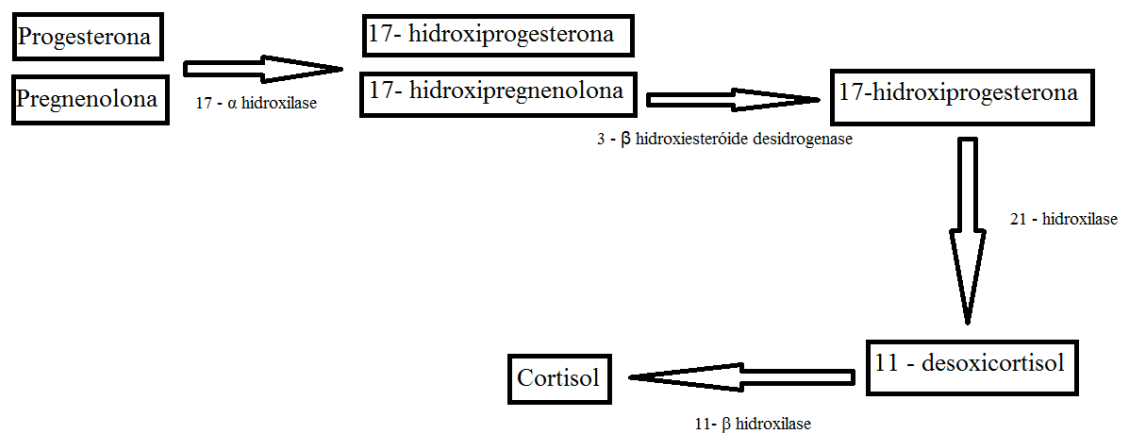


Figura 32 - Via glucocorticóide (adaptado de Carmichael et al., 2014)

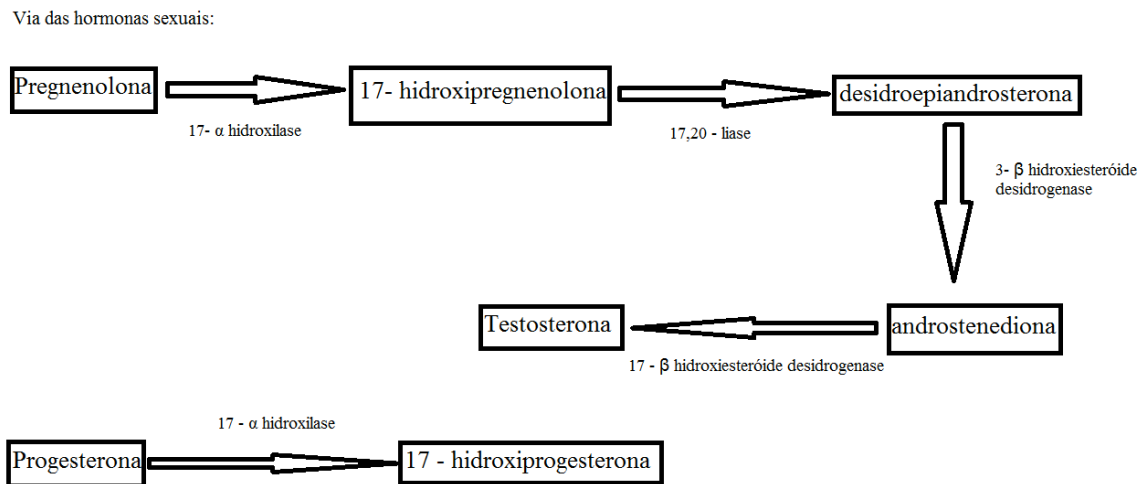


Figura 33 - Via das hormonas sexuais (adaptado de Carmichael et al., 2014)

Quando uma das enzimas é afetada, a via é comprometida resultando num excesso ou numa deficiência de produtos (Carmichael et al., 2014).

Existem vários tipos de HAC, englobando um grupo diverso de transtornos enzimáticos sendo o mais comum responsável por cerca de 90-95% dos casos, uma deficiência a nível da enzima 21-hidroxilase (Reyes, 2014; Carmichael et al., 2014).

Os casos clássicos que envolvem uma severa deficiência da enzima 21-hidroxilase, contribuem para o aparecimento da virilização pré-natal. Em 25% destes casos verifica-se o aparecimento de virilização. Nos restantes 75% ocorre uma deficiência de aldosterona resultando num começo neonatal com elevados riscos aquando das crises de perda salina. Estas crises têm como principais sinais alimentação dificultada, perda de peso, deficit de crescimento, vómitos, desidratação, hipotensão, hiponatremia, hipercalemia, acidose metabólica com progressão para crises adrenais. Os casos não clássicos caracterizam-se por uma deficiência intermédia da enzima, resultando num início pós-natal com sinais de hiperandrogenismo, mas sem virilização feminina no nascimento (Carmichael et al., 2014).

Em 5% dos casos de HAC, ocorre uma deficiência a nível da enzima 11-β hidroxilase, que leva a uma produção excessiva de androgénios promovendo o aparecimento de virilização nas mulheres pré ou pós-natal, e de mineralocorticóides, que podem resultar em hipertensão (Carmichael et al., 2014).

Outros tipos menos comuns e designados raros são a deficiência na enzima 3- β hidroxisteróide desidrogenase, na enzima 17- α hidroxilase, na PRAE causando hiperplasia adrenal congénita lipóide ou até no citocromo P450 oxidoredutase causando deficiência parcial nas enzimas 17- α -hidroxilase e 21-hidroxilase (Carmichael et al., 2014).

A prevalência do tipo clássico é de 1 caso em 10.000 na Europa e do tipo não clássico 1 em cada 1000 a nível mundial (Carmichael et al., 2014).

Os principais fatores de risco são a forma autossómica recessiva da mutação genética causadora da patologia e o histórico familiar de HAC (Carmichael et al., 2014)

Os sinais e sintomas variam com o tipo de HAC. Na HAC em que se verifica uma deficiência da 21-hidroxilase verifica-se em recém-nascidos e crianças o aparecimento de genitália ambígua no sexo feminino com o tipo clássico. No sexo masculino nos recém-nascidos com o tipo de perda salina verificam-se problemas na alimentação, vômitos, problemas em ganhar peso, desidratação e crises adrenais (podem levar a azotemia, colapso vascular, choque e morte). Nos adolescentes e adultos é comum a genitália ambígua, crises de perda de sais, pseudopuberdade precoce, amenorreia nas mulheres e insuficiência de crescimento (Carmichael et al., 2014)

Existem ainda complicações como desenvolvimento de tumores nos ovários e ligamentos uterinos, no caso das mulheres e tumores adrenais testiculares no caso dos homens (Auchus, 2015).

