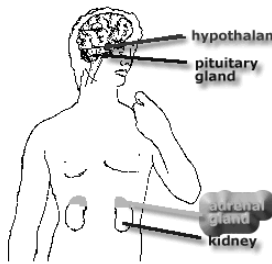
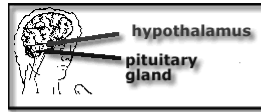


Função adrenal

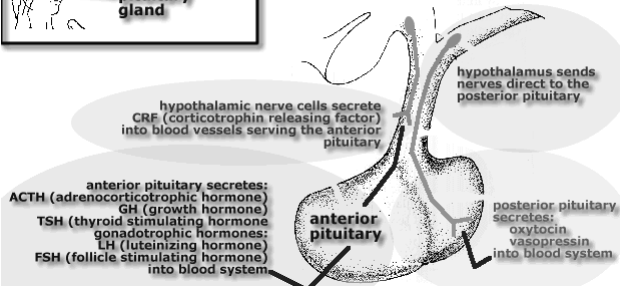
ADRENAL



- A glândula adrenal é uma glândula endócrina (secreta hormonas na corrente sanguínea, as quais são mensageiros químicos dentro do corpo) localizada na superfície anterior do rim.
- Temos duas glândulas adrenais, uma em cada rim.
- Remoção da glândula adrenal é designada por adrenalectomia

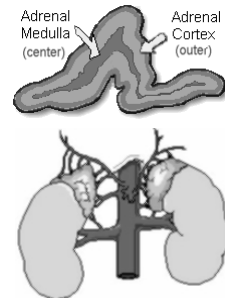
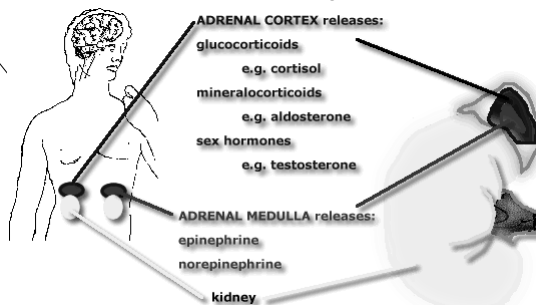


Hypothalamic control of the pituitary



Função adrenal – Subdivisões da glândula adrenal

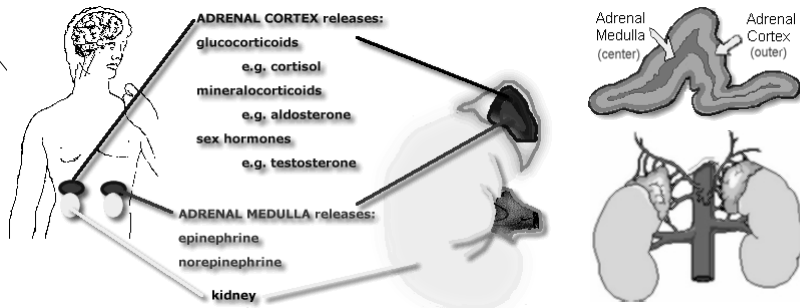
ADRENAL – subdivisões da glândula adrenal



- A glândula adrenal consiste em duas partes:
 - Uma parte exterior – o córtex adrenal
 - Um core interno – a medula adrenal
- A medula adrenal recebe mensagens a partir do cérebro através de nervos. Em resposta a um estímulo através dos nervos do sistema nervoso simpático a medula adrenal liberta catecolaminas:
 - epinefrina (adrenalina)
 - norepinefrina (noradrenalina)
- Estas hormonas são libertadas em situações de stress.

Função adrenal – Subdivisões da glândula adrenal

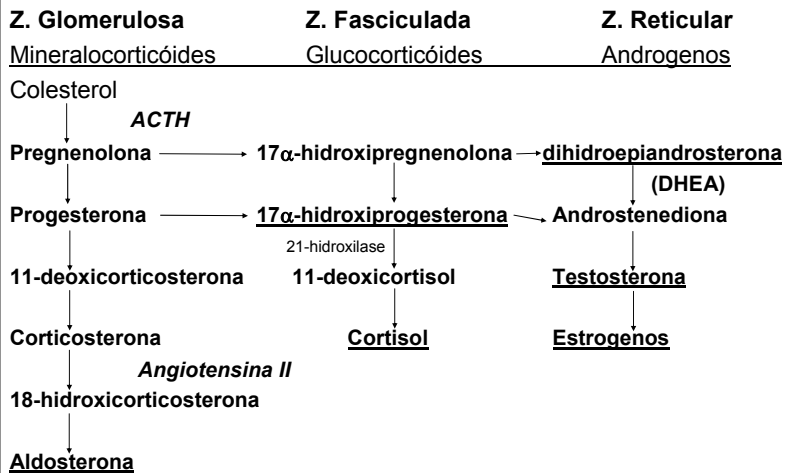
ADRENAL – subdivisões da glândula adrenal



