

*temas de*  
**MEDICINA**

— PATOLOGIA DO CÓRTEX SUPRARRENAL —





temas de

# MEDICINA

Por el Dr. J. J. Rodríguez

Editorial de la Universidad  
de la Plata

Buenos Aires, 1934

IMPRESA EN LA UNIVERSIDAD DE LA PLATA





*temas de*  
**MEDICINA**

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:  
Laboratórios Atral

Redacção:  
Av. Gomes Pereira, 49, 2.º  
Lisboa



**PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL**





# ÍNDICE

|                |        |
|----------------|--------|
| Prefácio ..... | Pág. 9 |
|----------------|--------|

## PRIMEIRA PARTE

### HORMONOLOGIA DO CÓRTEX SUPRARRENAL

|  |    |
|--|----|
| 1.º CAPÍTULO — Estrutura e nomenclatura das hormonas córtico-suprarrenais e seus metabolitos ..... | 13 |
| I — Estrutura química dos esteroides .....   | 13 |
| 1 — Androstano — estrutura e derivados .....   | 19 |
| 2 — Pregnano — estrutura e derivados .....   | 20 |
| 3 — Estrano — estrutura e derivados .....  | 21 |
| II — Nomenclatura dos esteroides .....   | 21 |
| III — Representação plana das fórmulas de estrutura dos esteroides .....                           | 23 |
| 2.º CAPÍTULO — Biossíntese das hormonas esteroides .....   | 26 |
| 1 — Esteroides isolados do córtex suprarrenal .....  | 27 |
| 2 — Esteroides segregados pelo córtex suprarrenal .....  | 28 |
| 3 — Biossíntese dos esteroides córticosuprarrenais .....   | 29 |
| A — C <sub>21</sub> esteroides .....   | 30 |
| B — C <sub>19</sub> esteroides .....   | 35 |
| C — C <sub>18</sub> esteroides .....   | 35 |
| D — Progestagénios .....   | 42 |
| E — Papel da A. C. T. H. e do ácido ascórbico .....  | 42 |
| 3.º CAPÍTULO — Metabolismo dos esteroides .....  | 44 |

#### I

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| A — C <sub>21</sub> esteroides ..... | 44 |
| 1 — Cortisol .....                   | 44 |
| 2 — Corticosterona .....             | 46 |
| 3 — Aldosterona .....                | 47 |
| 4 — Composto S e D. O. C. ....       | 47 |
| 5 — Progesterona .....               | 48 |
| B — C <sub>18</sub> esteroides ..... | 50 |
| C — C <sub>19</sub> esteroides ..... | 50 |



## II

|  |    |
|--|----|
| Transporte dos esteroides no sangue .....                      | 52 |
| 4.º CAPÍTULO — Regulação funcional do córtex suprarrenal ..... | 55 |
| 1 — A. C. T. H. ....   | 57 |
| 2 — Neurosecreção .....  | 59 |
| 3 — Papel do córtex e núcleos cerebrais .....                  | 62 |
| 4 — Mecanismo de «feed-back» .....                             | 63 |
| 5 — Regulação funcional da aldosterona.....                    | 64 |
| 5.º CAPÍTULO — Funções das hormonas córticosuprarrenais .....  | 67 |
| A — Funções do cortisol .....                                  | 68 |
| 1 — Metabolismo glicídico .....                                | 69 |
| 2 — Metabolismo protéico .....                                 | 70 |
| 3 — Metabolismo lipídico .....                                 | 70 |
| 4 — Metabolismo hidroelectrolítico .....                       | 70 |
| 5 — Tensão arterial .....                                      | 71 |
| 6 — Sistema nervoso central .....                              | 71 |
| 7 — Efeitos imunológicos e anti-inflamatórios .....            | 72 |
| 8 — Efeitos hematológicos.....                                 | 72 |
| B — Funções do aldosterona .....                               | 72 |
| 1 — Funções renais .....                                       | 73 |
| 2 — Funções extra-renais .....                                 | 74 |
| C — Funções dos andrógenos .....                               | 75 |

### SEGUNDA PARTE

|  |     |
|--|-----|
| 6.º CAPÍTULO — Exploração funcional do córtex suprarrenal .....    | 77  |
| 1) — Exames biológicos dos metabolismos.....                       | 77  |
| 1 — Prova de restrição sódica .....                                | 78  |
| 2 — Prova de sobrecarga sódica .....                               | 79  |
| 3 — Prova de sobrecarga hídrica .....                              | 79  |
| 2) — Exames hormonais .....  | 81  |
| A — Prova de estimulação .....                                     | 82  |
| 1 — Estimulação por via endovenosa .....                           | 83  |
| 2 — Estimulação por via intramuscular .....                        | 84  |
| 3 — Est. com variações dos corticosteroides sanguíneos .....       | 85  |
| B — Prova de frenação ou supressão .....                           | 85  |
| C — Prova da Metopirona .....                                      | 88  |
| 7.º CAPÍTULO — Dosagem das hormonas e metabolitos esteroides ..... | 89  |
| 1 — Análise dos 17-cetosteroides .....                             | 92  |
| 2 — Corticosteroides .....   | 97  |
| I — esteroides redutores .....                                     | 99  |
| II — esteroides 17-cetogéneos (NORYMBERSKI) .....                  | 100 |
| III — 17-hidroxycorticosteroides (PORTER e SILBER) .....           | 102 |
| IV — esteroides formaldeidogéneos e acetaldeidogéneos .....        | 103 |
| V — corticoides D. N. P. H. ....                                   | 104 |
| VI — 17-desoxicorticosteroides .....                               | 104 |
| Dosagem dos corticosteroides no sangue .....                       | 106 |
| 3 — Dosagem da aldosterona na urina .....                          | 109 |
| 4 — Fenolesteroides, pregnandiol e pregnantriol .....              | 110 |



## TERCEIRA PARTE

### PATOLOGIA DO CÓRTEX SUPRARRENAL

|   |            |
|---|------------|
| <b>8.º CAPÍTULO — Insuficiências córticosuprarrenais .....</b>            | <b>115</b> |
| <b>1 — Insuficiências suprarrenais orgânicas .....</b>                    | <b>115</b> |
| <b>A — História .....</b>   | <b>116</b> |
| <b>B — Etiologia .....</b>  | <b>116</b> |
| <b>C — Manifestações clínicas .....</b>                                   | <b>117</b> |
| <b>D — Elementos laboratoriais .....</b>                                  | <b>118</b> |
| <b>E — Anatomia patológica .....</b>                                      | <b>125</b> |
| <b>F — Formas clínicas .....</b>  | <b>133</b> |
| <b>G — Evolução .....</b>   | <b>142</b> |
| <b>H — Fisiopatologia .....</b>   | <b>143</b> |
| <b>I — Terapêutica .....</b>  | <b>145</b> |
| <b>2 — Insuficiências suprarrenais secundárias .....</b>                  | <b>151</b> |
| <b>3 — Insuficiências suprarrenais funcionais .....</b>                   | <b>153</b> |
| <b>4 — Insuficiências suprarrenais iatrogênicas .....</b>                 | <b>153</b> |
| <b>5 — Insuficiências suprarrenais dissociadas .....</b>                  | <b>155</b> |
| <b>6 — Insuficiência suprarrenal aguda .....</b>                          | <b>161</b> |
| <br>  |            |
| <b>9.º CAPÍTULO — Hiper corticismos .....</b>                             | <b>165</b> |
| <b>I — Síndrome de CUSHING .....</b>                                      | <b>165</b> |
| <b>1 — Sintomatologia .....</b>   | <b>167</b> |
| <b>A — Sintomatologia clínica .....</b>                                   | <b>168</b> |
| <b>B — Elementos laboratoriais .....</b>                                  | <b>173</b> |
| <b>2 — Etiopatogenia e anatomia patológica .....</b>                      | <b>185</b> |
| <b>3 — Fisiopatologia .....</b>   | <b>190</b> |
| <b>4 — Evolução .....</b>   | <b>191</b> |
| <b>5 — Formas clínicas e «fronteiras» do síndrome de CUSHING .....</b>    | <b>191</b> |
| <b>6 — Terapêutica .....</b>  | <b>193</b> |
| <b>II — Hiper corticismos androgênicos (síndrome adrenogenital) .....</b> | <b>196</b> |
| <b>1) — Hiperplasia suprarrenal congênita .....</b>                       | <b>196</b> |
| <b>1 — Modo de transmissão .....</b>                                      | <b>197</b> |
| <b>2 — Frequência .....</b>   | <b>198</b> |
| <b>3 — Sexo .....</b>   | <b>198</b> |
| <b>4 — Anatomia patológica .....</b>                                      | <b>199</b> |
| <b>5 — Formas clínicas .....</b>  | <b>200</b> |
| <b>A — H. S. C. virilizante da rapariga .....</b>                         | <b>200</b> |
| <b>B — Forma do rapaz .....</b>   | <b>202</b> |
| <b>6 — Fisiopatologia .....</b>   | <b>203</b> |
| <b>7 — Diagnóstico diferencial .....</b>                                  | <b>204</b> |
| <b>8 — Outras formas clínicas .....</b>                                   | <b>204</b> |
| <b>9 — Terapêutica .....</b>  | <b>205</b> |
| <b>2) — Tumores suprarrenais virilizantes .....</b>                       | <b>208</b> |
| <b>A — Cancro virilizante .....</b>                                       | <b>208</b> |
| <b>B — Adenoma virilizante .....</b>                                      | <b>210</b> |
| <b>3) — Tumores feminizantes .....</b>                                    | <b>211</b> |
| <b>4) — Hiperplasia suprarrenal virilizante adquirida .....</b>           | <b>212</b> |
| <b>III — Aldosteronismos .....</b>  | <b>214</b> |
| <b>1 — Síndrome de CONN .....</b>   | <b>215</b> |
| <b>2 — Hiper aldosteronismos secundários .....</b>                        | <b>222</b> |
| <br>  |            |
| <b>BIBLIOGRAFIA .....</b>   | <b>225</b> |





## PREFÁCIO

Agradeço à Direcção Científica de TEMAS DE MEDICINA o convite para a publicação de qualquer trabalho meu, ou dos meus colaboradores.