O excesso de androgénios pode provocar nas crianças (< 8 anos) aparecimento de pelos púbicos, odor apócrino, acne, crescimento rápido. Nas crianças do sexo feminino é comum genitália ambígua e crescimento do clitóris e nas crianças do sexo masculino crescimento do pénis. Nos adultos do sexo feminino é comum acne, hirsutismo, calvície masculina, amenorreia e irregularidades menstruais, infertilidade e engrossamento da voz. Nos adultos do sexo masculino é comum muitas vezes ser assintomático, com crescimento da barba e subfertilidade como principais sintomas registados (Carmichael et al., 2014).

As Figuras 34 e 35 representam um esquema de como ocorrem os problemas de infertilidade no caso de HAC devido à deficiência em 21-hidroxilase (Auchus, 2015).

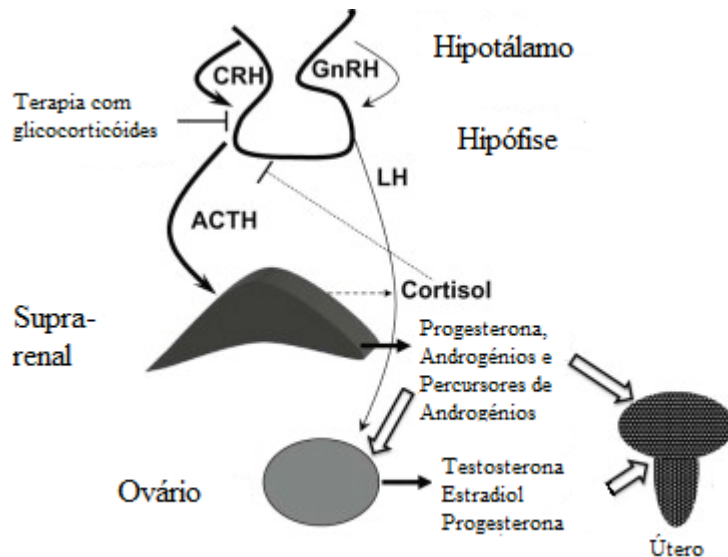


Figura 34 – Processo de infertilidade no sexo feminino devido à HAC (adaptado de Auchus, 2015)

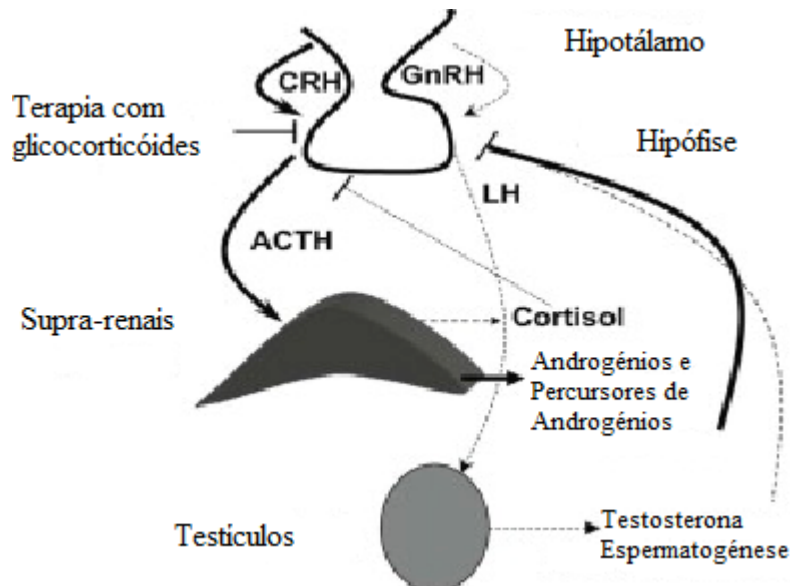


Figura 35 - Processo de infertilidade no sexo masculino devido à HAC (adaptado de Auchus, 2015)

Na deficiência a nível do citocromo P450 oxidoredutase verificam-se relatos de craniossintose, hidrocefalia, estenose coanal, orelhas displásticas, canais auditivos externos estenóticos e Síndrome Antley-Bixter (Carmichael et al., 2014).

3.5.2. Diagnóstico

Os testes de diagnóstico neonatais são feitos em gestantes que tenham histórico familiar de HAC, casos de consanguinidade e história de abortos espontâneos. São feitos ultrassons para verificar a existência de genitália ambígua, análise do líquido amniótico para se verificar os níveis de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) e já é possível detetar sequências do cromossoma Y do feto a partir do ácido desoxirribonucleico (ADN) que é extraído do plasma materno, sendo este um processo recente não invasivo que permite detetar o risco de HAC por défice da enzima 21-hidroxilase (Reyes, 2014).

Nos adolescentes e adultos os testes efetuam-se sempre que existam suspeitas em indivíduos com genitália ambígua, sintomas de crise de perda salina ou sinais e sintomas de excessos de androgénio (como por exemplo acne, hirsutismo, etc.). São feitas análises sanguíneas para verificar os níveis de 17-OHP em estado normal ou com estimulação da ACTH (Tabela 2) (Carmichael et al., 2014).

Tabela 2 – Classificação da HAC (adaptado de Carmichael et al., 2014)

Valores de 17-HPT nmol (ng/dl)	Classificação
< 6nmol (200ng/dl)	Com HAC não clássico ou sem HAC
6-300 nmol (200-10000 ng/dl)	HAC não clássico
➤ 300 nmol (10000ng/dl)	HAC clássico

Podem ser ainda feitas análises aos eletrólitos, creatinina, atividade da renina plasmática níveis de aldosterona, androstenediona e testosterona (Auchus, 2015).

3.5.3. Tratamento

O tratamento visa promover um normal crescimento e desenvolvimento nas crianças e adolescentes e prevenir e melhorar os sintomas nos adultos (Carmichael et al., 2014).

A primeira linha de tratamentos com fármacos em adultos é o tratamento de substituição com glucocorticóides e mineralocorticóides (Carmichael et al., 2014).

Esta terapia tem como objetivos obter um equilíbrio eletrolítico, promover o mecanismo de *feedback* negativo do cortisol, diminuindo assim os seus níveis de ACTH e promover a adequada produção de androgénios (Auchus, 2015).

A Tabela 3 apresenta a farmacoterapia indicada para o caso de HAC.