- O córtex adrenal é controlado pela hormona ACTH que é transportada através da corrente sanguínea.
- O córtex adrenal produz:
 - Mineralocorticoides, por ex. aldosterona (zona glomerulosa)
 - Glucocorticoides, por ex. corticosterona e cortisol (zona fasciculata)
 - Androgénos, por ex. androstenediona (zona reticular)

Função adrenal – Subdivisões da glândula adrenal

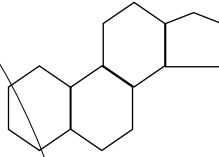
CORTEX ADRENAL – biosíntese



Função adrenal – Subdivisões da glândula adrenal

Córtex adrenal

Hormonas esteróides têm em comum um núcleo ciclopentanoperhidrofenantreno.

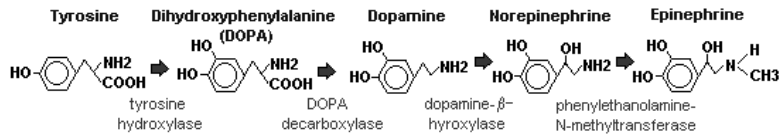


São normalmente sintetizadas a partir do colesterol, nas glândulas adrenais e nas gónadas

- aldosterona
- cortisol
- androstenediona

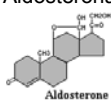
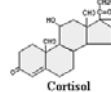
Medula adrenal

Síntese de catecolaminas



Função adrenal – hormonas produzidas pela glândula adrenal

ADRENAL – hormonas produzidas pela glândula adrenal

Grupo de hormonas	Regulação	Hormonas	Excesso	Deficiência
Catecolaminas	Pós-gânglionar	Epinefrina Norepinefrina		
Mineralocorticóides	Renina/angiotensina	Aldosterona 	hiperaldosteronismo	Perda de peso
	Corticotropina (ACTH)	11-deoxicorticosterona=doc 18-oxocortisol	- pequeno edema - hipertensão - hipocalcemia - alcalose metabólica	- perda de peso - hipotensão - Hipercalemia - morte na infância
Glucocorticóides	Corticotropina (ACTH) Hipotalâmica CRH	Cortisol 	Síndrome de Cushing - aumento de peso - fadiga - hipertensão - alteração da personalidade	

Função adrenal – *hormonas produzidas pela glândula adrenal*

ADRENAL – hormonas produzidas pela glândula adrenal

Grupo de hormonas	Regulação	Hormonas	Excesso	Deficiência
Esteróides sexuais	Corticotropina (ACTH) Hipotalâmica CRH	DHEA (dehidroepiandrosterona) Androstenedione		

Função adrenal – *hormonas produzidas pela glândula adrenal*

Cortex adrenal

❖ **GLUCORTICÓIDES**

O cortisol é o glucocorticóide mais importante.

Produzido no córtex adrenal. Depois de produzida é transportada ligada a uma proteína (CBG).

O cortisol é essencial para a vida porque devido aos seus importantes efeitos directos no metabolismo intermediário de HC, Proteínas e lipídios:

- Inibem o “up take” de aminoácidos e a síntese proteica nos tecidos periféricos (músculo, pele e osso). Estimula a degradação de proteínas (músculo);
- Promove a gluconeogenese hepática (síntese de glicose) a partir de aminoácidos, glicerol e ácidos gordos (via oxaloacetato);
- Torna a glicose disponível para o cérebro, por inibição de utilização em outros tecidos

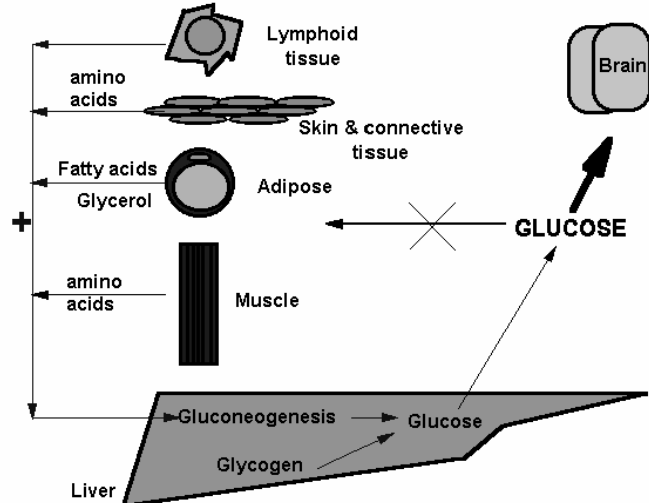
Ação permissiva do cortisol

- torna o organismo mais sensível às acções promovidas pelas catecolaminas.

