

Distúrbios da Glândula Adrenal

1. Fisiologia e Estrutura da Glândula Adrenal

1.1. Visão Geral e Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

As glândulas adrenais, ou suprarrenais, são órgãos endócrinos complexos que funcionam como centros de produção de múltiplos hormônios essenciais. A regulação de parte significativa da sua função hormonal é governada pelo **eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA)**. De forma análoga a outros eixos endócrinos, como o tireoidiano e o gonadal, o eixo HHA opera sob um mecanismo de **feedback negativo**. O hipotálamo secreta o **hormônio liberador de corticotropina (CRH)**, que estimula a hipófise anterior a produzir o **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)**. O ACTH, por sua vez, atua sobre o córtex adrenal, estimulando a síntese e a secreção de hormônios, principalmente o **cortisol**. O cortisol circulante exerce um feedback negativo tanto no hipotálamo quanto na hipófise, inibindo a secreção de CRH e ACTH, respectivamente, e mantendo assim a homeostase hormonal. A presente revisão abordará os principais distúrbios associados ao excesso ou à deficiência de hormônios adrenais, incluindo o hipercortisolismo, o hiperaldosteronismo, o feocromocitoma, os estados hiperandrogênicos, a insuficiência adrenal e os incidentalomas adrenais.

1.2. Anatomia Macroscópica e Microscópica

As glândulas adrenais recebem este nome devido à sua localização justaposta aos polos superiores dos rins. Em exames de imagem como a tomografia computadorizada, elas apresentam uma morfologia característica, frequentemente descrita como um "Y" invertido. Estruturalmente, a glândula é dividida em duas regiões distintas com origens embriológicas e funções diferentes: o **córtex adrenal** e a **medula adrenal**. O córtex constitui aproximadamente 90% da massa da glândula e é o local de produção dos hormônios esteroides. A medula, compondo os 10% restantes, é responsável pela síntese de **catecolaminas** (adrenalina e noradrenalina).

1.3. Zonas Funcionais do Córtex Adrenal e Esteroidogênese

O córtex adrenal é histologicamente subdividido em três zonas concêntricas, cada uma com uma função predominante na produção de diferentes classes de hormônios esteroides, um processo conhecido como **esteroidogênese**. Este processo se inicia com a captação de colesterol da corrente sanguínea. A especi-

ficidade funcional de cada zona é determinada pela expressão diferencial de enzimas chave na cascata de síntese hormonal.

- **Zona Glomerular:** A camada mais externa, responsável pela produção de **mineralocorticoides**, principalmente a **aldosterona**.
- **Zona Fasciculada:** A camada intermediária e a mais espessa, especializada na síntese de **glicocorticoides**, com o **cortisol** sendo o principal produto.
- **Zona Reticular:** A camada mais interna, adjacente à medula, que produz **androgênios adrenais**, como a deidroepiandrosterona (DHEA), seu sulfato (SDHEA) e a androstenediona. Notavelmente, em mulheres, a produção adrenal contribui com aproximadamente metade da testosterona circulante, derivada da conversão periférica desses androgênios.

O funcionamento adequado de toda a cascata de esteroidogênese depende da integridade de múltiplas enzimas. Defeitos enzimáticos em pontos específicos desta via podem levar a quadros de deficiência hormonal, excesso de precursores e produção aumentada em vias alternativas, como será discutido no contexto da hiperplasia adrenal congênita.

2. Hiper cortisolismo: Síndrome de Cushing

2.1. Fisiologia do Cortisol: Ritmo Circadiano e Resposta ao Estresse

A secreção de cortisol não é constante ao longo do dia, seguindo um **ritmo circadiano** bem definido, que espelha as oscilações do ACTH. Os níveis de ACTH e, conseqüentemente, de cortisol, atingem seu pico nas primeiras horas da manhã, por volta das 6h às 8h, e declinam progressivamente, atingindo o nadir (ponto mais baixo) por volta da meia-noite. A compreensão deste ciclo é de fundamental importância para a interpretação de testes diagnósticos, pois os valores de referência variam drasticamente conforme o horário da coleta. O cortisol é classicamente conhecido como o "hormônio do estresse", e seus níveis aumentam agudamente em resposta a estressores físicos (infecções, traumas, cirurgias) ou emocionais, como parte da reação de "luta ou fuga". Esses picos de estresse se sobrepõem ao ritmo circadiano basal.