Tabela 3 – Farmacoterapia da HAC (adaptado de Auchus, 2015)

Opções	Fármaco	Posologia	Doses diárias
1 ^a	Hidrocortisona (Figura 15)	2-3 vezes/dia	15-30 mg
2 ^a	Hidrocortisona + Prednisolona	2-3 vezes/dia e antes de dormir	15-25 mg + 1- 2,5 mg
	Hidrocortisona + Dexametasona	2-3 vezes/dia e antes de dormir	15-25 mg + 0,1- 0,5 mg
3 ^a	Prednisolona	2-3 vezes/dia	5-10 mg
4 ^a	Dexametasona	1-2 vezes/ dia	0,5-2 mg

As principais vantagens da hidrocortisona são diminuir o risco de complicações Cushingóides, mimetizar a ação do cortisol e diminuir os níveis de ACTH e esteróides adrenais. As desvantagens são baixo tempo de semivida, particularmente à noite, o que faz com que a toma da noite não possua eficácia até à manhã seguinte (Auchus, 2015).

As associações de hidrocortisona (Figura 36) com corticóides de ação longa (prednisolona (Figura 37) / dexametasona (Figura 38)) permitem suprimir os níveis de ACTH até à primeira toma de hidrocortisona da manhã seguinte, controlando a desvantagem da toma apenas de hidrocortisona (Auchus, 2015).

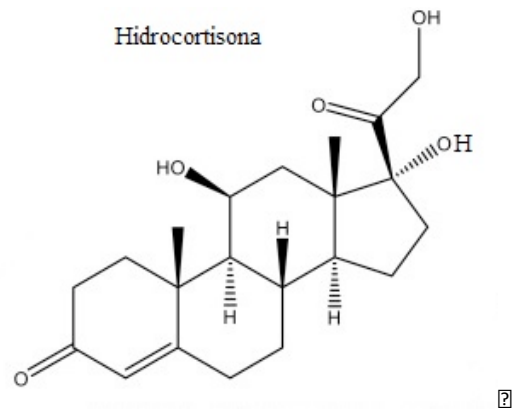


Figura 36 - Estrutura química da hidrocortisona (adaptado de Jasem et al., 2016)

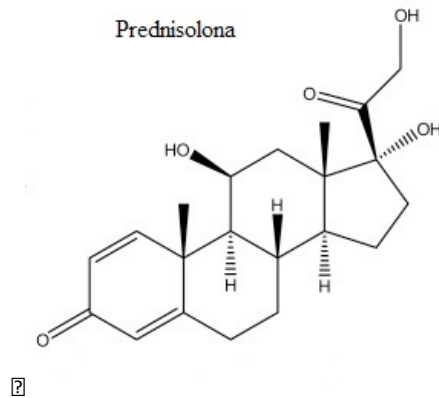
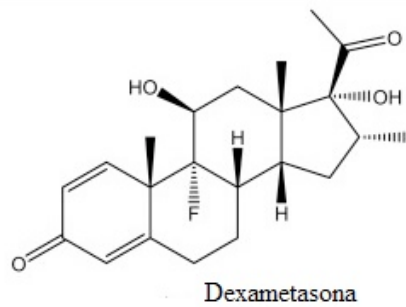


Figura 37 - Estrutura química da prednisolona (adaptado de Jasem et al., 2016)



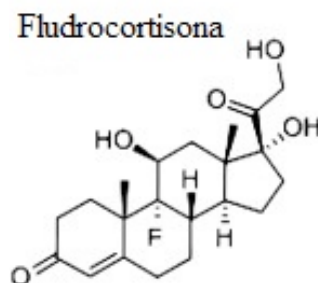
☐

Figura 38 - Estrutura química da dexametasona (adaptado de Jasem et al., 2016)

A dexametasona possui uma ação longa, mas um metabolismo variável podendo levar até ao aparecimento da SC iatrogénica. É usada apenas em ocasiões especiais, situações em que aparecem tumores adrenais testiculares, uma complicação derivada da HAC (Auchus, 2015).

Os glucocorticóides são responsáveis por efeitos de *feedback* negativo quer na secreção da CRH quer na secreção de ACTH, sendo assim a sua administração é responsável pela diminuição da secreção das mesmas podendo levar à atrofia do córtex suprarrenal. No caso de um tratamento muito longo, pode ser necessário muito tempo para que as SR voltem a funcionar normalmente (Rang et al., 2007).

Os mineralocorticóides o mais utilizado nestes casos é a fludrocortisona (Astonin H[®]) (Figura 39), mais concretamente derivados como por exemplo a 9- α fludrocortisona (Auchus, 2015).



☐

Figura 39 - Estrutura química da fludrocortisona (adaptado de Ribot et al., 2013)

A fludrocortisona pode ser usada em conjunto com os glucocorticóides na terapia de reposição. É usado por via oral para produzir um efeito mineralocorticóide (Rang et al., 2007).

O tratamento com glucocorticóides em crianças é difícil uma vez que estes suprimem o crescimento, podendo provocar SC. O principal objetivo nestes casos é otimizar o crescimento e a transição da puberdade (Auchus, 2015).

A nível cirúrgico pode ser feita uma ABT no entanto não se garante uma cura permanente, podem existir excesso de androgénios e surgir novos tumores a nível testicular, ovários e útero que requerem outro tipo de tratamentos (Auchus, 2015).

3.6. Síndrome de Conn

3.6.1. Caracterização

A síndrome de Conn foi descoberta em 1955 por Jerome Conn, apelido pelo qual ficou conhecida a patologia (Worth et al., 2015).

É também designado de hiperaldosteronismo primário (HP). É proveniente de uma libertação endógena inapropriada de um mineralocorticóide, aldosterona, por parte de uma ou ambas as glândulas SR. Esta síndrome pode surgir devido a um adenoma produtor de aldosterona, hiperplasia das SR, cancro adrenocortical ou hiperaldosteronismo bilateral idiopático (Yorke et al., 2015; Worth et al., 2015).

O HP tem um maior predomínio no sexo feminino e nas idades compreendidas entre 30-60 anos (Uresti-Flores et al., 2015).

Estudos recentes demonstram que esta patologia é responsável por cerca de 1-10% dos casos de hipertensão. O excesso de aldosterona resulta numa síndrome de hipertensão secundária e uma conservação de sódio a nível do túbulo contornado distal. A hipertensão e a hipercalemia existem no HP, em parte devido a este efeito sobre o túbulo. Como consequência a conservação de sódio leva a um aumento do volume de retenção (Worth et al., 2015).

Pode ocorrer ainda hipernatremia e alcalose metabólica (Uresti-Flores et al., 2015).

Os efeitos secundários do hiperaldosteronismo tais como a fibrose progressiva a nível vascular arterial coronário e renal, a excitação autónoma simpática e a disfunção celular endotelial, fazem com que a hipertensão tome proporções exacerbadas, aumentando o risco cardiovascular e conseqüentemente a mortalidade associada. Verifica-se o aumento de peso sempre que a hipertensão persiste após adrenalectomia (Worth et al., 2015).