Função adrenal — hormonas produzidas pela glândula adrenal

Cortex adrenal

8. Glucocorticoid actions



Função adrenal — hormonas produzidas pela glândula adrenal

Cortex adrenal

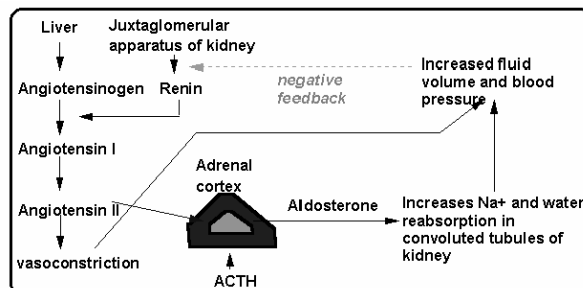
❖ MINERALOCORTICÓIDES

A aldosterona é a principal.

Controla o volume dos fluídos corporais por aumento da reabsorção renal de sódio

A secreção de aldosterona é estimulada:

- Sistema renina-angiotensina em resposta à diminuição da pressão, baixa concentração de sódio e alta de potássio
- ACTH tem um papel menos importante



Função adrenal – *hormonas produzidas pela glândula adrenal*

Cortex adrenal

❖ ANDROGENOS ADRENAIS

Androgenos – significa “que ou o que produz machos ou elementos masculinos”

DHEA (principal) (dehidroepiandrosterona), Androstenediona e testosterona

DHEA é um fraco androgeno (não importante no homem)

Fonte importante (50%) de androgenos na mulher. Importante para:

- aumento do despertar da puberdade
- mantém as características sexuais secundárias (pêlos púbicos e axilares)
- libido

Função adrenal – *hormonas produzidas pela glândula adrenal*

Medula adrenal

❖ CATECOLAMINAS

Os efeitos nos órgãos alvo são mediados por receptores α e β . Os tecidos podem ter um ou mais do que um tipo de receptores;

A acção de uma hormona mediada por uma das duas classes de receptores produzem normalmente efeitos opostos (ex.: para a epinefrina, α =vasoconstritor; β =vasodilatador);

Quando exercida através do mesmo receptor, epinefrina e norepinefrina exercem efeitos similares.

Função adrenal — *hormonas produzidas pela glândula adrenal*

Medula adrenal

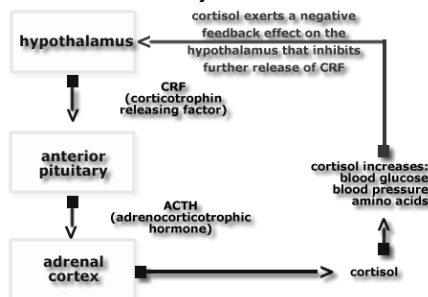
19. Actions of Adrenal Catecholamines (cont'd)

Alpha Receptor mediated (norepinephrine > epinephrine)	Beta Receptor mediated (Epinephrine > Norepinephrine)
↑ Gluconeogenesis ↑ Arterilar constriction (renal, cutaneous) ↑ Muscle contraction (gastrointestinal, urinary) ↓ Insulin secretion ↓ Growth hormone secretion ↑ Sweating ↑ Dilation of pupils	↑ Glycogenolysis ↑ Lipolysis & ketosis ↓ Glucose utilization ↑ Arteriolar dilation ↑ Cardiac contractility (beta1) ↑ Heart rate ↑ Muscle relaxation (gastrointestinal; bronchial, urinary; beta2) ↑ Insulin secretion ↑ Renin secretion ↑ Thyroid hormone secretion

Função adrenal — *regulação hormonal*

ADRENAL — regulação hormonal

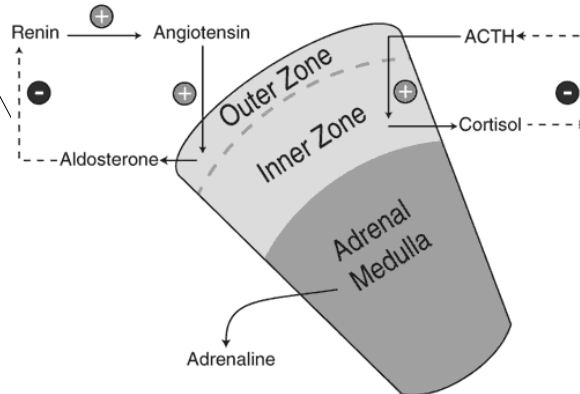
The Pituitary-Adrenal-Axis



- Uma situação de stress estimula a libertação de corticotrophin releasing factor (CRF) a partir das células nervosas do hipotálamo na corrente sanguínea, a qual atinge a pituitária anterior;
- Em resposta à CRF, a pituitária anterior liberta a hormona adrenocorticotrophic hormone (ACTH) na corrente sanguínea. A ACTH é transportada até à glândula adrenal;
- A ACTH estimula o córtex adrenal a produzir cortisol;
- O cortisol é libertado na corrente sanguínea. O cortisol afecta a reacção do organismo ao stress.