2.2. Transporte, Metabolismo e Interferentes Laboratoriais do Cortisol

No plasma, a maior parte do cortisol circula ligada a proteínas, principalmente a **globulina ligadora de cortisol (CBG)**, também conhecida como transcortina, e, em menor grau, à albumina. Apenas uma pequena fração (menos de 10%) circula na forma livre, que é a biologicamente ativa. Situações que aumentam os níveis de estrogênio, como a **gestação** ou o uso de **anticoncepcionais orais**, elevam a produção hepática de CBG. Isso resulta em um aumento do cortisol total sérico, embora os níveis de cortisol livre permaneçam normais. Diferentemente dos hormônios tireoidianos, para os quais existem ensaios robustos para a fração livre (T4 livre), a dosagem do cortisol livre sérico não é rotineiramente disponível ou confiável. A dosagem padrão mede o **cortisol total**, sendo, portanto, suscetível a essas interferências. O recebimento de pacientes com cortisol elevado devido ao uso de anticoncepcionais é

uma situação clínica comum e representa uma causa frequente de resultados falso-positivos para hipercortisolismo.

2.3. Inativação Periférica do Cortisol

Para prevenir a ativação inadequada dos receptores de mineralocorticoides pelo cortisol, que possui afinidade por eles, existe um mecanismo de proteção tecidual. No rim, a enzima **11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (11-beta-HSD2)** converte o cortisol ativo em **cortisona**, uma forma inativa. Esse processo assegura que a aldosterona seja o principal ligante do receptor de mineralocorticoide nos túbulos renais, evitando efeitos como retenção de sódio e hipertensão induzidos pelo cortisol.

2.4. Manifestações Clínicas do Excesso de Cortisol

O excesso crônico de cortisol, ou **Síndrome de Cushing**, resulta em um conjunto de manifestações clínicas multissistêmicas. O fenótipo clássico inclui fácies de lua cheia, giba dorsal (acúmulo de gordura dorso-cervical), obesidade centrípeta com membros delgados, estrias violáceas largas no abdômen e fraqueza muscular proximal. Os efeitos fisiopatológicos subjacentes são diversos:

- **Metabolismo de Carboidratos:** O cortisol promove a **gliconeogênese** hepática e induz **resistência à insulina**, podendo levar a hiperglicemia e diabetes mellitus.
- **Metabolismo de Lipídios:** Causa **lipogênese** e redistribuição da gordura corporal, com aumento da gordura visceral e abdominal.
- **Metabolismo de Proteínas:** Promove o catabolismo proteico, resultando em **sarcopenia**, afinamento da pele e fragilidade capilar.
- **Sistema Cardiovascular:** Causa **hipertensão arterial** por retenção de sódio e água (devido à sua ação mineralocorticoide residual) e aumento da sensibilidade vascular às catecolaminas.
- **Sistema Ósseo:** Leva à **osteoporose** por inibição da função dos osteoblastos e aumento da reabsorção óssea.
- **Sistema Nervoso Central:** Pode causar alterações psiquiátricas, como depressão, insônia, irritabilidade e até mesmo psicose.
- **Sistema Imunológico:** Possui potente efeito **imunossupressor**, o que é terapêuticamente explorado no tratamento de doenças autoimunes, mas que, em excesso endógeno, aumenta a suscetibilidade a infecções.

2.5. Etiologia da Síndrome de Cushing

A Síndrome de Cushing é classificada com base na dependência da produção de cortisol do ACTH hipofisário.

- **ACTH-dependente:** A causa do hipercortisolismo é o excesso de estimulação do ACTH. A forma mais comum é a **Doença de Cushing**, causada por um adenoma hipofisário produtor de ACTH. Outra causa é a **produção ectópica de ACTH** por tumores não hipofisários, como carcinomas pulmonares de pequenas células ou tumores neuroendócrinos.

- **ACTH-independente:** A produção de cortisol é autônoma e ocorre na própria glândula adrenal, suprimindo o ACTH hipofisário por feedback negativo. As causas incluem **adenomas adrenais**, carcinomas adrenais ou **hiperplasia adrenal macronodular**.