Existe uma relação entre a obesidade e o hiperaldosteronismo. A aldosterona é também responsável pelo agravamento à intolerância à glucose através da sua ligação ao recetor 33 mineralocorticóide (Worth et al., 2015).

3.6.2. Diagnóstico

O diagnóstico tem em conta quatro critérios: hipertensão associada a hipocalcemia espontânea e tratamento com diuréticos, hipertensão resistente a tratamento (tratamento triplo com um diurético incluído), incidentaloma adrenal e antecedente de hipertensão, doença vascular cerebral familiar com menos de 50 anos (Uresti-Flores et al., 2015).

A avaliação da hipertensão, dos níveis de potássio (normal 3,5-5,0 mmol/l), dos níveis de aldosterona (normal 70-660 pmol/l), dos níveis de renina (normal 0,05-0,55 ng/l/s) e nível de *ratio* aldosterona/renina (normal <2500), permitem obter um diagnóstico assertivo (Yorke et al., 2015).

Podem ainda efetuar-se exames de imagiologia para pesquisar possíveis tumores que possam ser responsáveis por esta patologia. Um deles é a tomografia axial computadorizada abdominal (Figura 40), para pesquisa de possíveis massas anómalas (Worth et al., 2015; Uresti-Flores et al., 2015).



Figura 40 - Tomografia axial computadorizada abdominal evidenciando um tumor na glândula suprarrenal direita (adaptado de Uresti-Flores et al., 2015)

3.6.3. Tratamento

O tratamento de primeira linha é a cirurgia, uma vez que permite eliminar a fonte secretora de aldosterona, bem como todos os efeitos causados pelo excesso da mesma. Verifica-se o desaparecimento dos desequilíbrios bioquímicos, o controle da pressão arterial e efeitos a longo prazo a nível da vasculatura, coração, cérebro e rins (Uresti-Flores et al., 2015).

Quando existe a possibilidade de se efetuar a cirurgia existem diversos fatores que são tidos em conta tais como duração da hipertensão, número de fármacos anti hipertensores tomados e tratamento antes da remodelação vascular (Worth et al., 2015).

No entanto, após a cirurgia é normal que ocorra hipotensão e insuficiência a nível da aldosterona. Esta insuficiência pode ser colmatada com a suplementação com mineralocorticóides, nomeadamente a fludrocortisona (Figura 39) (Yorke et al., 2015).

Este fármaco é usado por via oral possui um efeito mineralocorticoide, aumentando a reabsorção de Na^+ nos túbulos distais e aumentando o efluxo de K^+ e H^+ para os túbulos. Tem uma ação a nível dos recetores intracelulares que modulam a transcrição de ADN levando à síntese de mediadores proteicos (Rang et al., 2007).

3.7. Síndrome de Bartter

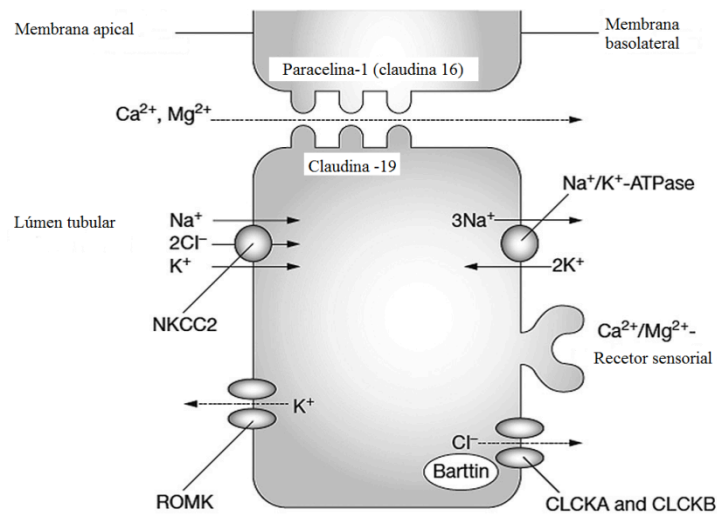
3.7.1. Caracterização

A síndrome de Bartter foi descoberta em 1962 por Frederic Bartter, nome pelo qual ficou conhecida (Zahn, 2015).

É uma doença autossômica recessiva, em que se verifica a incapacidade da ansa de Henle reabsorver o sódio e o cloreto filtrados (Figura 41). A nível renal sabe-se que um glomérulo no seu estado saudável filtra um volume de sangue através de uma barreira semipermeável a moléculas, dependendo do seu tamanho e carga. As moléculas pequenas como por exemplo a água e os eletrólitos são filtrados facilmente e entram nos túbulos renais em quantidades massivas que devem ser reabsorvidas para que se mantenha a homeostase (Costa et al., 2015).

Esta síndrome é na realidade um conjunto de tubulopatias similares recessivas, cuja característica geral é a perda de sais (Bettinelli et al., 2014).

Ocorre uma perda excessiva de vários fluídos, potássio, sódio e cloreto na urina tendo esta perda como consequência um desequilíbrio eletrolítico (Figura41) (Zahn, 2015).



□

Figura 41 - Transporte tubular de eletrólitos na zona ascendente da ansa de Henle (adaptado de Costa et al., 2015)

A síndrome de Bartter divide-se em três tipos diferentes caracterizados até hoje. O tipo neonatal possui deficiências a nível dos genes NKCC2 (tipo I) e ROMK (tipo II). É dos tipos mais graves, manifestam-se *in utero*, geralmente no último trimestre da gravidez, surgindo problemas tais como poliúria, polidrâmnios (excesso de líquido amniótico) e parto prematuro. Em crianças ocorre poliúria podendo levar à desidratação, ocorrendo também sede, vômitos, desequilíbrio eletrolítico, baixa estatura e atrasos no crescimento. No feto pode ainda ocorrer depósito de cálcio nos rins, nefroalcalose (Figura 42) e hipercalcúria (Zahn, 2015; Bettinelli et al., 2014).