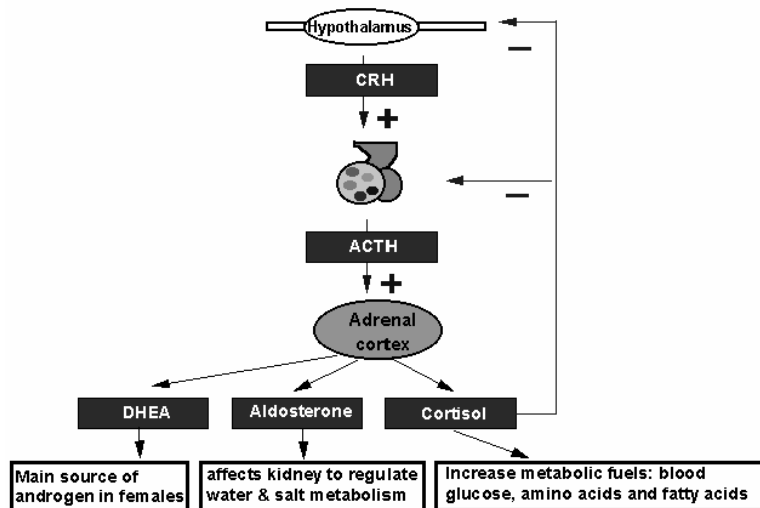
Função adrenal – regulação hormonal

ADRENAL – regulação hormonal



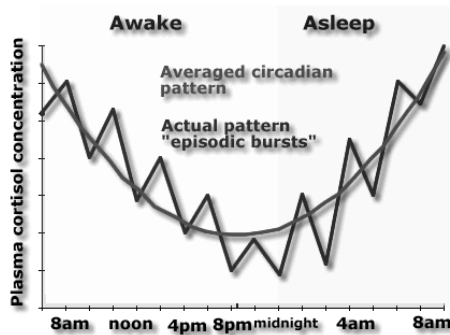
Função adrenal – regulação hormonal

6. Adrenal-Pituitary feedback regulation



Função adrenal – ritmo circadiano

ADRENAL – ritmo circadiano de libertação do cortisol e ACTH

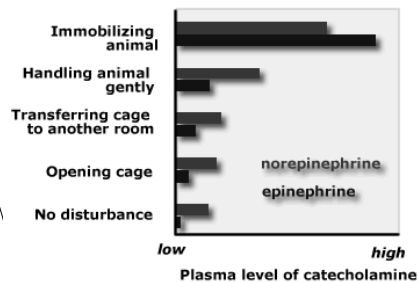


- A quantidade de cortisol na corrente sanguínea não depende só do stress, existe um ritmo circadiano (diário) relativamente à secreção de ACTH (precede a do cortisol) e de cortisol, o qual é maior de manhã;
- A secreção de cortisol é pulsada ao longo do dia.

Função adrenal – alteração do ritmo circadiano

ADRENAL – efeito do stress nas hormonas

Minor environmental disturbance increases plasma catecholamine levels



- O sistema pituitária/adrenal é muito sensível a alterações no ambiente
- Por exemplo, a imobilização de um animal causa uma massiva libertação de hormonas a partir quer da medula adrenal (epinefrina e norepinefrina) quer da córtex adrenal (corticosterona / cortisol).
- Uma simples transferência de um animal para outro quarto leva à secreção hormonal.

Função adrenal – principais hormonas alteradas durante uma resposta ao stress

Principais hormonas alteradas em resposta ao stress

1. Stress $\Rightarrow$ hipotálamo $\Rightarrow$ CRF $\Rightarrow$ Pituitária anterior $\Rightarrow$ ACTH $\Rightarrow$ Córtex adrenal $\Rightarrow$ cortisol $\Rightarrow$ mobilização das reservas energéticas

Aumento – glicose, aminoácidos e ácidos gordos

2. Stress $\Rightarrow$ hipotálamo $\Rightarrow$ Sistema nervoso simpático $\Rightarrow$ Medula adrenal $\Rightarrow$ epinefrina (facilitada pelo cortisol)

- a) Aumento da glicose e ácidos gordos
- b) Aumento do glucagon e diminuição da insulina $\Rightarrow$ aumento da glicose e ácidos gordos
- c) Vasoconstrição $\Rightarrow$ Fluxo sanguíneo ao rim $\Rightarrow$ aumento angiotensina $\Rightarrow$ aumento aldosterona $\Rightarrow$ aumento retenção de sais e água $\Rightarrow$ manutenção da pressão sanguínea

3. Stress $\Rightarrow$ hipotálamo $\Rightarrow$ Pituitária posterior $\Rightarrow$ vasopressina $\Rightarrow$ retenção de água