Desnecessário será realçar que me desvanece a honra de ter sido convidado a colaborar em publicação de tão alto nível, posta ao serviço da classe médica portuguesa. Até agora foram publicados em TEMAS DE MEDICINA assuntos de grande actualidade, tratados com elevação por nomes prestígio-<sup>o</sup>s da Medicina Nacional.

Ao aceitar o convite para a colaboração da Cadeira de Patologia Médica da Universidade de Coimbra foi, desde logo, meu propósito que um Assistente particularmente qualificado para o fazer tratasse um assunto de Endocrinologia, tanto mais que este importante capítulo da medicina ainda não havia sido focado em qualquer dos números anteriormente publicados e se me afigura de utilidade premente a sua divulgação junto dos clínicos gerais.

Recatú a escolha no Dr. Manuel M. Almeida Ruas, meu assistente desde a sua licenciatura, recentemente regressado do estrangeiro onde durante três anos, primeiro como bolseiro do Instituto de Alta Cultura e depois da Fundação Calouste Gulbenkian, estagiou em Paris nos serviços do Prof. Decourt e Gilbert-Dreyfus e em Londres nos serviços dos Drs. Greene e J. Mason, todos eles endocrinologistas da maior categoria e reputação.

Quando no passado ano lectivo o Dr. Almeida Ruas retomou o exercício das funções de Assistente de Patologia Médica encarreguei-o de fazer um Curso para médicos e estudantes de Medicina, sobre o Córtex Suprarrenal (fisiopatologia e clínica) que teve larga assistência, sendo livremente discutidos os assuntos tratados pelos participantes que o quizessem fazer.

Tendo apreciado o nível com que o assunto foi tratado convidei-o a escrever as lições que agora se publicam, devidamente actualizadas.



Como é óbvio houve necessidade de seriação dos diversos assuntos dando-lhe feição didática e assim os dois capítulos iniciais tratando respectivamente da: a) Estrutura e nomenclatura das hormonas suprarrenais e b) Biossíntese das hormonas esteroides.

Por ventura, se bem que estejam tratados com a possível leveza, poderão ser estes dois capítulos um pouco áridos para quem não está familiarizado com a bioquímica, mas indispensáveis para boa compreensão da fisiopatologia e clínica das doenças do Córtex Suprarrenal.

Foca seguidamente o «Metabolismo dos esteroides» e evidencia as suas incógnitas para seguidamente se ocupar da «Regulação funcional do Córtex Suprarrenal» e aí dá o devido relevo ao papel da hipófise e do hipotálamo.

São depois estudadas as funções das hormonas córtico-suprarrenais sobre o metabolismo glicídico, protídico, lipídico, hidroeléctrico, sobre a tensão arterial, sistema neuro-vegetativo, etc.

O capítulo referente à Exploração do Córtex Suprarrenal — parece-me da maior utilidade para o clínico geral, permitindo realçar a frase de Romani inserta no texto «La participation des surrénales et de leurs systèmes de commande à la plupart des processus pathologiques, implique une connaissance des moyens mis à notre disposition pour en préciser les modalités qualitatives et quantitatives du fonctionnement».

Na 3.<sup>a</sup> parte ocupa-se da Patologia do Córtex — tratando em primeiro lugar das insuficiências agudas e crónicas. O estudo da doença de Addison é sintético e perfeito, chamando a atenção do clínico para as formas frustes ou subclínicas, tantas vezes não diagnosticadas e para o carácter particular da forma infantil. A propósito da doença de Addison e gravidez chama a atenção para o falso conceito do hipercorticismismo gravídico.

A propósito dos Hipercorticismos faz o estudo do síndrome de Cushing nos seus diversos e múltiplos aspectos e evidencia o papel da desregulação hipotálamo-hipofisária por virtude da qual há hiperprodução de ACTH, não se verificando o mecanismo fisiológico de «feed-back» e consequentemente não há frenação da hipófise apesar do excesso de cortisol no sangue.

Os síndromas adreno-genitais são tratados com o merecido relevo e realça a possível confusão, tantas vezes verificada, com o pseudo-hermafroditismo sendo lamentável que o clínico antes de um diagnóstico definitivo que impõe uma intervenção cirúrgica, não ouça a opinião autorizada do endocrinologista, não tomando levianamente uma decisão radical irreparável.

Aprecia judiciosamente a atitude a tomar em relação à escolha de sexo, em função da idade do indivíduo a tratar e do seu grau de masculinidade ou feminilidade.



*Termina o seu trabalho com o estudo dos síndromas de aldosteronismo primário e secundário, fazendo a seu respeito judiciosas considerações.*

*Pelo que atrás se escreve parece-me que o trabalho que agora os TEMAS DE MEDICINA publicam sobre o Córtex Suprarrenal não desmerece em relação aos anteriormente publicados e não representa um desvio da linha de rumo imposta por esta prestigiosa Revista aos trabalhos que tem dado à estampa.*

Coimbra, Fevereiro de 1965

Prof. Mário Trincão





# PATOLOGIA DO CÓRTEX SUPRARRENAL

Por

*M. M. Almeida Ruas\**

«Saberlo todo no es sólo pedantesca quimera, sino pecado científico, negación de la verdadera ciencia»

MARAÑON

**Primeira Parte**

## **HORMONOLOGIA DO CÓRTEX SUPRARRENAL**

### **1.º CAPÍTULO**

#### **ESTRUTURA E NOMENCLATURA DAS HORMONAS CORTICOSUPRARRENAIS E DOS SEUS METABOLITOS**

##### *I — Estrutura química dos esteroides*

As hormonas do córtex suprarrenal são sob o ponto de vista químico *esteroides*. São assim denominadas por a sua estrutura química se aparentar à dos *esteróis*. O denominador comum a todas estas substâncias é a existência dum núcleo tetracíclico formado por três núcleos ciclohexânicos e

---

\*Assistente voluntário de Patologia Médica da Fac. de Medic. de Coimbra (Director: Prof. Mário Trincão).

Assistente Estrangeiro de Endocrinologia da Faculdade de Med. de Paris.  
Ex-Assistente da Fac. de Medicina de Coimbra

um ciclopentânico: o *ciclopentanoperidrofenantreno*, também conhecido por *gonano*.

As hormonas esteroides e os seus metabolitos derivam de três hidrocarbonetos:

- a) — estrano,
- b) — androstano
- c) — pregnano

O *gonano* é um hidrocarboneto saturado formado por 17 átomos de carbono (Fig. 1).

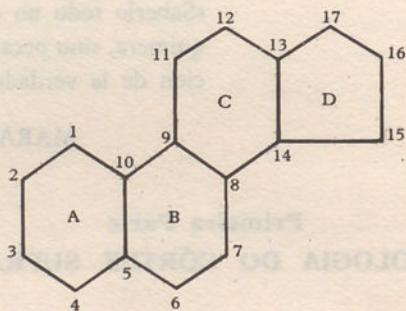


Fig. 1 — Gonano e nomenclatura convencional dos átomos de carbono.

O *estrano* (Fig. 2-a) deriva do gonano por fixação dum radical metilo ( $-\text{CH}_3$ ) ao carbono 13; dele se formam os *estrogéneos* ou *estrógenos* que são esteroides com 18 átomos de carbono.

A fixação de mais um grupo metilo ao carbono 10 leva à formação do *androstano* (Fig. 2-b) donde derivam as hormonas masculinas ou *andrógenos*, esteroides com 19 átomos de carbono.

A presença dum terceiro radical, agora, etílico ( $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ) no carbono 17 conduz ao hidrocarboneto *pregnano* (Fig. 2-c) com 21 átomos de carbono que é o esqueleto das hormonas do corpo amarelo do ovário — *hormonas*



progestativas, progestagêneos ou luteinóides e dos corticoides ou hormonas metabólicas do córtex suprarenal.