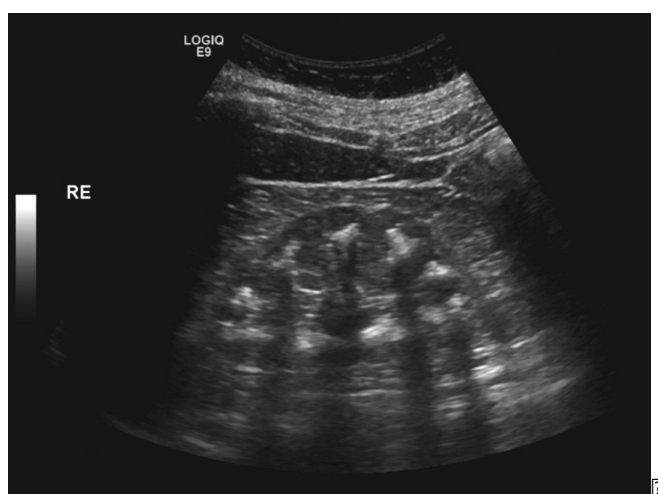


Figura 42 - Nefroalcalose visível num ultrassom (adaptado de Costa et al., 2015)

O tipo clássico possui deficiências a nível do gene CLCNKB. Pode ser diagnosticado aos dois anos, mas o mais comum é surgir na adolescência. É comum neste caso também a poliúria, aumento do aporte de fluídos, pressão arterial normal ou baixa, e aumento dos níveis de angiotensina e prostaglandina E2. Senão for tratado pode levar a falha renal e alcalose metabólica (Zahn, 2015).

O tipo intermédio é o tipo Gitelman e possui deficiências a nível do gene NCCT. Pode surgir na adolescência e idade adulta. Possui características iguais aos do tipo clássico, sendo a principal diferença a perda de magnésio sérico. É muitas vezes assintomático e pode ser descoberto acidentalmente (Zahn, 2015).

Há ainda relatos de mais dois tipos em que ocorre uma deficiência a nível do gene *BSL*. A principal diferença entre os anteriores é a dificuldade auditiva associada. Isto deve-se ao fato dos canais de cloreto desempenharem um importante papel a nível do epitélio auricular (Costa et al., 2015).

3.7.2. Diagnóstico

O síndrome de Bartter pode ser diagnosticado ainda na fase neonatal, fazendo rastreios genéticos para se verificar qual o gene deficiente, recolha e análise do líquido amniótico verificando-se os níveis de eletrólitos e ultrassons renais para se verificarem os depósitos de cálcio a nível renal (resultantes da poliúria) (Zahn, 2015).

No tipo clássico também se podem avaliar os níveis de eletrólitos, análises genéticas para se confirmar qual o gene deficitário e avaliação da função renal (Zahn, 2015).

No caso de se suspeitar da síndrome de Gitelman devem-se avaliar também os níveis de magnésio, uma vez que esta é a principal diferença (Zahn, 2015).

É comum em todos os tipos o aparecimento de hiperaldosteronismo hiperremiémico secundário, que pode levar ao surgimento de hipocalcemia e alcalose metabólica, devido aos efeitos da aldosterona a nível do túbulo distal. Existe um aumento da absorção distal de sódio, como consequência do aumento da secreção de potássio e H^+ (Costa et al., 2015).

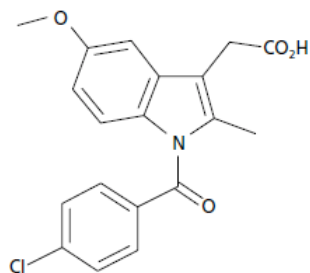
3.7.3. Tratamento

Não existe uma cura definitiva para esta síndrome. O tratamento tem como principal objetivo a reposição de eletrólitos e fluidos, estabilizar os níveis de aldosterona e prostaglandinas e corrigir os problemas de baixa estatura e crescimento (Zahn, 2015).

Usam-se inibidores da síntese de prostaglandinas, como a indometacina (Indocid[®]) (Figura 43), para diminuir o excesso de prostaglandinas em casos severos. Usam-se também diuréticos poupadores de potássio como a espironolactona (Aldactone[®])

(Figura 44) e a amilorida (Moduretic[®]) (Figura 45), para se restabelecerem os valores de potássio, bem como cloreto de potássio (Bettinelli et al., 2014; Infarmed, 2007; Infarmed, 2016; Infarmed, 2011).

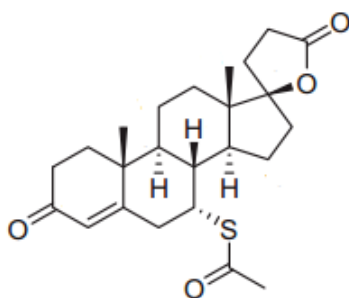
Os anti-inflamatórios não esteróides são usados para diminuir os níveis de prostaglandinas (Costa et al., 2015).



Indometacina

?

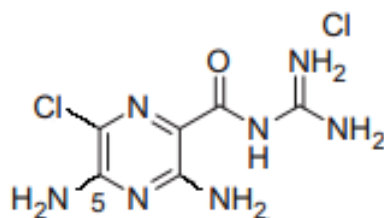
Figura 43 - Estrutura química da indometacina (adaptado de Gordon et al.,2007)



Espironolactona

?

Figura 44 - Estrutura química da espironolactona (adaptado de Mei et al., 2014)



Amilorida

?

Figura 45 - Estrutura química da amilorida (adaptado de Matthew et al., 2016)

Um diagnóstico precoce é vantajoso para permitir um acesso mais rápido e eficaz ao tratamento. A severidade da patologia depende do grau da disfunção existente na ansa de Henle. Um tratamento atempado e adequado permite um prognóstico favorável, promovendo aos pacientes uma vida normal (Zahn, 2015).

3.8. Doença de Addison

3.8.1. Caracterização

A doença de Addison foi descoberta por Thomas Addison em 1855 e pode também ser designada de insuficiência primária adrenal (Agrawal et al., 2015).

Pode ter inúmeras causas sendo que a mais comum é a adrenalite autoimune, que consiste na destruição do córtex suprarrenal que leva a uma deficiência a nível da produção de glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios adrenais. Outras causas menos comuns são infeções, hemorragias, cancro metastático, uso de medicamentos e adrenoleucodistrofia (Michels e Michels, 2014).

A prevalência na Europa Ocidental é de um caso por cada 20000 habitantes. Sabe-se que em 50% dos casos os pacientes desenvolvem uma outra patologia autoimune (Michels e Michels, 2014).

Os sinais e sintomas são muito subtis e não específicos. A Tabela 4 seguinte mostra os principais sinais e sintomas e a sua prevalência.

Tabela 4 – Sinais e sintomas mais verificados na doença de Addison (adaptado de Michels e Michels, 2014).

Sinais e sintomas	Prevalência (%)
Anorexia	100
Fraqueza ou fadiga	100
Hiperpigmentação	94
Transtornos GI (náuseas, vômitos, dores abdominais, obstipação, diarreia, etc.)	92
Hipotensão (pressão sistólica <110 mmHg)	~90
Apetite de sal	16
Tonturas	12
Vitiligo	10-20
Dores musculares e articulares	~10

Há ainda relatos de anemia, fadiga matinal e hipoglicemia (Peterson et al., 2015).