2.6. Rastreamento Diagnóstico da Síndrome de Cushing

A investigação de hipercortisolismo nunca deve ser iniciada com uma dosagem aleatória de cortisol basal matinal, pois um valor elevado pode simplesmente refletir o pico fisiológico do ritmo circadiano ou uma resposta ao estresse. O objetivo dos testes de rastreamento é demonstrar a perda do ritmo circadiano e/ou a falha na supressão do eixo. Os testes de primeira linha recomendados são:

1. **Cortisol Salivar à Meia-Noite:** Coletado pelo próprio paciente, avalia o cortisol no nadir da secreção. É um teste de alta especificidade; um resultado elevado é fortemente sugestivo da síndrome.
2. **Cortisol Livre Urinário de 24 horas:** Mede a excreção integrada de cortisol livre ao longo de um dia inteiro, refletindo a produção total. Um valor elevado indica hipercortisolismo. Sua acurácia depende da coleta correta da urina e da função renal normal.
3. **Teste de Supressão com 1 mg de Dexametasona (LDDST):** O paciente ingere 1 mg de dexametasona (um glicocorticoide potente) à noite, e o cortisol sérico é dosado na manhã seguinte. Em indivíduos normais, a dexametasona suprime o ACTH e, conseqüentemente, o cortisol matinal (tipicamente para valores < 1,8 µg/dL). A falha na supressão (cortisol > 5 µg/dL em alguns ensaios) sugere produção autônoma de cortisol.

Diante de uma forte suspeita clínica, ao menos dois testes devem ser positivos para confirmar o diagnóstico bioquímico antes de proceder à investigação etiológica.

2.7. Diagnóstico Etiológico do Hipercortisolismo

Uma vez confirmado o hipercortisolismo endógeno, o próximo passo é determinar sua etiologia. A dosagem de **ACTH plasmático** é o exame fundamental para essa diferenciação. Um **ACTH baixo ou suprimido** indica uma causa adrenal (ACTH-independente). Nesses casos, a investigação prossegue com exames de imagem da adrenal (tomografia ou ressonância). Se o **ACTH estiver normal ou elevado**, a causa é ACTH-dependente (hipofisária ou ectópica). Tumores ectópicos frequentemente se associam a níveis muito elevados de ACTH e **hipocalcemia** (presente em 95% dos casos de secreção ectópica versus 10% na Doença de Cushing), pois o excesso de ACTH pode estimular a via mineralocorticoide. A diferenciação entre a Doença de Cushing e a secreção ectópica pode ser desafiadora e frequentemente requer testes funcionais dinâmicos e exames de imagem sofisticados, que estão além do escopo desta revisão.

3. Hiperaldosteronismo Primário

3.1. Epidemiologia e Relevância Clínica

O **hiperaldosteronismo primário (HAP)** é caracterizado pela produção excessiva e autônoma de aldosterona pela adrenal, resultando em supressão da renina plasmática. Historicamente considerado uma causa rara de hipertensão, estudos recentes demonstram que sua prevalência é significativamente maior do que se acreditava, podendo acometer de **5% a 10%** da população hipertensa geral e até **20%** em centros de referência para hipertensão resistente. Alguns consensos, como o da Sociedade Europeia de Endocrinologia, sugerem um rastreamento mais amplo em pacientes recém-diagnosticados com hipertensão, por se tratar de uma causa potencialmente curável da doença e associada a maior risco cardiovascular independente dos níveis pressóricos.

3.2. Fisiologia e Regulação da Aldosterona

A aldosterona, produzida na zona glomerular, tem como principal função a regulação do volume plasmático e da pressão arterial. Ela atua nos rins promovendo a **reabsorção de sódio** e a **excreção de potássio** e íons de hidrogênio. Sua secreção é primariamente controlada pelo **sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**. A **renina**, uma enzima produzida pelas células justaglomerulares renais, é liberada em resposta à hipovolemia, hiponatremia ou hipotensão. A renina cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, que é convertida em angiotensina II pela enzima conversora de angiotensina (ECA). A angiotensina II é um potente vasoconstritor e o principal estimulador da secreção de aldosterona. Níveis elevados de potássio também estimulam diretamente a liberação de aldosterona, enquanto o ACTH exerce apenas uma influência menor e transitória.