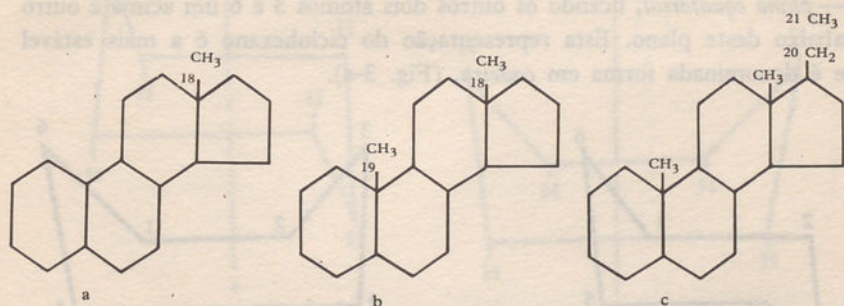


Fig. 2-a) Estrano; b) Androstano; c) Pregnano.

O estudo da estrutura do pregnano dá-nos uma ideia das características químicas gerais dos esteroides. Todos os átomos de carbono têm duas valências saturadas por dois hidrogénios excepto os carbonos que se encontram nos pontos de junção dos ciclos e do carbono 17. Estes átomos de carbono com os números convencionais 5, 8, 9, 10, 13, 14 e 17 são carbonos assimétricos: três valências são saturadas por partes do ciclo de estrutura diferentes e a quarta valência está ligada já a um hidrogénio, já a um radical metilo ou etilo. A estes sete centros de assimetria correspondem dois isómeros, o que permite, prever, teòricamente, para o pregnano a existência de 128 isómeros. No entanto, nos esteroides naturais, todos estes centros de isomeria têm constituição igual, exceptuando o carbono 5 que apresenta uma isomeria cis-trans.

A estereoquímica dos esteroides e as suas isomerias será melhor compreendida se estudarmos a representação espacial do ciclohexano, do decalano, do ciclopentano e derivados. A representação das estruturas químicas em fórmulas planas é útil e simples, mas não corresponde à realidade estrutural das moléculas que se estudam.

## CICLOHEXANO

O ciclohexano é formado por seis átomos de carbono que estão unidos sem tensão, formando as valências dos átomos de carbono ângulos cujo valor é  $109^{\circ} 27'$ . Daqui resulta a impossibilidade dos átomos estarem todos num mesmo plano. Há, assim, duas possibilidades estruturais:

a) Quatro átomos de carbono 1, 2, 4 e 5 ficam num mesmo plano — *plano equatorial*, ficando os outros dois átomos 3 e 6 um acima e outro abaixo deste plano. Esta representação do ciclohexano é a mais estável e é denominada forma em *cadeira*. (Fig. 3-a).

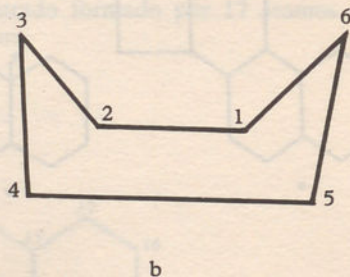
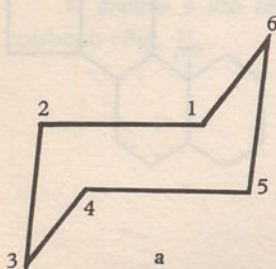


Fig. 3

b) Plano equatorial com a mesma constituição e os átomos 3 e 6 ficando acima desse plano. Os dois planos que passam pelos carbonos 2, 3, 4 e 1, 5, 6 fazem com o plano equatorial um ângulo de  $109^{\circ} 27'$  e são simétricos em relação a um plano perpendicular ao plano equatorial. Esta segunda representação do ciclohexano chama-se forma em *barco* (Fig. 3'-b).

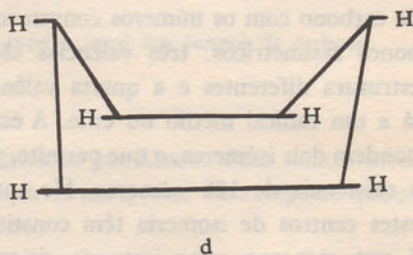
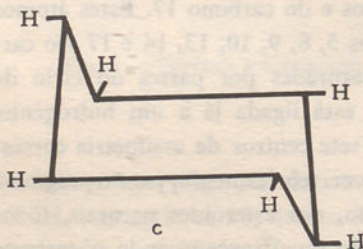


Fig. 3'

As ligações carbono-hidrogênio, quer na forma «barco», quer na forma «cadeira», podem ser consideradas em referência ao plano equatorial. Se essas ligações são paralelas ou quase paralelas a esse plano, são chamadas



*ligações equatoriais* (Fig. 3-c e d); se paralelas ou aproximadamente paralelas a um eixo perpendicular ao plano equatorial, recebem o nome de *ligações axiais*. Fig. 3"-e e f).

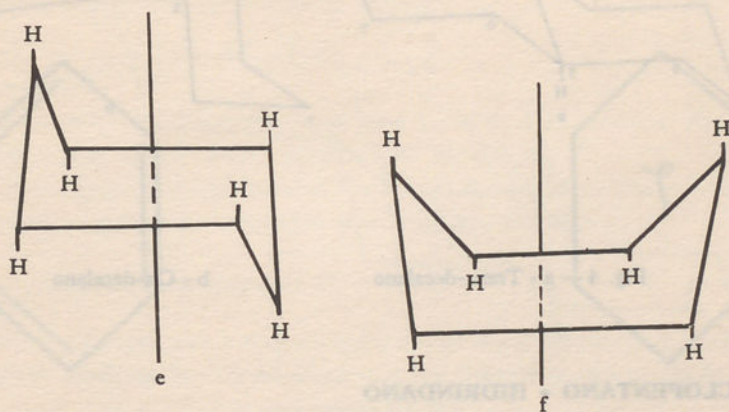


Fig. 3''

A noção de ligação equatorial e axial é de grande importância não só sob o ponto de vista químico, como fisiológico e é necessária para a compreensão das propriedades físico-químicas e da espectroscopia com infravermelhos dos esteroides.

Por conversão, um ciclo «cadeira» tem tendência a transformar-se num outro ciclo «cadeira»: as ligações axiais tornam-se equatoriais e reciprocamente. Esta conversão é reversível e um equilíbrio é rapidamente atingido. Em geral, está-se sempre em face duma mistura e é impossível separar os dois *isómeros de conversão*.

## DECALANO

O *decalano* é formado por dois núcleos ciclohexânicos unidos por um lado. A eventualidade mais provável é que os dois ciclos sejam da forma «cadeira», dada a sua maior estabilidade. São possíveis dois arranjos: se os planos equatoriais dos dois ciclos são paralelos entre si e as ligações carbono-hidrogénio dos átomos 5 e 10 têm uma orientação inversa — orientação *trans*, o decalano tem a forma *trans*; se os planos equatoriais são perpendiculares entre si e as ligações carbono-hidrogénio dos átomos 5 e 10 são ligações *cis*, o decalano tem a forma *cis* (Fig. 4).

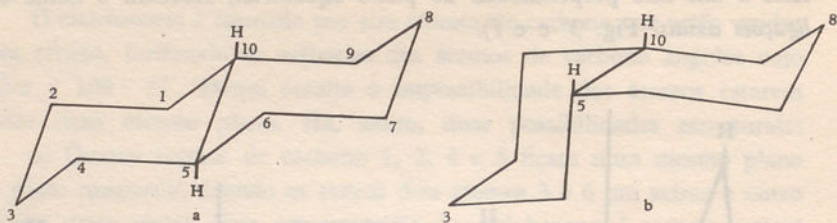


Fig. 4 — a - Trans-decalano

b - Cis-decalano

### CICLOPENTANO e HIDRINDANO

O *ciclopentano* é um núcleo que se encontra sob tensão, porquanto os cinco átomos de carbono que o integram se encontram unidos entre si formando ângulos com um certo grau de deformação. A união, por um dos lados, do ciclopentano a um núcleo ciclohexânico, leva à formação do *hidrindano* (Fig. 5).

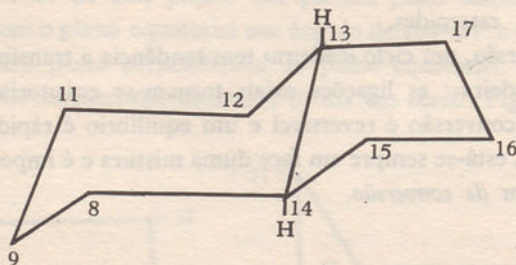


Fig. 5 — Hidrindano

Os átomos 13, 16 e 17 formam um plano acima do qual se situa o átomo 15 e abaixo do qual fica o átomo 14.

### BENZENO

O *benzeno* é um núcleo formado por seis átomos de carbono, tendo os ângulos de valência que os unem o valor de  $120^\circ$ . Ocupam, desta forma,



os vértices dum hexágono regular. Esta estrutura implica a existência de três duplas ligações conjugadas intracíclicas.

O benzeno pode representar-se das duas formas indicadas na Fig. 6.