A pele pode ficar com uma consistência pegajosa, podem ocorrer cefaleias e letargia (Lee e Kapadia, 2016).

A hiperpigmentação é característica a nível da região palmar (Figura 46), plantar (Figura 47), testa (Figura 48) e na mucosa bucal (Figura 48). Os níveis aumentados de ACTH, e de hormona estimuladora do melanócito, bem como dos seus péptidos associados ocorre devido à perda de *feedback* por parte do eixo hipotálamo-hipófise-cortisol resultando este processo no aparecimento de hiperpigmentação (Agrawal et al., 2015).



Figura 46- Hiperpigmentação na região palmar (adaptado de Qureshi e Latif, 2015)



Figura 47 - Hiperpigmentação na região palmar e na região plantar (adaptado de Agrawal et al., 2015)



Figura 48 - Hiperpigmentação a nível do rosto e região palmar (adaptado de Agrawal et al., 2015)



Figura 49 - Hiperpigmentação a nível da mucosa bucal (adaptado de Agrawal et al., 2015)

Muitas vezes pode ocorrer uma crise adrenal aguda, ou também designada de crise Addisoniana. Geralmente ocorre depois de um período prolongado de perda de glucocorticóides e mineralocorticóides, quando aproximadamente 90% da glândula se encontra destruída. Este episódio apresenta dor abdominal, fraqueza, vômitos, febre, baixa capacidade de resposta, hiponatremia, hipercalemia, hipotensão e choque (Lee e Kapadia, 2016).

3.8.2. Diagnóstico

Para o diagnóstico da doença de Addison efetua-se a medição de cortisol para se poder confirmar a insuficiência adrenal. Quando os níveis de cortisol se encontram abaixo de 83 nmol/l consideram-se os resultados positivos (Michels e Michels, 2014).

Analisa-se também os níveis de sódio (valores normais: 137-145 mmol/l), os níveis de potássio (valores normais: 3,5-4,9 mmol/l), os níveis de renina (valores normais: 7-50 uIU/ml) e os níveis de aldosterona (valores normais: 110-860 pmol/l). Nesta patologia é comum a hiponatremia, a hipercalemia, a renina aumentada e a aldosterona diminuída (Petersen et al., 2015).

O teste da cosintropina é também usado para confirmar a patologia. Medem-se os valores de cortisol, ACTH, aldosterona e renina antes da administração de 250mcg de ACTH. Os níveis de cortisol são novamente medidos 30 e 60 minutos depois. A resposta é considerada normal quando ocorre um pico de cortisol nos valores de 297-

552 nmol/l, e é considerada anormal quando a resposta é baixa ou o pico está ausente (Michels e Michels, 2014).

Podem ainda ser efetuados testes imunológicos, verificando-se a presença do anticorpo da 21-hidroxilase. Esta enzima é necessária para que a síntese de cortisol ocorra a nível do córtex suprarrenal. Os anticorpos dirigidos para esta enzima são específicos para adrenalite autoimune, o que permite detetar a doença antes de ocorrerem os sintomas. Este teste ajuda a identificar a causa da patologia (Lee e Kapadia., 2016; Michels e Michels, 2014).

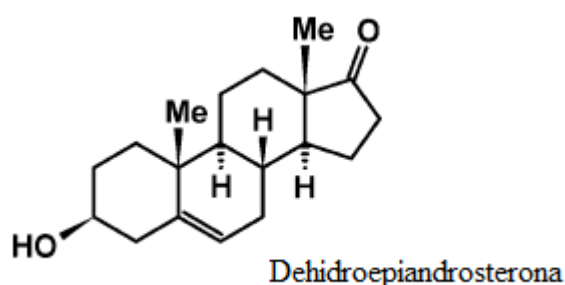
3.8.3. Tratamento

O tratamento tem como principais objetivos a reidratação, a manutenção da pressão arterial, a reposição dos níveis normais de eletrólitos e dos níveis de glucocorticóides, mineralocorticóides e androgénios adrenais (Lee e Kapadia, 2016).

A terapia de suplementação com glucocorticóides e mineralocorticóides é feita para toda a vida (Tabela 5). A dose de glucocorticóides administrados deve ser mínima, de forma a controlar a patologia e minimizar os efeitos adversos destas substâncias. As mulheres podem necessitar de uma terapia com androgénios uma vez que a sua única fonte de produção se encontra comprometida. No caso dos homens, esta terapia não é necessária uma vez que os testículos são capazes de produzir os níveis adequados de testosterona. Administra-se então a dehidroepiandrosterona (Figura 50) (Michels e Michels, 2014).

Tabela 5 – Tratamento farmacológico da doença de Addison (adaptado de Michels e Michels, 2014).

Glucocorticóides	Posologia
Prednisona	3-5 mg/dia
Hidrocortisona	15-25 mg/2-3 vezes por dia
Dexametasona	0,5 mg/dia (usada via intramuscular em situações de emergência ou quando não existe tolerância oral)
Mineralocorticóides	
Fludrocortisona	0,05-0,2 mg/dia
Androgénios	
Dehidroepiandrosterona	25-50 mg/dia



☐

Figura 50 - Estrutura química da dehidroepiandrosterona (adaptado de Chernyshev et al., 2016)

Numa situação de *stress*, a patologia é agravada uma vez que a secreção de cortisol não pode ser aumentada como uma resposta fisiológica do organismo. Esta situação ocorre uma vez que as SR se encontram destruídas. A dose de glucocorticóides administrada deve ser então ajustada (Agrawal et al., 2015).

IV. Conclusão

As glândulas SR são responsáveis pela produção de diversas substâncias que atuam em diferentes processos. Os mineralocorticóides atuam a nível da absorção de eletrólitos, os glucocorticóides atuam na metabolização das gorduras, proteínas, glucose e aminoácidos, os gonadocorticóides atuam a nível das hormonas sexuais e a adrenalina e noradrenalina atuam nos processos de *stress*. Como a diversidade das substâncias produzidas é grande, e como as suas funções são variadas quando ocorre algum tipo de problema a nível das SR vários processos são comprometidos.

Os distúrbios das SR são variados, dependendo da parte das SR que é afetada. O diagnóstico é ainda bastante difícil na maioria dos casos, podendo levar muitas vezes a que ocorra tardiamente, permitindo o avanço da patologia e das suas consequências.

Os fármacos utilizados para o tratamento englobam diferentes classes terapêuticas. No entanto, ainda estão a ser efetuados estudos para novas descobertas, com o principal objetivo de aumentar a eficácia e a segurança.