Função adrenal – patologias do córtex adrenal

13. Major Adrenocortical abnormalities (Excess)

ABNORMALITY	CONDITION	CAUSES	SYMPTOMS
Aldosterone excess	Primary hyperaldosteronism (Conn's syndrome)	Hypersecreting tumor of Z. glomerulosa	-Hypernatremia ($\uparrow$ Na $^{+}$) -Hypokalemia ($\downarrow$ K $^{+}$) -Hypertension
	Secondary hyperaldosteronism	High renin-angiotensin	
Cortisol excess	Cushing's syndrome	-Excess CRH/ACTH (Hypoth disorder; pituitary tumor; -Adrenal tumor; -Ectopic ACTH (e.g., lung cancer.	-Hyperglycemia; -excess protein breakdown; -abnormal fat distribution; -insulin resistance - $\downarrow$ immune response; - $\downarrow$ inflammatory response
Androgen excess	Congenital Adrenal Hyperplasia, CAH (Adrenogenital syndrome in female)	Genetic deficiency in cortisol synthetic enzymes (21- and 11-OH)	-inappropriate masculinization -pseudohermaphroditism & virilization in female; -pseudopuberty in boys

Função adrenal – patologias do córtex adrenal

16. Major Adrenocortical abnormalities (Deficiencies)

ABNORMALITY	CONDITION	CAUSES	SYMPTOMS
Cortisol & Aldosterone deficiency	Primary adrenal insufficiency (Addison's Disease)	Destruction, or atrophy of, adrenal cortex	Related to cortisol deficiency: -poor response to stress; -hypoglycemia; -low metabolic activities;
Cortisol deficiency	Secondary adrenal insufficiency	Insufficient ACTH--hypoth/pituitary failure	Relating to aldosterone deficiency: -hyperkalemia ($\uparrow K^+$); -hyponatremia ($\downarrow Na^+$); -hypotension

Função adrenal – patologias da medula adrenal

Catecolaminas	Efeitos
Excesso	■ Aumento da pressão sanguínea ■ arritmias ■ stress
Deficiência	■ hipotensão postural idiopática

Função adrenal – metodologias analíticas

Metodologias analíticas

➤ Cortisol

Mais de 90% do cortisol está ligado a proteínas plasmáticas (CBG).
10% circula de forma livre (fracção biologicamente activa)
Cerca de 2% é excretado na urina como cortisol livre.

A parte não ligada é a que vai ser determinada no soro, plasma, urina ou saliva.

Método –

Imunoensaios (método directo usando anticorpos específicos) e HPLC

Amostra –

Soro ou plasma (heparina). Refrigerar ou congelar.

Urina (24 horas). Usar como preservante o ácido bórico, refrigerar as amostras e congelar uma alíquota após colheita de 24 horas.

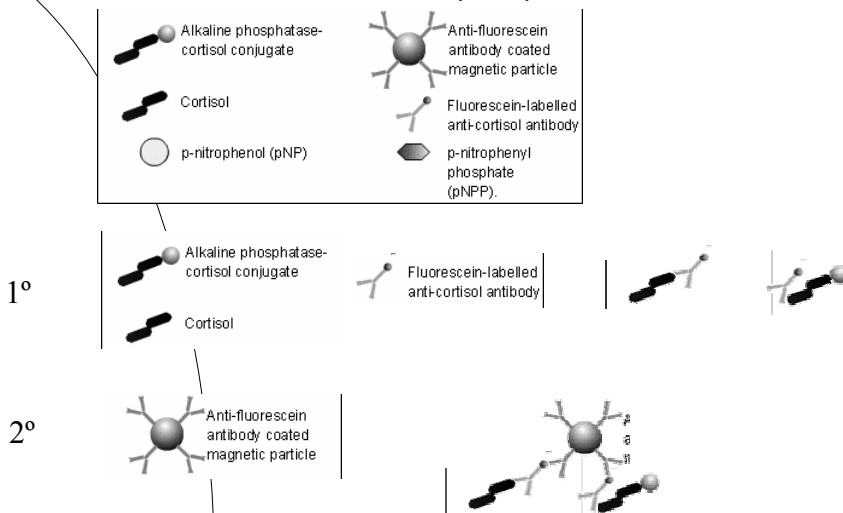
Saliva, congelar a -20°C até a realização da análise

Urina e saliva contêm o cortisol livre

Função adrenal – metodologias analíticas

Metodologias analíticas

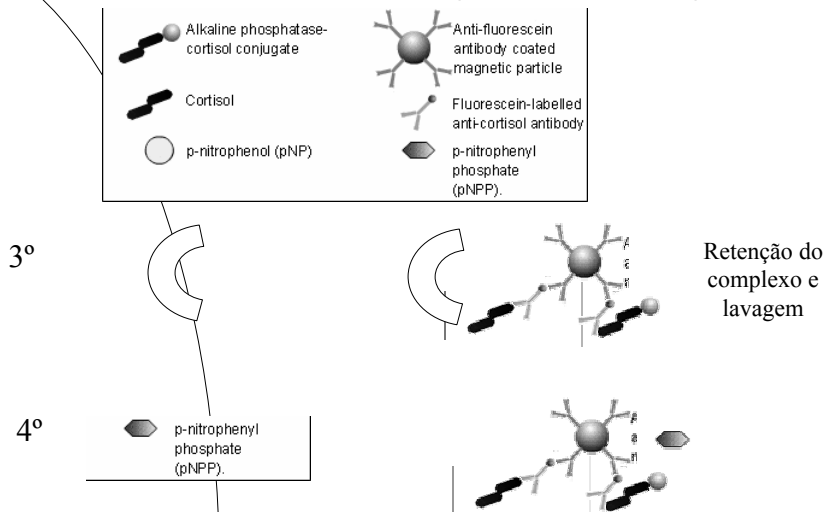
➤ Cortisol – imunoensaio enzimático tipo competitivo