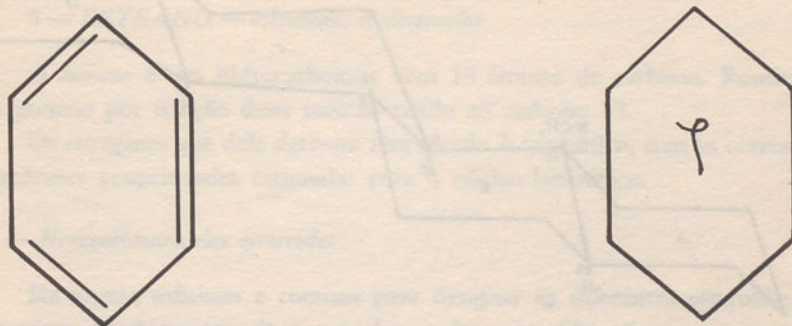


Fig. 6 — Benzeno

A segunda representação é a preferível, porquanto não prejudica as diferentes posições que as duplas ligações podem ter dada a cinética da molécula.

Os átomos de hidrogénio ou os radicais que se ligam aos átomos de carbono deste núcleo têm que estar contidos no plano do núcleo.

De posse destas noções podemos, agora, estudar a estrutura dos três hidrocarbonetos donde derivam os esteroides hormonais e os produtos da sua metabolização.

#### 1 — ANDROSTANO — Estrutura e derivados

O *androstano* é constituído pela união de três núcleos ciclohexano e um ciclopentano ou melhor, pela união do decalano ao hidrindano e por dois radicais metilo. Hidrocarboneto com 19 átomos de carbono, tem quatro ciclos designados pelas letras A, B, C e D. A numeração dos átomos de carbono é a indicada na Fig. 2-b.

Os dois radicais metilo 18 e 19 estão ligados, respectivamente, aos carbonos 13 e 10.

Todos os derivados naturais do androstano têm o seguinte tipo de isometria: ciclos A/B cis ou trans e ciclos B/C e C/D sempre do tipo trans.

Os dois isômeros naturais são:  $5\beta$ -androstano e  $5\alpha$ -androstano <sup>(1)</sup> no primeiro A/B é cis e B/C e C/D trans; no segundo todos os ciclos são trans (Fig. 7).

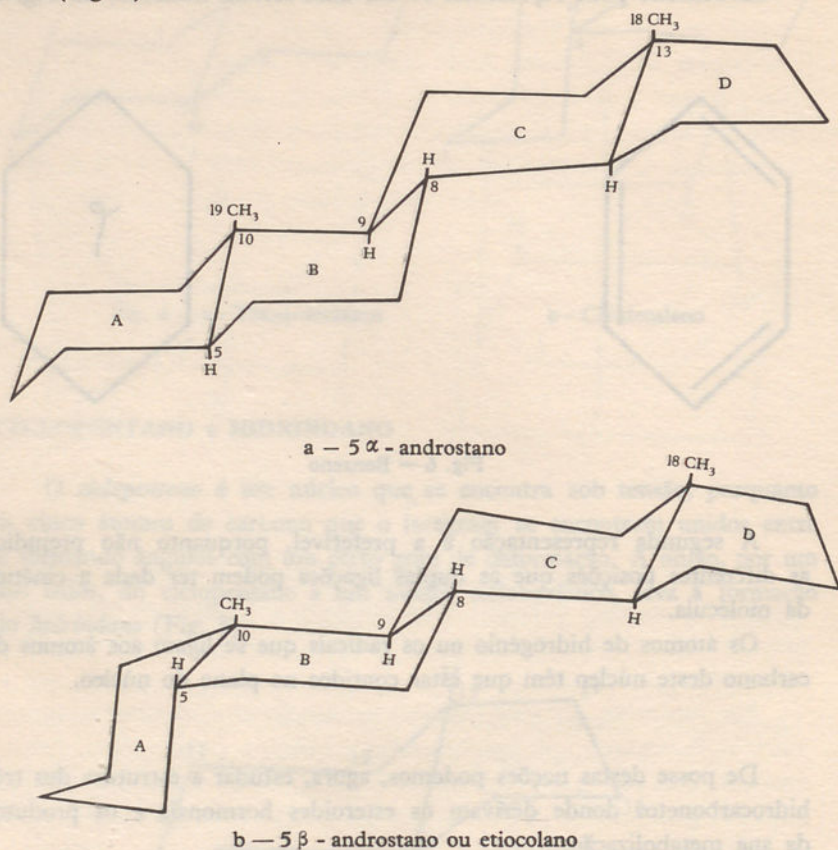


Fig. 7 — Androstano

## 2 — PREGNANO — estrutura e seus derivados

O *pregnano* é um hidrocarboneto com 21 átomos de carbono, formado por três ciclohexanos, um ciclopentano, dois radicais metilo e um radical

<sup>1</sup> As letras gregas  $\alpha$  e  $\beta$  indicam o tipo de isometria trans e cis.



etilo. É o andostrano com um radical etílico ligado ao carbono 17. Os dois carbonos deste radical são numerados 20 e 21.

Há dois isómeros:  $5\alpha$ -pregnano (A/B trans, B/C trans e C/D trans) e  $5\beta$ -pregnano (A/B cis, B/C trans e C/D trans), donde derivam as hormonas esteroides com 21 átomos de carbono.

### 3 — ESTRANO — estrutura e derivados

O estrano é um hidrocarboneto com 18 átomos de carbono. Resulta do gonano por fixação dum radical metilo ao carbono 13.

Os estrógenos que dele derivam têm o ciclo A aromático, com as correspondentes propriedades estudadas para o núcleo benzénico.

## II — Nomenclatura dos esteroides

Há nomes «oficiais» e comuns para designar os diferentes esteroides. As regras fundamentais da nomenclatura dos esteroides são as seguintes:

### A — Segundo o número de átomos de carbono

O número de átomos permite distinguir três grandes categorias de esteroides:

1 — Esteroides com 21 átomos de carbono — esteroides  $C_{21}$ , que derivam, como sabemos, do pregnano.

2 — Esteroides com 19 átomos de carbono — esteroides  $C_{19}$ .

3 — Esteroides com 18 átomos de carbono — esteroides  $C_{18}$ .

### B — Segundo a saturação do núcleo.

#### 1 — Núcleo saturado

O hidrocarboneto leva o sufixo «ano». Exemplos:  $5\alpha$ -pregnano,  $5\beta$ -pregnano,  $5\alpha$ -androstando,  $5\beta$ -estrano, etc.

#### 2 — Núcleo insaturado e aromático

O nome dos hidrocarbonetos insaturados e dos hidrocarbonetos aromáticos forma-se do hidrocarboneto saturado de que derivam:

a) Segundo o número de duplas ligações a desinência é «eno» (uma dupla ligação) Ex.: pregneno, androsteno, «dieno» (duas duplas ligações), «trieno» (três duplas ligações).



b) Para precisar a sede da dupla ligação, coloca-se o número do carbono donde parte essa dupla ligação, entre o radical do nome do hidrocarboneto saturado (estra, androsta, pregna) e o afixo «eno», «dieno» ou «trieno». Exemplos: pregna -5, 7 - dieno<sup>1</sup>; androsta - 4 - eno<sup>2</sup>.

Quando os dois carbonos entre os quais existe a dupla ligação não têm números sucessivos coloca-se entre parênteses o número do segundo carbono. Exemplo: estra - 1, 3, 5 (10) - trieno<sup>3</sup>.

Uma outra forma corrente e aconselhada de indicar as duplas ligações e a sua localização é com o símbolo  $\Delta$  (delta) seguido do número do primeiro dos dois átomos de carbono entre os quais existe a dupla ligação. Nos exemplos apontados temos:

$\Delta$  5,7 pregnadieno;  $\Delta$  4 androsteno;  $\Delta$  1, 3, 5 (10) estreno.

Este símbolo precede o nome do hidrocarboneto.

### C — Segundo os radicais

#### 1 — Presença dum radical oxidrilo (ou hidroxilo) — OH

Para designar este radical usa-se o prefixo «hidroxi» ou o sufixo «ol», que se junta ao nome do hidrocarboneto. Estes afixos são precedidos dos números dos carbonos a que os radicais estão ligados.

Consoante o número de grupos OH temos: «ol», «diol», «triol», «tetrol» e «hidroxi», «dihidroxi», «trihidroxi», «tetrahidroxi»<sup>4</sup>.

Se o radical está em posição cis leva a letra  $\beta$ , se em posição trans  $\alpha$ .

Exemplo:

3  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 20  $\alpha$ , 21 — tetrahidroxipregna -5 - eno

ou

pregna - 5 - eno 3  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 20  $\alpha$ , 21 - tetrol

ou ainda

$\Delta$  5 pregneno 3  $\beta$ , 17  $\alpha$ , 20  $\alpha$ , 21 - tetrol

<sup>1</sup> Significa: existência de duas duplas ligações — «dieno»; a sede dessas duplas ligações é entre os carbonos C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> e C<sub>6</sub> - C<sub>7</sub>.