No geral, sabe-se que os distúrbios das SR já possuem alguma incidência significativa, sendo o seu diagnóstico um processo ainda complexo que se tem tentado melhorar e o seu tratamento, apesar de variado, deve ser avaliado individualmente, de maneira a minimizar os efeitos secundários e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

V. Bibliografia

Agrawal, S.N. *et al.* (2015). Addison's Disease: A rare case report. *Our Dermatol Online*, 6(2), pp.193-195

Álvarez-Diduk, R. e Galano, A. (2015). Adrenaline and Noradrenaline: Protector against Oxidative Stress or Molecular Targets?. *The Journal of Physical Chemistry B*, 119, pp. 3479-3491

Auchus, R.J. (2015). Management considerations for the adult with congenital adrenal Hyperplasia. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 408(2015), pp. 190-197

Azad, T.D. *et al.* (2015). Nelson Syndrome: Update on Therapeutic Approaches. *World Neurosurgery*, 83(6), pp. 1135-1140

Betinelli, A. *et al.* (2014). Phosphate homeostasis in Bartter syndrome: a case-control study. *Pediatr Nephrol*, 29(2014), pp. 2133-2138

Cárdenas, A.G. *et al.* (2007). Nelson's syndrome after bilateral adrenalectomy for Cushing's disease. *Surgery*, 141(2), pp. 147-152

Carmichael, K.A., Fedorowicz, Z. e Ehrlich, A. (2014). Congenital adrenal hyperplasia. [Em linha]. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=114916&site=dyna med-live&scope=site>> [Consultado em 10/10/2015]

Carmichael, K.A., Vanzurren, E.J. e Aird, W. (2016). Ectopic ACTH syndrome. [Em linha]. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=115552&site=dyna med-live&scope=site>> [Consultado em 29/09/2015]

Chernyshev, V.V. *et al.* (2016). New Polymorph of Dehydroepiandrosterone Obtained via Cryomodification. *American Chemical Society*, 16(2016), pp. 1088-1095

Chesmann, K.L., (2013). Adrenal glands. [Em linha]. Disponível em: <<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ers&AN=87690294&lang=pt-br&site=eds-live&scope=site>> [Consultado em 28/09/2015].

Costa, B.M. *et al.* (2015). Bartter syndrome – report of an unusual late presentation case and brief review. *Port J Nephrol Hypert* 2015, 29(4), pp. 65-69

David, C.C. *et al.* (2012). Mapping General Anesthetic Binding Site(s) in Human $\alpha 1\beta 3$ γ -Aminobutyric Acid Type A Receptors with [3H]TDBzl-Etomidate, a Photoreactive Etomidate Analogue. *Biochemistry*, 52 (2012), pp. 836-847.

Dicaire, N.M. *et al.* (2013). ^{23}Na magic-angle spinning and double-rotation NMR study of solid forms of sodium valproate. *Canadian Journal of Chemistry*, 92(2014), pp. 9-15

Eckstein, N. *et al.* (2014). Systemic therapy of Cushing's Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 9(122), pp. 1-30

Garcia, C. *et al.* (2007). Prise en charge du syndrome de Nelson : données actuelles. *La Revue de médecine interne*, 28(2007), pp. 766-769

Gordon, K.C. *et al.* (2007). The use of quantum chemistry in pharmaceutical research as illustrated by case studies of indometacina and carbamazepine. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 59(2007), pp. 271-277

Gundgurthi, A. *et al.* (2013). Nelson's syndrome presenting as bilateral oculomotor palsy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 17(6), pp. 114-116

Infarmed. (2016). Folheto informativo: informação para o utilizador – Aldactone. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=199&tipo_doc=fi >
[Consultado em 03/06/2016]

Infarmed. (2009). Folheto informativo: informação para o utilizador – Decadron. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2375&tipo_doc=rsm >
[Consultado em 15/10/2015]

Infarmed. (2016). Folheto informativo: informação para o utilizador – Depakine. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37541&tipo_doc=fi >
[Consultado em 28/05/2016]

Infarmed. (2011). Folheto informativo: informação para o utilizador – Dostinex. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2810&tipo_doc=fi >
[Consultado em 15/12/2015]

Infarmed. (2014). Folheto informativo: informação para o utilizador – Etomidato Lipuro. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32122&tipo_doc=fi >
[Consultado em 17/12/2015]

Infarmed. (2007). Folheto informativo: informação para o utilizador – Indocid. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4481&tipo_doc=fi >
[Consultado em 06/01/2016]

Infarmed. (2015). Folheto informativo: informação para o utilizador – Metopirone. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=580921&tipo_doc=fi >
[Consultado em 16/01/2016]

Infarmed. (2011). Folheto informativo: informação para o utilizador – Mifegyne. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45813&tipo_doc=fi >
[Consultado em 03/03/2016]

Infarmed. (2011). Folheto informativo: informação para o utilizador – Moduretic. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5699&tipo_doc=fi >
[Consultado em 23/02/2016]

Infarmed. (2013). Folheto informativo: informação para o utilizador – Nizale. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6150&tipo_doc=fi >
[Consultado em 03/04/2016]

Infarmed. (2014). Folheto informativo: informação para o utilizador – Parlodel. [Em linha]. Disponível em: <

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6674&tipo_doc=fi >
[Consultado em 28/03/2016]

Infarmed. (2014). Folheto informativo: informação para o utilizador – Sandostatina LAR. [Em linha]. Disponível em: <
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=7757&tipo_doc=rca
> [Consultado em 14/01/2016]

Jasem *et al.* (2016). Fluorinated steroids and their derivatives. *Journal of Fluorine Chemistry*, 185(2016), pp. 48-25

Kato, F. *et al.* (2016). Novel antiviral activity of bromocriptine against dengue virus replication. *Antiviral Research*, 131(2016), pp. 141-147

Krystallenia, I.A. e Grossman, A.B. (2010). Novel Insights in the Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology*, 92(1), pp. 35-43

Lee, T. e Kapadia, C. (2016). Case Report. *The Journal of Family Practice*, 65(6), pp. E1-E3

Li, W. *et al.* (2014). A semi-automated LC–MS/MS method for the determination of LCI699, a steroid 11-hydroxylase inhibitor, in human plasma. *Journal of Chromatography B*, 960(2014), pp. 182-193

Liu, H.J. *et al.* (2013). Inhibition of Monocarboxylate Transporter-Mediated Absorption of Valproic Acid by Gegen-Qinlian-Tang. *The American Journal of Chinese Medicine*, 41(2), pp. 369-378

Lui, H.V. *et al.* (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

Mathew, R. *et al.* (2016). Probing interactions of Vpu from HIV-1 with amiloride-based compounds. *Biochimica et Biophysica Acta*, 185(2016), pp. 733-739