Função adrenal – metodologias analíticas

Metodologias analíticas

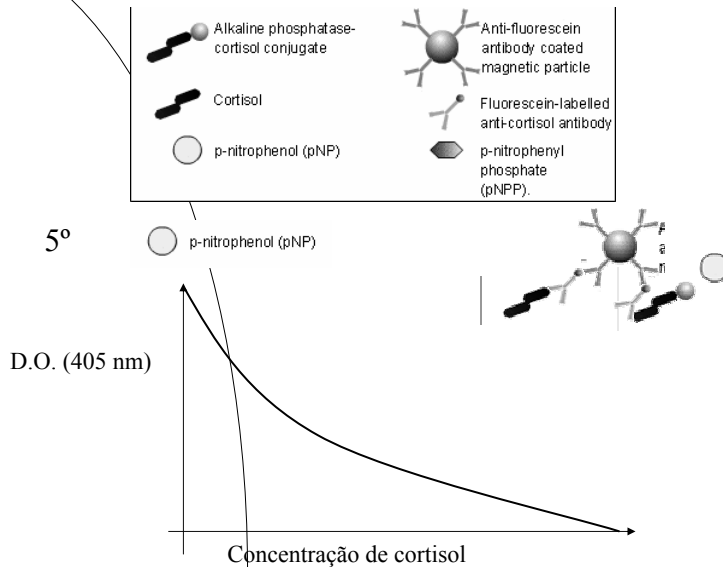
➤ Cortisol – método de separação magnética competitiva heterogénio



Função adrenal – metodologias analíticas

Metodologias analíticas

➤ Cortisol – método de separação magnética competitiva heterogénio



Função adrenal – metodologias analíticas

Intervalos de referência –

Criança (1 a 16 anos)
08:00 horas

µg/dL
3 – 21

Adulto

08:00 horas

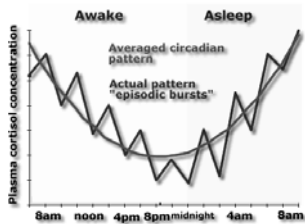
5 – 23

16:00 horas

3 – 16

20:00 horas

<50% dos valores das 08:00



Interpretação resultados:

- Devido ao ritmo circadiano só se pode comparar resultados de amostras colhidas à mesma hora (8 horas)
- Aumento dos níveis de cortisol – é indicativo do S. Cushing. Valores dentro do intervalo de referência não exclui S. Cushing
- Níveis baixos de cortisol, para determinações repetidas são indicativos de insuficiência adrenal primária e secundária, devendo confirmar doseando o ACTH

Função adrenal – metodologias analíticas

➤ Aldosterona

Método –

Imunoensaios. Mais frequente é método RIA directo usando anticorpos específicos, ANS (quebra a ligação com as proteínas transportadora) e como marcador radioactivo o I^{125} .

Amostra –

Soro ou plasma (heparina, EDTA ou citrato)

Urina (24 horas). Usar ácido bórico como preservante. Acidificada com ácido acético. Refrigerar as amostras e congelar uma alíquota após colheita. Analisar também o sódio para facilitar a interpretação do resultado da aldosterona.

Intervalos de referência –

Depende da quantidade de sal ingerido e da postura na altura da recolha da amostra.

Função adrenal – metodologias analíticas

➤ Aldosterona

Intervalos de referência –

Valores séricos, colheita matinal em indivíduos com dieta salina normal e que permaneciam na posição de pé pelo menos à 2 horas.

Criança (2 a 10 anos)

ng/dL

3 – 35 (deitado)

5 – 80 (de pé)

Adulto

3 – 16 (deitado)

7 – 30 (de pé)

Função adrenal – metodologias analíticas

Avaliação da função adrenocortical

❖ Avaliar a relação entre hipotálamo-pituitária-adrenal:

medição da ACTH e das hormonas adrenais em condições basais e após estimulação

Função corticoesteróide

- Níveis basais

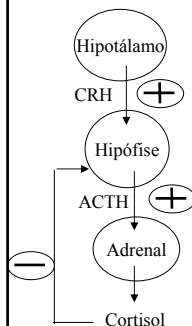
A secreção episódica e o ritmo circadiano das hormonas limita a sua utilidade no diagnóstico de patologias.

A determinação simultânea da ACTH melhora a sua utilidade no diagnóstico.