3.3. Indicações para Rastreamento de Hiperaldosteronismo Primário

Embora o rastreamento universal em todos os hipertensos seja controverso, ele é fortemente recomendado em subgrupos de pacientes com maior probabilidade de apresentar a condição:

- Hipertensão arterial resistente (não controlada com três ou mais fármacos, incluindo um diurético) ou grave (PA \geq 150/100 mmHg).
- Hipertensão associada a **hipocalemia** (espontânea ou induzida por diuréticos).
- Hipertensão com um **incidentaloma adrenal**.
- Hipertensão e **apneia obstrutiva do sono**.
- Hipertensão com história familiar de HAP ou de acidente vascular cerebral (AVC) em idade precoce (<40 anos).
- Todos os parentes de primeiro grau de pacientes com HAP.

3.4. Diagnóstico Laboratorial: Relação Aldosterona-Renina (RAR)

O teste de rastreamento para HAP não é a dosagem isolada de aldosterona, mas sim a **relação aldosterona-renina (RAR)**. No HAP, a produção autônoma de aldosterona suprime a renina, resultando em uma relação elevada. O diagnóstico é um dos mais desafiadores da endocrinologia devido às múltiplas **interferências medicamentosas**. Muitos anti-hipertensivos (como diuréticos, inibidores da ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina) alteram os níveis de renina e aldosterona. Idealmente, essas medicações devem ser suspensas por semanas antes do teste e substituídas por fármacos com menor interferência, como bloqueadores de canal de cálcio de ação prolongada (ex: verapamil) ou alfabloqueadores (ex: doxazosina). Um valor de RAR elevado (os pontos de corte variam com o ensaio, mas um valor > 30 para a relação aldosterona/atividade de renina plasmática ou > 2 para aldosterona/renina direta é suspeito) é indicativo de HAP, especialmente se a renina estiver suprimida e a aldosterona > 20 ng/dL na presença de hipocalcemia, situação em que o diagnóstico pode ser confirmado sem testes adicionais. Uma renina muito baixa pode elevar falsamente a relação, exigindo cautela na interpretação.

3.5. Testes Confirmatórios e Localização da Fonte

Em casos onde a RAR é elevada, mas não conclusiva, **testes confirmatórios** são necessários para comprovar a secreção autônoma de aldosterona. As opções incluem o teste de infusão salina, o teste de supressão com fludrocortisona, o teste com captopril e o teste com furosemida. Esses testes, especialmente os que envolvem sobrecarga de volume, devem ser realizados com cautela e, por vezes, em ambiente hospitalar, devido ao risco de crises hipertensivas. O teste do captopril é frequentemente utilizado pela sua segurança e boa acurácia. Após a confirmação bioquímica, a diferenciação entre um **adenoma produtor de aldosterona (APA)** unilateral e uma **hiperplasia adrenal bilateral** é crucial para definir o tratamento (cirúrgico vs. medicamentoso). A tomografia computadorizada pode identificar adenomas, mas o padrão-ouro é o **cateterismo de veias adrenais**, um procedimento invasivo que mede a produção de aldosterona de cada glândula separadamente. Em pacientes jovens (< 40 anos) com HAP confirmado e um adenoma unilateral claro na tomografia, pode-se considerar a **adrenalectomia** sem a necessidade do cateterismo, pois a cirurgia oferece a possibilidade de cura da hipertensão e prevenção de complicações a longo prazo.

4. Feocromocitoma e Paraganglioma

4.1. Definição, Prevalência e Contexto Clínico

O **feocromocitoma** é um tumor raro, derivado das células cromafins da medula adrenal, que produz, armazena e secreta catecolaminas (adrenalina, noradrenalina e, ocasionalmente, dopamina). Tumores similares que se originam de gânglios simpáticos extra-adrenais são chamados de paragangliomas. Embora seja uma causa muito incomum de hipertensão (prevalência de 0.1 a 0.2% entre os hipertensos), seu diagnóstico é de extrema importância. Cerca de 20% dos casos estão associados a síndromes genéticas, como **Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (NEM 2)**, **Doença de von Hippel-Lindau (VHL)** e **Neurofibromatose tipo 1 (NF1)**. O não diagnóstico de um feocromocitoma antes de um procedi-

mento cirúrgico ou anestésico pode levar a uma liberação maciça de catecolaminas, resultando em **crise hipertensiva maligna** e óbito intraoperatório.