Mei, J. *et al.* (2014). Synthesis of two new hydroxylated derivatives of spironolactone by microbial transformation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 24(2014), pp. 3023-3025

- Mercado-Assis, L.B. *et al.* (1997). Acute effects of bromocriptine, cyproheptadine, and valproic acid on plasma adrenocorticotropin secretion in Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 82(1997), pp. 514-570
- Michels, A. e Michels, N. (2014). Addison Disease: Early Detection and Treatment Principles. *American Family Physician*, 89(7), pp.563-568
- Moon, H.R. *et al.* (2015). Generalised hyperpigmentation caused by ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome with recurrent thymic neuroendocrine carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology*, 56(2015), pp.131-133
- Nieman, L.K. *et al.* (2008). The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(5), pp. 1526-1540
- Peate, I. e Holmes, E. (2014). Cushing's syndrome a problem of excess cortisol. *British Journal of Healthcare Assistants*, 8 (2), pp. 80-86.
- Peixoto, I. *et al.* (2010). Dermatofitose por *Tricophyton rubrum* como infecção oportunista em pacientes com doença de Cushing. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 85(6), pp. 888-890
- Pedicelli, I. *et al.* (2016). Cushing's like syndrome in typical bronchial carcinoid a case report and review of the literature. *International Journal of Surgery Case Reports*, 20016(1), pp. 1-4
- Petersen, K.S. *et al.* (2015). Recurrent nocturnal hypoglycaemia as a cause of morning fatigue in treated Addison's disease – favourable response to dietary management: a case report. *BMC Endocrine Disorders*, 15(61), pp. 1-6
- Piérard, G.E., Franchimont, C.P. e Quatresooz, P. (2011). Field melanin mapping of the hairless scalp. *Skin Research and Technology*, 18(2012), pp. 431-435
- Qureshi, N.K. e Latif, Z.A. (2015). Disseminated Tuberculosis Causing Addison's Disease in an Adult Diabetic Patient. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*, 33(1), pp. 44-47
- Raghu, M.S. e Basavaiah, K. (2012). Sensitive and selective methods for the determination of cyproheptadine in tablets using N-bromosuccinimide and two dyes. *Chemical Industry & Chemical Engineering Quarterly*, 18(3), pp.449-458

- Rang, H., P. *et al.* (2008a). Fármacos Antifúngicos. *In: Rang, H., P. et al.* (Ed.). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 695.
- Rang, H., P. *et al.* (2008b). Mediadores químicos. *In: Rang, H., P. et al.* (Ed.). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 193.
- Rang, H., P. *et al.* (2008c). Fármacos usados no tratamento das infecções e do câncer. *In: Rang, H., P. et al.* (Ed.). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 725.
- Rang, H., P. *et al.* (2008d). Fármacos que afectam os grandes sistemas orgânicos. *In: Rang, H., P. et al.* (Ed.). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, pp. 427-30.
- Rang, H., P. *et al.* (2008e). Fármacos que afectam os grandes sistemas orgânicos. *In: Rang, H., P. et al.* (Ed.). *Farmacologia*. 6ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, p. 435.
- Reyes, T.M.E. (2014). Diagnóstico prenatal de la hiperplasia adrenal congénita, una realidade. *Revista Cubana de Endocrinología*, 25(2), pp. 141-148
- Ribot, M. *et al.* (2013). Human plasma quantification of fludrocortisone using liquid chromatography coupled with atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry after low-dosage administration. *Clinica Chimica Acta*, 420(2013), pp.109-113
- Rijke, E. *et al.* (2013). Investigation of the presence of prednisolone in bovine urine. *Food Additives & Contaminants*, 31(4), pp. 605-613
- Rodríguez, E.V. *et al.* (2008). Severe Hypertension and Hypokalemia as First Clinical Manifestations in Ectopic Cushing's Syndrome. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica*, 52(5), pp. 1066-1070
- Roumen, L. *et al.* (2011). Application of a Ligand-Based Theoretical Approach to Derive Conversion Paths and Ligand Conformations in CYP11B2-Medicated Aldosterone Formation. *Journal of Computational Chemistry*, 32(11), pp. 2441-2448

Seeley, R. R., Stephens, T. D., Philip, T. (2011a). Glândulas endócrinas. *In*: Seeley, R. R., Stephens, T. D., Philip, T. *Tratado de Anatomia e Fisiologia*. Lisboa, Lusodidacta-Lusociência, 8ª edição, pp.610.

Seeley, R. R., Stephens, T. D., Philip, T. (2011b). Glândulas endócrinas. *In*: Seeley, R. R., Stephens, T. D., Philip, T. *Tratado de Anatomia e Fisiologia*. Lisboa, Lusodidacta-Lusociência, 8ª edição, pp.627-633.

Shapiro, M. e Shenkman, L. (1991). Variable hormonogenesis in Cushing's Syndrome. *QJ Med*, 79, pp. 351-363

Susmeeta, T.S., Lynette, K.N. e Richard, A.F. (2015). Cushing's Syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clinical epidemiology*, 2015 (7), pp. 281-293

Tamizi, E. *et al.* (2016). A capillary electrophoretic–mass spectrometric method for the assessment of octreotide stability under stress conditions. *Journal of Chromatography A*, 1429(2016), pp. 354-363

Torres, E.R., Curi, L.L. e Socorro, C.D. (2014). Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing. *Revista cubana de Endocrinología* 2014, 25(2), pp. 206-215

Uresti-Flores, E.L. *et al.* (2015). Síndrome de Conn. *Med Int Méx*, 31(2015), pp. 210-216

Veras, F.F. *et al.* (2016). Inhibition of filamentous fungi by ketoconazole – functionalized electrospun nanofibers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84(2016), pp. 70-76

Vicenti, M. *et al.* (2012). A field survey on the presence of prednisolone and prednisone in urine samples from untreated cows. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 29 (12), pp. 1893-1900

Worth, P.J. *et al.* (2015). Characteristics predicting clinical improvement and cure following laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism in a large cohort. *The American Journal of Surgery*, 210(2015), pp. 702-709

Yorke, E. *et al.* (2015). Aldosterone deficiency after unilateral adrenalectomy for Conn's syndrome: a case report and literature review. *International Journal of Surgery Case Reports*, 7(2015), pp. 141-144

Zahn, R.(2015). Bartter syndrome. [Em linha]. Disponível em: <<http://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?sid=5a6ab70b-963d-4e3c-a15f-a33379ee0766%40sessionmgr4008&vid=2&hid=4103&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLGNvb2tpZSxzaGliLHVpZCZsYW5nPXB0LWJyJnNpdGU9ZWRzLWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=93787383&db=ers>> [Consultado em 28/05/2016]