- Testes estimuladoras

Teste estimulador com ACTH: injeção de ACTH aumenta 2x a 3x a conc. do cortisol num período de 60 minutos. Resposta anormal em situações de deficiência de ACTH ou destruição do córtex adrenal.

Teste estimulador com CRH: estimula a pituitária com produção de ACTH num período de 60 a 180 minutos. Usado, por exemplo, para encontrar a causa do síndrome de Cushing.

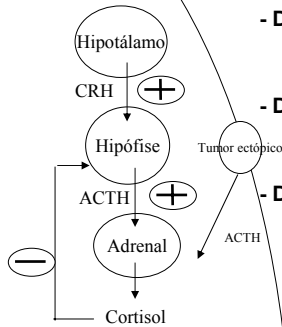


Função adrenal — metodologias analíticas

Avaliação da função adrenocortical

❖ Avaliar a relação entre hipotálamo-pituitária-adrenal:

Teste estimulador com CRH: estimula a pituitária com produção de ACTH num período de 60 a 180 minutos.



- Doentes com adenoma na pituitária: aumento dos níveis de ACTH e cortisol

- Doentes com síndrome ACTH ectópica: raramente há aumento dos níveis de ACTH e cortisol

- Doentes com tumor adrenal secretor cortisol: praticamente nunca há aumento dos níveis de ACTH e cortisol

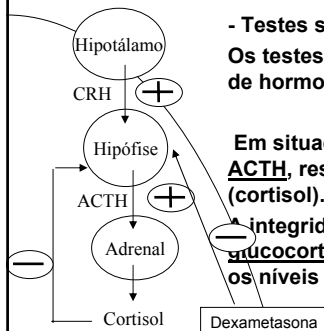
Função adrenal — metodologias analíticas

- Testes supressores

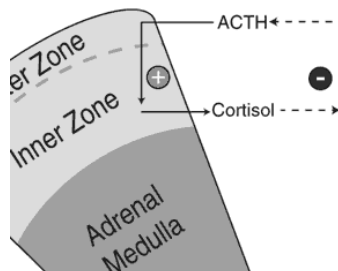
Os testes supressores são usados para diagnosticar a hipersecreção de hormonas.

Em situações normais um excesso de hormona inibe a produção de ACTH, resultando uma diminuição da concentração dessas hormonas (cortisol).

A integridade deste feed-back é testada administrando um potente glucocorticoide (dexametasona) e avaliando a supressão da ACTH e os níveis de cortisol séricos e urinários.



- Cortisol após supressão com dose única de 1 mg: administra-se 1 mg de dexametasona entre 23 e 24 horas e determina-se a concentração sérica de cortisol às 8 horas da manhã seguinte. Diagnóstico de hipercortisolismo (síndrome de Cushing de causa adrenal, pituitária ou outra): cortisol > 5 µg/dL



Função adrenal – metodologias analíticas

- Testes supressores

- Teste com elevado dose de dexametasona permite distinguir a causa de hiper cortisolismo:

- tumor adrenal:

dose baixa: não há resposta

dose alta: não há resposta

- tumor ectópico produtor de ACTH:

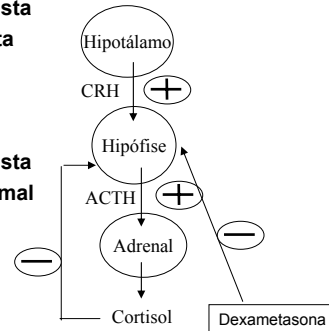
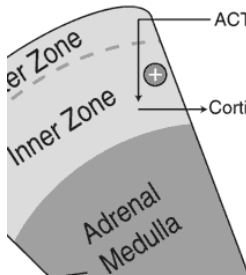
dose baixa: não há resposta

dose alta: não há resposta

- tumor pituitária:

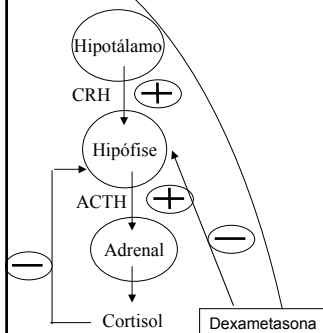
dose baixa: não há resposta

dose alta: supressão normal



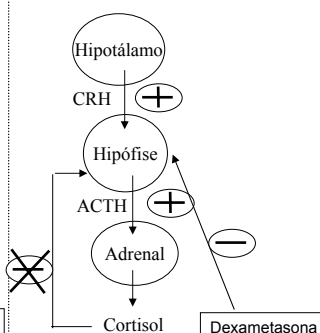
Função adrenal – metodologias analíticas: Síndrome de Cushing

Adrenal



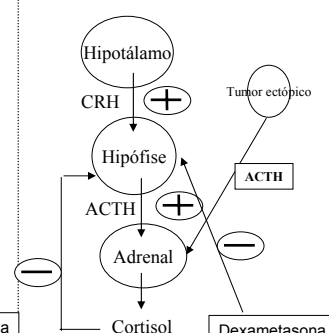
- Cortisol: elevado
- ACTH: baixo
- Estimulação CRH: nada
- Supressão dexametasona:
 - dose baixa: nada
 - dose elevada: nada