4.2. Manifestações Clínicas e a Tríade Clássica

A apresentação clínica clássica do feocromocitoma é marcada por **paroxismos**, ou crises súbitas de sintomas, embora a hipertensão possa ser sustentada em muitos pacientes. A **tríade clássica** de sintomas, presente em mais da metade dos pacientes durante as crises, inclui:

1. **Cefaleia** (intensa, pulsátil).
2. **Palpitações** (taquicardia).
3. **Sudorese** profusa.

Outros sintomas incluem palidez, tremor, ansiedade, dor torácica ou abdominal e náuseas. A presença dessa tríade em um paciente com hipertensão, especialmente se paroxística ou de difícil controle, deve levantar a suspeita diagnóstica.

4.3. Diagnóstico Bioquímico e por Imagem

O diagnóstico bioquímico é feito pela demonstração do excesso de catecolaminas. Os testes mais sensíveis e específicos são a dosagem de **metanefrinas fracionadas** (metanefrina e normetanefrina) no plasma ou na urina de 24 horas. As metanefrinas são metabólitos das catecolaminas produzidos continuamente dentro do tumor, independentemente da liberação episódica das catecolaminas, o que lhes confere maior acurácia diagnóstica. A coleta requer um preparo específico, com suspensão de certos medicamentos e restrições dietéticas. Após a confirmação bioquímica, a localização do tumor é realizada por exames de imagem, como **tomografia computadorizada** ou **ressonância magnética** do abdômen. Em casos onde a imagem convencional é negativa ou há suspeita de doença metastática ou extra-adrenal, a **cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG)** marcada com iodo radioativo pode ser utilizada para identificar o tecido cromafim.

5. Distúrbios Hiperandrogênicos de Origem Adrenal

5.1. Hiperplasia Adrenal Congênita de Início Tardio (Forma não Clássica)

A produção de androgênios na zona reticular da adrenal pode ser uma fonte de hiperandrogenismo, manifestando-se de forma mais evidente em mulheres. Embora a síndrome dos ovários policísticos (SOP) seja a causa mais comum de hiperandrogenismo, uma importante causa diferencial é a **forma não clássica da hiperplasia adrenal congênita (HAC-NC)**, que responde por aproximadamente 4-5% dos casos. A forma clássica da HAC é diagnosticada no período neonatal por genitália ambígua e/ou crise de perda de sal, detectada pelo teste do pezinho. A forma não clássica, por outro lado, é uma condição mais branda que se manifesta mais tardiamente, tipicamente na peripuberdade ou na vida adulta, com sinais de excesso de androgênios.

5.2. Fisiopatologia da Deficiência da 21-Hidroxilase na HAC-NC

A causa mais comum de HAC, tanto na forma clássica quanto na não clássica, é um defeito na enzima **21-hidroxilase**. Na HAC-NC, a deficiência enzimática é parcial, não total. A enzima "manca", ou com atividade reduzida, consegue produzir cortisol em quantidade suficiente para evitar uma crise adrenal, mas frequentemente de forma subótima. Essa produção limítrofe de cortisol leva a uma **redução do feedback negativo** no eixo HHA, resultando em um aumento compensatório crônico do **ACTH**. O ACTH elevado superestimula o córtex adrenal, mas como a via para o cortisol está parcialmente bloqueada, os precursores esteroides, notadamente a **17-hidroxiprogesterona (17-OHP)**, se acumulam. Esse excesso de substrato é então desviado para a via de síntese dos androgênios, resultando em níveis elevados de androstenediona e testosterona. O diagnóstico é suspeitado em mulheres com hiperandrogenismo (hirsutismo, acne, alopecia) e confirmado por uma dosagem basal elevada de 17-OHP matinal. A suspeita de HAC-NC deve ser considerada principalmente em casos de hiperandrogenismo severo, de início precoce (adrenarca precoce) ou quando o quadro clínico não fecha completamente os critérios para SOP.