<sup>2</sup> Significa: uma dupla ligação entre C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>.

<sup>3</sup> Significa: três duplas ligações — «trieno», entre os carbonos C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> e C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>.

<sup>4</sup> Na nomenclatura comum não oficial «hidroxi» designa a presença de um ou vários OH. A estereoisomeria dos hidroxilos é designada por «epi» (ex. dehidroepian-drosterona, cujo nome indica a presença dum radical OH sem precisar a sua posição).



## 2 — Presença dum radical cetona — CO

Usa-se o prefixo «oxo» ou o sufixo «ona». Consoante o número de radicais: «oxo», «dioxo», «trioxo» e «ona», «diona», «triona». As outras regras são as mesmas que referimos para o radical OH.

Exemplo:

androsta - 4 - eno 3, 11, 17 - triona

ou

3, 11, 17 — trioxo androsta - 4 - eno

Na nomenclatura não oficial o prefixo «ceto» indica a presença dum ou vários radicais CO; este prefixo tem tendência a ser abandonado e substituído por «oxo». Assim deve preferir-se 17-oxo-esteroides a 17-cetosteroides, 11-oxoandrosterona a 11-cetoandrosterona, etc.

## 3 — Presença dum radical aldeído

A função aldeído é designada pelo sufixo «al»<sup>1</sup>.

Porque em certos livros e revistas, ainda se vê a aplicação de algumas regras de nomenclatura antiga, chamamos, apenas a atenção para as seguintes:

«dihidro» — significa a fixação de dois hidrogénios, quer por saturação dum dupla ligação (dihidrocortisona em relação à cortisona), quer por redução dum função cetona em álcool.

«dehidro» — perda de dois hidrogénios.

«desoxi» — perda do oxigénio dum hidroxilo

«desoxo» — substituição do oxigénio dum grupo carbonilo por hidrogénio.

Como se sabe, além da nomenclatura química, muitos esteroides têm nomes comuns já consagrados pelo uso: cortisona, testosterona, progesterona, etc., e por vezes ainda se referem pela designação alfabética de Reichstein, de Kendall ou de Wintersteiner (assim o cortisol é o composto F de Kendall e o M de Reichstein; a cortisona é o composto E de Kendall; a desoxicorticosterona é o composto Q de Reichstein, etc.).

## III — Representação plana das fórmulas de estrutura dos esteroides

Por comodidade e maior simplicidade, na maior parte das vezes, os esteroides são representados pelas suas fórmulas planas.

<sup>1</sup> O radical  $\text{CH}_3\text{-COO}$  — é designado pelo prefixo «acetoxi» ou pelo sufixo «acetato».

Convencionaram-se as seguintes regras:

- Os dois grupos metilos são considerados como pontos de referência.
- As ligações  $C_{10} - C_{19}$  e  $C_{13} - C_{18}$  estão adiante do plano da fórmula e representam-se por um traço a cheio.
- Os átomos de hidrogénio e os grupos monovalentes são unidos ao esqueleto carbonado por um traço ponteadado quando o seu eixo de ligação é oposto à dos radicais metilos — posição  $\alpha$  e por um traço a cheio no caso contrário — posição  $\beta$ .
- Quando a orientação dum hidrogénio ou dum radical não é conhecida liga-se ao ciclo pelo sinal e  $\sim$  representa-se pela letra grega  $\zeta$  (ksi).

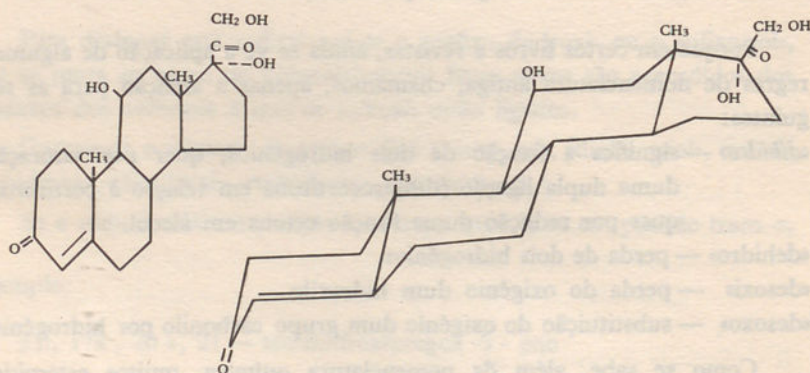


Fig. 8 — Cortisol -  $11\beta$ ,  $17\alpha$ ,  $21$  - trihidroxi - preña -  $4$  - eno -  $3$ ,  $20$  - diona ou preña -  $4$  - enó -  $11\beta$ ,  $17\alpha$ ,  $21$  - triol -  $3,20$  - diona.

NOTA: — Para um estudo mais completo dos problemas químicos dos esteroides devem consultar-se entre outros KLYNE, SHOPPEE e JAYLE, que seguimos neste capítulo (ver Bibliografia).



NOMENCLATURA DOS PRINCIPAIS ESTEROIDES

| Nomes comuns   | Nomenclatura internacional   |
|--|--|
| 17 - cetosteroides (17 - CS)<br>androstenediona<br>11 $\beta$ - OH - androstenediona<br>deidroepiandrosterona<br>(D. H. A.)  | 17 - oxo - esteroides<br>androsta - 4 - eno 3,17 - diona<br>androsta - 4 - eno 11 $\beta$ - ol 3,17 - diona<br>androsta - 5 - eno 3 $\beta$ - ol 17 - ona  |
| testosterona<br>adrenosterona<br>androsterona<br>etiocolanolona<br>epi - androsterona<br>androstano-diona<br>etiocolano-diona<br>11 - hidroxí - androsterona<br>11 - hidroxí - etiocolanolona<br>11 - ceto - androsterona<br>11 - ceto - etiocolanolona<br>cortisol (hidrocortisona) | androsta - 4 - eno 3 - ona 17 $\beta$ - ol<br>androsta - 4 - eno 3,11,17 - triona<br>5 $\alpha$ - androstano 3 $\alpha$ - ol 17 - ona<br>5 $\beta$ - androstano 3 $\alpha$ - ol 17 - ona<br>5 $\alpha$ - androstano 3 $\beta$ - ol 17 - ona<br>5 $\alpha$ - androstano 3,17 - diona<br>5 $\beta$ - androstano 3,17 - diona<br>5 $\alpha$ - androstano 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ - diol 17 - ona<br>5 $\beta$ - androstano 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ - diol 17 - ona<br>5 $\alpha$ - androstano 3 $\alpha$ - ol 11,17 - diona<br>5 $\beta$ - androstano 3 $\alpha$ - ol 11,17 - diona<br>pregna - 4 - eno 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21 - triol 3,20 -<br>- diona |
| corticosterona<br>aldosterona  | pregna - 4 - eno 11 $\beta$ , 21 - diol 3,20 - diona<br>pregna - 4 - eno 11 $\beta$ , 21 - diol 3,20 - diona<br>18 - al  |
| cortisona  | pregna - 4 - eno 17 $\alpha$ , 21 - diol 3, 11, 20 -<br>- triona   |
| desoxicorticosterona<br>(cortexona, D. O. C.)  | pregna - 4 - eno 21 - ol 3,20 - diona  |
| 17 - hidroxí - progesterona<br>11, 17 - dihidroxí - proges-<br>- terona  | pregna - 4 - eno 17 $\alpha$ - ol 3,20 - diona   |
| 17 - hidroxí - D. O. C.  | pregna - 4 - eno 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ - diol 3,20-diona<br>pregna - 4 - eno 17 $\alpha$ , 21 - diol 3,20 - diona   |
| 11 - dehidro - corticosterona<br>tetrahidrocortisol  | pregna - 4 - eno 21 - ol 3, 11, 20 - triona<br>5 $\beta$ - pregnano 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 21 - tetrol<br>20 - ona  |
| tetrahidrocortisona  | 5 $\beta$ - pregnano 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 21 - triol 11, 20 -<br>- diona   |



| Nomes comuns                    | Nomenclatura internacional   |
|---------------------------------|--|
| cortol                          | 5 $\beta$ - pregnano 3 $\alpha$ , 11 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ , 21 - pentol |
| cortolona                       | 5 $\beta$ - pregnano 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ , 21 - tetrol<br>11 - ona  |
| progesterona                    | pregna - 4 - eno 3, 20 - diona   |
| pregnandiol                     | 5 $\beta$ - pregnano 3 $\alpha$ , 20 $\alpha$ - diol                                   |
| pregnantriol                    | 5 $\beta$ - pregnano 3 $\alpha$ , 17 $\alpha$ , 20 $\alpha$ - triol                    |
| pregnenolona                    | pregna - 5 - eno 3 $\beta$ - ol 20 - ona   |
| estrona                         | estra - 1, 3, 5 (10) - trieno 3, - ol 17 - ona   |
| 17 $\beta$ - estradiol          | estra - 1, 3, 5 (10) - trieno 3, 17 $\beta$ - diona                                    |
| estriol                         | estra - 1, 3, 5 (10) - trieno 3, 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ - triol                      |
| 16 $\alpha$ - hidroxí - estrona | estra - 1, 3, 5 (10) - trieno 3, 16 $\alpha$ - diol<br>17 - ona                        |
| 16 - ceto - estradiol           | estra - 1, 3, 5 (10) - trieno 3, 17 $\beta$ - diol<br>16 - ona                         |
| 16 - epi - estriol              | estra - 1, 3, 5 (10) - trieno 3, 16 $\beta$ , 17 $\beta$ - triol                       |

## 2.º CAPÍTULO

### BIOSSÍNTESE DAS HORMONAS ESTEROIDES

A biogénese dos esteroides córticosuprarrenais põe uma série de problemas que não foram, ainda, completamente solucionados. A compreensão de numerosos mecanismos fisiopatológicos, a identificação de determinados síndromes, o suporte para certos diagnósticos e certas indicações terapêuticas só foram possíveis à medida que os conhecimentos da biossíntese e do metabolismo dos esteroides corticais foram progredindo.