Pituitária



- Cortisol: elevado
- ACTH: elevado
- Estimulação CRH: aumento ACTH
- Supressão dexametasona:
 - dose baixa: nada
 - dose elevada: supressão

Tumor ectópico



- Cortisol: elevado
- ACTH: elevado
- Estimulação CRH: nada
- Supressão dexametasona:
 - dose baixa: nada
 - dose elevada: nada

Função adrenal – metodologias analíticas

Função mineralcorticóide

- Níveis basais

Doseamento da aldosterona e de outras hormonas do sistema renina-angiotensina é útil para a avaliação da homeostase do sódio.

A secreção de aldosterona e outras hormonas é muito influenciada pela dieta, postura, drogas,... → torna difícil a avaliação de problemas com base em concentrações basais.

- Testes estimuladoras

O sistema renina-angiotensina-aldosterona responde a alterações repentinas no balanço electrolítico.

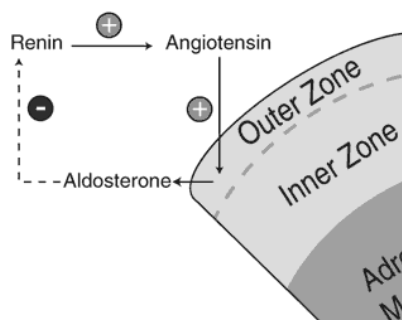
Excreção de sódio e volume de fluido extracelular estão inversamente associados com as concentrações de aldosterona.

Estratégias de depleção do volume, como restrição de sódio, postura de pé ou administração de diuréticos são usados como testes estimuladores.

Função adrenal – metodologias analíticas

- Testes supressores

Injecção de uma solução salina, ingestão de sal ou administração de mineralocorticóides são usados para suprimir a produção de aldosterona pela glândula adrenal.



Função adrenal – metodologias analíticas

➤ Catecolaminas séricas

Fracção ligada a proteínas e fracção livre (preferível)

Método –

Extracção preliminar e concentração.

HPLC

Amostra –

Soro ou plasma (EDTA), com ou sem adição de antioxidante (glutathione)

- Importante a posição (aumento das catecolaminas quando um indivíduo se levanta)
- Descansar durante 30 minutos antes da colheita
- 4 horas antes: não comer, não fumar, não beber café nem chá
- Drogas: parar 2 a 7 dias antes
- transportar a amostra em gelo (após centrifugação) num prazo de 30 minutos (evitar a oxidação)

Intervalos de referência –

<u>Posição</u>	pg/mL
deitado (30 minutos)	110 – 410
sentado (15 minutos)	120 – 680
de pé (30 minutos)	125 – 700

Função adrenal – metodologias analíticas

➤ Catecolaminas urinárias

São aminas livres (preferível) e alguns conjugados. É necessário uma etapa de hidrólise para a determinação da concentração total.

Método –

HPLC

Amostra –

Urina de 24 horas, colhida para um recipiente com ácido (preservante).
Refrigerar as amostras.

Intervalos de referência –

	µg/dia	
	noradrenalina	adrenalina
Criança		
1 a 2 anos	1 – 17	0 – 3,5
Adulto	15 – 80	0,5 – 20

Função adrenal – metodologias analíticas

➤ Ácido vanilmandélico na urina

É o maior metabolito das catecolaminas que representa cerca de 60% do produto total derivado da noradrenalina e adrenalina.

Método –

Imunoensaios
Fotométricos
Cromatográficos
Electroforéticos
HPLC

Amostra –

Urina de 24 horas. Colher num recipiente lavado e que contenha um ácido (preservante). Refrigerar a amostra durante e após a colheita. Não é necessário nenhuma restrição dietética durante a colheita da urina.

Intervalos de referência –

	mg VMA/dia
6 a 10 anos	2,0 – 3,2
16 a 83 anos	1,4 – 6,5

Função adrenal – caso clínico

➤ Caso clínico:

Mulher de 24 anos com sintomas de stress e nervosismo. Fez as seguintes análises:

Química-clínica (sangue):

		Intervalos de referência:	
Prolactina	9,9 µg/L	homem	2.1-17.7
		mulher	2.8-29.2
		grávida	9.7-208.5
		pós-menopausa	1.8-20.3
ACTH	7.2 ng/L	8:00 h	< 46
		18:00 h	< 30
Cortisol	886.4 nmol/L	8:00 h	119-618
		16:00 h	85-460
		20:00 h	50% 8:00 h
T3 total	3.33 nmol/L		0.92-2.78
T4 total	181 nmol/L		58-141
TSH	1.99 mUI/L		0.35-5.50

A esta mulher foi-lhe diagnosticado um tumor da hipófise e foi operada.