Três questões fundamentais se levantam ao abordar-se tão importante problema:

- a) natureza química da secreção córticosuprarrenal.
- b) sucessão das diversas reacções que conduzem à formação das substâncias segregadas.
- c) mecanismo destas reacções.



As respostas se bem que, ainda, não completas já fornecem grandes elementos para a compreensão da hormonologia córticosuprarrenal.

### 1 — Esteroides isolados do córtex suprarrenal

Muitas dezenas de esteroides foram isolados dos extractos córticosuprarrenais de diversos animais e do homem. Contudo, nem todos correspondem a hormonas, isto é, a substâncias elaboradas pelas células do córtex suprarrenal e lançadas no sangue venoso córticosuprarrenal para, incorporadas na circulação geral, irem exercer as suas múltiplas funções nos diversos pontos do organismo. Muitos dos esteroides podem ser formados *post-mortem* ou durante as manipulações que levam ao seu isolamento. Outros não são senão passos dos processos bioquímicos que levam à formação das hormonas e outros, ainda, são produtos do catabolismo normal dessas mesmas hormonas.

Os estudos da composição do sangue venoso córticosuprarrenal e das glândulas obtidas a quando de suprarrenalectomias, têm contribuído para, passo a passo, se ter feito o inventário dos esteroides corticais.

Ao lado de esteroides que como o *cortisol* e a *corticosterona* se supõem serem de origem só córticosuprarrenal há outros, igualmente, que são característicos das gónadas tais como a *progesterona*, a *estrona*, a *testosterona*, etc. O córtex suprarrenal é capaz de elaborar e elabora, todos os tipos de esteroides hormonais.

Em 1955, SAMUELS já havia emitido o conceito da semelhança qualitativa de todas as glândulas produtoras de esteroides. Este conceito foi confirmado e também se verificou que as gónadas podiam elaborar esteroides que se supozeram, durante muito tempo, só de origem córticosuprarrenal, como por exemplo a *deidroepiandrosterona*.

Conhecem-se as vicissitudes da chamada «fracção amorfa» donde, em 1952, GRUNDY, SYMPSON e TAIT isolaram uma substância com grande actividade sobre o metabolismo hidroelectrolítico. Tratava-se da *aldosterona*, hormona caracterizada e sintetizada graças aos esforços de SYMPSON, TAIT, WETTSTEIN, NEHER, von EUW e REICHSTEIN.

WILKINS e LEWIS, em 1948, levantam a hipótese da existência duma hormona antagonista daquela, isto é um «factor excretor de sal» e que seria responsável pela perda excessiva de sal nos tipos de hiperplasia suprarrenal congénita, com síndrome de perda de sal. A existência deste factor, ainda, se rodeia de muitas dúvidas.



A *androsterona*, a *equilenina*, a *deidroepiandrosterona*, etc., têm sido isoladas do córtex. Quer em suprarrenais patológicas, quer nas normais o número de esteroides isolados é grande, não sendo todos, contudo, como já se disse, hormonas.

## 2 — Esteroides segregados pelo córtex suprarrenal

O *cortisol* ou *hidrocortisona* e a *corticosterona* são quantitativamente os esteroides mais importantes da secreção normal dum grande número de mamíferos incluindo o homem.

A quantidade de cortisol segregado, no adulto, anda à volta de 25 mg/dia; a secreção da *corticosterona* é um décimo da do cortisol — 2,5 mg/dia.

O cortisol e a *corticosterona* têm, quer sob o ponto de vista quantitativo, quer qualitativo uma actividade biológica idêntica. A razão da elaboração de duas substâncias tão semelhantes não é conhecida.

A *aldosterona* é produzida em muito menor quantidade: 200  $\mu$  g/dia.

A *progesterona*, normalmente, é segregada em quantidades muito pequenas.

Além destes esteroides em  $C_{21}$ , esteroides andrógenos são, igualmente, segregados, normalmente, pelo córtex suprarrenal:

*androstenodiona*  $\rightleftharpoons$  *testosterona*

11 $\beta$  - *hidroxi* - *androstenodiona*

*deidroepiandrosterona* ou D. H. A.

*androsterona*

Quantitativamente é a 11 $\beta$  - OH *androstenodiona* que predomina, mas a sua actividade androgénica é fraca. A D. H. A. tem uma actividade média. O mais activo é a *androsterona*. No entanto, a sua presença no sangue venoso adrenal só foi verificada uma vez e a sua identificação foi incompleta. Como veremos, ela é, sobretudo, já um produto de degradação.

DORFMAN, admite, que a *testosterona*, provavelmente, existe em concentrações baixas no tecido córticosuprarrenal normal. Fisiologicamente é possível que não seja segregada em quantidades significativas pelo córtex.

Os *estrógenos* elaboram-se, normalmente, no córtex suprarrenal, derivando dos andrógenos. Fisiologicamente a sua secreção é pequena, tal como se infere pelas pequenas quantidades de metabolitos doseados nas urinas de mulheres castradas.



Além destes, outros esteroides hormonais devem ser produzidos no córtex, mas a sua existência prevista sobretudo em certos estados patológicos, ainda não foi confirmada.

### 3 — *Biossíntese dos esteroides córticosuprarrenais*

O esquema da biossíntese das hormonas esteroides, hoje admitido, mas, ainda, incompleto tem por base o que pela primeira vez foi proposto por PINCUS e col..

As relações existentes entre o *colesterol* e as hormonas esteroides, inicialmente, apenas, suspeitadas, foram confirmadas por uma série notável de trabalhos e os passos gerais da corticoidogénese estão, ao que parece, definitivamente encontrados.

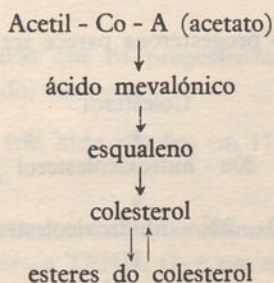
Um dos pontos mais discutidos situa-se no primeiro passo da linha biogénica: se sim ou não o *colesterol* constitui um intermediário obrigatório.

Argumentos em favor duma linha de síntese não envolvendo o *colesterol*, alicêrçaram-se, fundamentalmente, na comparação das actividades específicas do *colesterol* e dos corticosteroides formados em preparações adrenais quando se usa o acetato marcado pelo  $^{14}\text{C}$ , como precursor.

Entre outros, os trabalhos de HECHTER, em 1958, sugerem que há a possibilidade de transformação do acetato em corticosteroides não sendo envolvido o *colesterol*.

Os problemas da síntese do *colesterol* saiem, inteiramente, do campo do nosso trabalho <sup>1</sup>.

As fases essenciais da sua síntese são:



«A formação do esqualeno a partir do acetato foi provada por LANGDON e BLOCH, em 1953, que alimentaram ratos com esta substância marcada e isolaram aquele hidrocarboneto».

<sup>1</sup> Ver «Contribuição para o estudo do metabolismo do *colesterol*» RODRIGUES BRANCO, Dissertação de Doutoramento Académico, Coimbra, 1963.



«O acetato originará acetilcoenzima A e mercê da ligação tioéster que se contitui, haverá acumulação de energia» RODRIGUES BRANCO.

É por ciclização e arranjo do esqueleto que se origina o colesterol.

É interessante salientar que nos esquemas propostos da corticoidogénese os esteres de colesterol, praticamente, não são mencionados. Contudo tal como mostrou GRIFFITHS, em 1960, são os esteres mais do que o colesterol livre que desaparecem da glândula a quando da sua estimulação pela A. C. T. H.. Da mesma natureza são os trabalhos, de 1960, de GRANT realizados em glândulas removidas cirurgicamente em doentes portadores de cancro da mama. Em 1961, RILEY confirma estes resultados usando os métodos de cromatografia gazoza.

Vemos, deste modo que, da massa de trabalhos acumulados sobre o tema, o precursor dos esteroides tanto poderá ser o acetato, como o colesterol e relativamente a este põe-se o problema se se parte dos esteres se do colesterol livre.

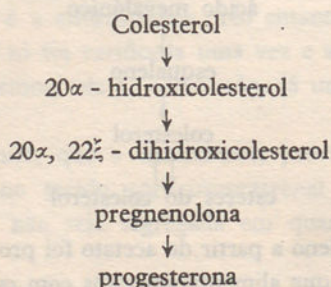
Por comodidade de exposição, vamos considerar, separadamente, a biossíntese dos  $C_{21}$  esteroides, dos  $C_{19}$  esteroides e dos estrógenos.

#### A - $C_{21}$ esteroides

As hormonas do córtex suprarrenal com 21 átomos de carbono são três: *cortisol*, *corticosterona* e *aldosterona*. Na sua formação há as seguintes fases:

##### 1 — Formação da progesterona

A fase colesterol  $\rightarrow$  progesterona parece ser comum a todos os esteroides:



A secção da cadeia lateral do colesterol origina, ao mesmo tempo, o ácido isocaproico o que indica que esta rotura se opera entre os carbonos 20 e 22, depois duma hidroxilação prévia deste. O sistema enzimático



envolvido neste processo — *cholesterol desmolase*, aparece assim, como um sistema complexo compreendendo uma ou duas *oxigenases* e uma *hidroxilase*. Este sistema enzimático fica situado nas mitocôndrias das células do córtex suprarrenal. Os cofactores são TPNH, O<sub>2</sub> e ATP e DPN.

A A. C. T. H., participa nesta primeira fase da corticoidogénese, segundo um mecanismo que veremos adiante.

Há possibilidades de uma outra via, acessória, com ponto de partida no acetato. Esta via é independente da acção da A. C. T. H.. Nos animais hipofisectomizados há produção de corticoides apesar da ausência de A. C. T. H.. A utilização de material marcado com <sup>14</sup>C legitima, igualmente, esta via.

A transformação pregnenolona — progesterona é o resultado duma dupla acção enzimática: desidrogenação do hidroxilo fixado em C<sub>3</sub> e deslocação da dupla ligação C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> para C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>. O primeiro enzima chama-se *3β - desidrogenase*, *3β - ol - desidrogenase* ou *3 - hidroxil - este-roide deidrogenase* e foi posto em evidência no citoplasma das células córticosuprarrenais, em 1951, por SAMUELS e Col..

O sistema enzimático que desloca a dupla ligação é o  $\Delta 4 - 3$  *cetoi-somerase*. É um enzima citoplasmático não sendo os seus cofactores, ainda, conhecidos.

## 2 — Hidroxilação da progesterona

### CORTISOL

As reacções enzimáticas que da progesterona conduzem ao cortisol têm sido objecto de estudos intensos.

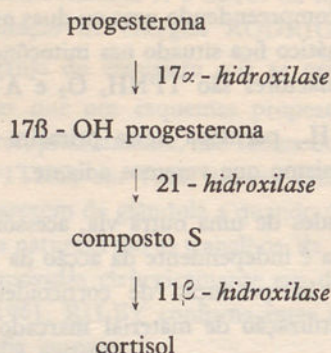
Há uma sucessão de três hidroxilações em 17 $\alpha$ , 21 e 11 $\beta$  sob a acção de hidroxilases específicas.

A 17 $\alpha$  - *hidroxilase*, presente nos microssomas e, em parte, no citoplasma, tendo por cofactores o TPNH, O<sub>2</sub> e um metal bivalente, converte a progesterona em 17 $\alpha$  - *hidroxiprogestero*na. Esta é transformada em 17 $\alpha$  - *hidroxil - 11 - desoxicorticosterona* ou *composto S* pela 21 - *hidroxilase*, enzima com localização e cofactores idênticos ao 17 $\alpha$  - *hidroxilase*.

Por último dá-se a 11 $\beta$  - *hidroxilação*, sob a acção do 11 $\beta$  - *hidroxilase*, enzima presente nas mitocôndrias e tendo as mesmas cofactores dos outros enzimas, originando-se desta forma o *cortisol* ou *hidrocortisona*.

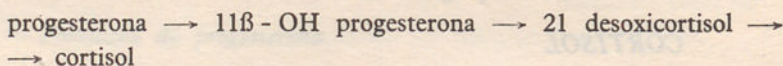


Temos portanto:



Um problema interessante e que não recebeu, ainda, resposta conveniente é o da sucessão das hidroxilações que se admite sucederem-se sempre pela mesma ordem. Nesta ordem de ideias a hidroxilação em  $C_{11}$  impede uma subsequente hidroxilação em  $C_{17}$  e  $C_{21}$  e uma vez que a 21-hidroxilação teve lugar, a 17 $\alpha$ -hidroxilase já não poderia actuar. Assim está provado por ex. que a 11-desoxicorticosterona (composto 21-hidroxi), não pode sofrer uma hidroxilação no  $C_{17}$ . Admite-se, por isso, que a sucessão das hidroxilações seria sempre  $C_{17} \rightarrow C_{21} \rightarrow C_{11}$ .

No entanto, trabalhos de BROWNIE e col., em 1954, e depois de EICHHORN e HECHTER, em 1958, mostram factos diferentes. Assim obtiveram o cortisol segundo a via:



A sucessão das hidroxilações é, nesta via,  $C_{11} \rightarrow C_{17} \rightarrow C_{21}$ . Os mesmos autores admitem que esta via é demasiado lenta e que não deve ter lugar senão em condições patológicas.

Um outro problema relacionado com as hidroxilações dos esteroides diz respeito à especificidade do substrato. A 11 $\beta$ -hidroxilação que se dá na progesterona, na 11-desoxicorticosterona e na 17 $\alpha$ -OH corticosterona implica enzimas diferentes?

BRODE, do grupo de GRANT, obteve resultados que provariam a existência duma *progesterona* 11 $\beta$ -hidroxilase, na zona glomerular, diferente da 11-desoxicorticosterona 11 $\beta$ -hidroxilase presente em todas as zonas córticosuprarrenais. Parece que o comportamento dos dois enzimas é diferente perante a metopirona ou SU 4885, substância inibidora da 11 $\beta$ -hidroxilação. O problema está, portanto, ainda em aberto.



## CORTICOSTERONA

A via biogenética que leva à formação de *corticosterona* inicia-se, igualmente, na progesterona e compreende as fases seguintes:

- a) uma 21 - hidroxilação originando a 11 - desoxicorticosterona, cortexona ou D. O. C.
- b) uma 11 $\beta$  - hidroxilação com formação da corticosterona.

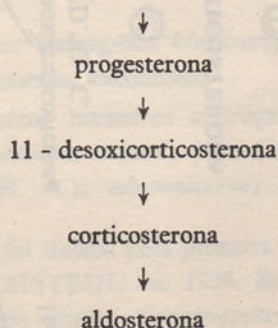
A via completa é:

acetato  $\rightarrow$  colesterol  $\rightarrow$  pregnenolona  $\rightarrow$  progesterona  $\rightarrow$  D. O. C.  
 $\rightarrow$  corticosterona.

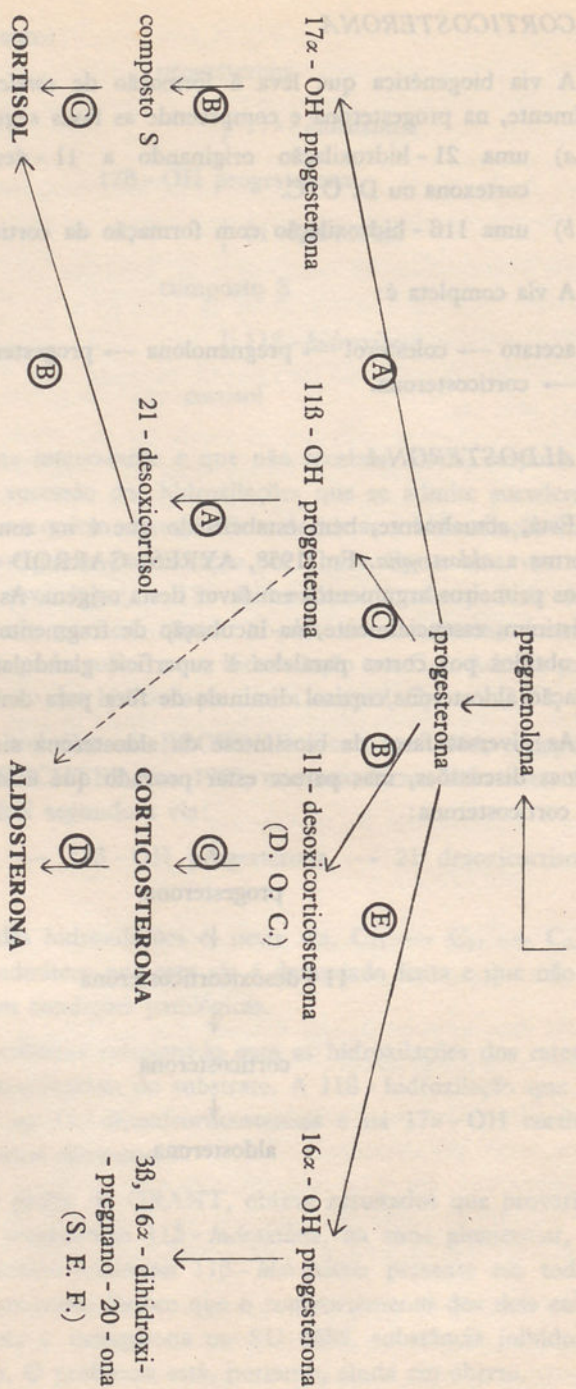
## ALDOSTERONA

Está, actualmente, bem estabelecido que é na zona glomerular que se forma a *aldosterona*. Em 1958, AYRES, GARROD e TAIT apresentam os primeiros argumentos em favor desta origem. As suas experiências consistiram, essencialmente, na incubação de fragmentos córticosuprarrenais obtidos por cortes paralelos à superfície glandular, mostrando que a relação aldosterona/cortisol diminuía de fora para dentro.

As diversas fases da biossíntese da aldosterona ainda se prestam a algumas discussões, mas parece estar provado que a via principal passa pela corticosterona:



acetato → colesterol → 20α - OH colesterol → 20α, 22 dihidroxicolesterol



- A - 17α - hidroxilase
- B - 21 - hidroxilase
- C - 11β - hidroxilase
- D - aldeidase
- E - 16α - hidroxilase

Biossíntese dos corticoides

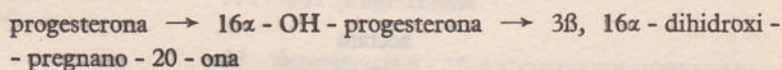


Uma outra via e fazendo excepção à sucessão dita normal das hidroxilações envolve a formação de  $11\beta$  - hidroxiprogesteroa que por  $21$  - hidroxilação origina a aldosterona<sup>1</sup>.

O sistema enzimático envolvido na passagem a aldosterona e portanto, com a inclusão da função aldeído em  $C_{18}$  não é bem conhecido. Recebe o nome de *aldeidase*.

\*  
\*       \*  
\*

NEHER e WETTSTEIN conseguiram isolar uma substância que, administrada aos animais, provoca eliminação de grande quantidade de sódio — «sodium excreting factor ou S. E. F.». Quimicamente este «factor de excreção do sódio», é o  $3\beta$ ,  $16\alpha$  - dihidroxi - allopregnano -  $20$  - ona. Este factor é, ainda, rodeado de muitas incertezas e tem-se proposto a seguinte via biogénica que o originaria:



O conjunto das vias da corticoidogénese das hormonas metabólicas está representado no esquema anexo.

#### B - $C_{19}$ esteroides

A biossíntese dos andrógenos córticosuprarrenais é complexa, mas tem sido, progressivamente, encontrada.

Consideram-se como hormonas andrógenas do córtex os seguintes esteroides em  $C_{19}$ : *androstenediona*;  $11\beta$  - OH *androstenediona*; *deidroepiandrosterona* (D. H. A.); *adrenosterona*; *androsterona* e *testosterona*.

A *adrenosterona* foi isolada pela primeira vez dos extractos córticosuprarrenais por REICHSTEIN, em 1936. Em 1955, HECHTER e col. isolaram-na no sangue venoso córticosuprarrenal, tendo feiro, contudo, uma identificação incompleta. É um esteroide menor que está em equilíbrio com a  $11\beta$  - hidroxiprogesteroa.

---

<sup>1</sup> O grupo  $11\beta$  - OH reage com o grupo  $18$  - OXO dando um ciclo hemiacetal -  $11$  -  $18$ . Há, possivelmente, equilíbrio entre a forma aberta e a forma cíclica da aldosterona.

A *androsterona* foi só uma vez isolada do sangue venoso córticosuprarrenal, em 1956, por BUSH e col., mas a sua identificação foi incompleta.

A *testosterona* foi isolada, pela primeira vez, em 1956, dum tumor do córtex por DORFMAN e col.. Admite-se hoje que ela é, também, um andrógeno da suprarrenal.

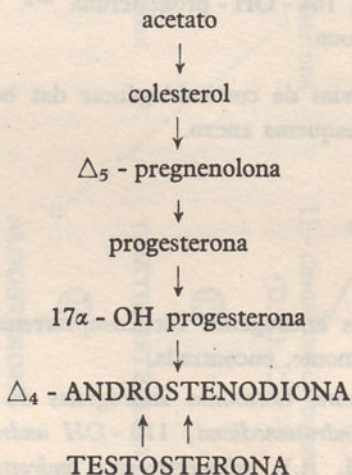
Os andrógenos hormonais do córtex suprarrenal são:

androstenodiona  $\rightleftharpoons$  testosterona  
11 $\beta$  - hidroxí-androstenodiona  
deidroepiandrosterona (D. H. A.)

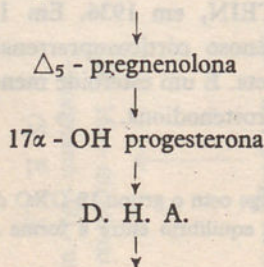
Consideram-se quatro vias biogénéticas possíveis.

Esquemáticamente temos:

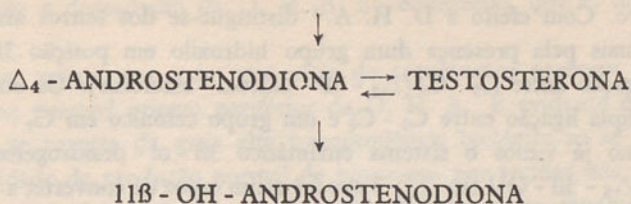
a) Via comum às gonadas e quantitativamente a mais importante:



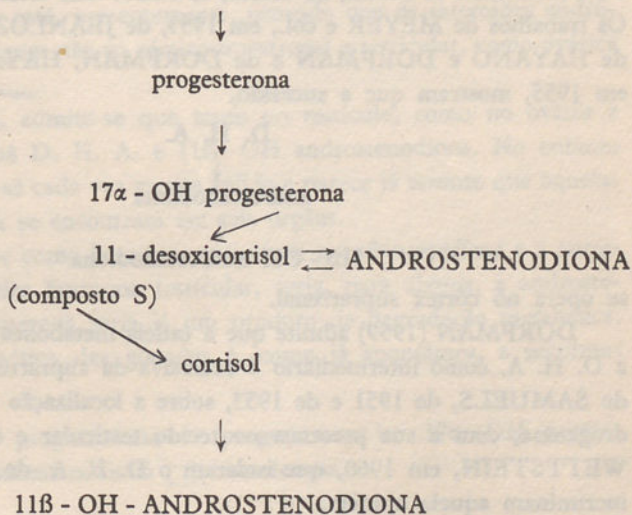
b) A segunda via compreende:







c) A terceira via faz-se por intermédio dos corticoides:



d) A quarta via admite a formação da D. H. D. directamente do colesterol. Existiam algumas dúvidas sobre esta possibilidade, mas os trabalhos de BURSTEIN e DORFMAN, de 1962, cofirmaram esta via biogénica, em que não há intermediários com 21 átomos de carbono.

Os processos enzimáticos envolvidos na síntese dos andrógenos são idênticos e levantam, ainda as mesmas incógnitas que os considerados a propósito da corticoidogénese dos C<sub>21</sub> esteroides.

A análise das diversas vias biossintéticas dos andrógenos, mostra não só a sua complexidade, como, igualmente, põe em relevo que devemos considerar separadamente a biogénese da D. H. A. por um lado e a dos  $\Delta_4$ -3 cetosteroides (androstenediona<sup>1</sup> e 11 $\beta$ -OH androstenediona<sup>2</sup>)

<sup>1</sup>  $\Delta_4$  - androsteno 3,17 - diona.

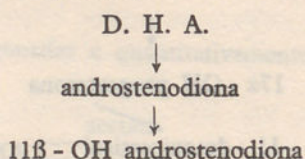
<sup>2</sup>  $\Delta_4$  - androsteno 11 $\beta$  - ol 3,17 - diona.



por outro. Com efeito a D. H. A.<sup>1</sup> distingue-se dos outros andrógenos suprarrenais pela presença dum grupo hidroxilo em posição 3 $\beta$  e uma dupla ligação entre C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> ( $\Delta_5$  - 3 $\beta$  - hidroxi - esteroide). Os outros dois têm a dupla ligação entre C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> e um grupo cetónico em C<sub>3</sub>.

Como já vimos o sistema enzimático 3 $\beta$  - ol - desidrogenase oxida o grupo  $\Delta_5$  - 3 $\beta$  - OH em  $\Delta_4$  - 3 oxo e é assim capaz de converter a D. H. A. em androstenodiona e isto de forma irreversível.

Deste modo, uma vez formada a deidroepiandrosterona, segundo a via *b* facilmente se obtém, no córtex, os outros dois esteroides andrógenos. Os trabalhos de MEYER e col., em 1953, de JEANLOZ e col., em 1953, de HAYANO e DORFMAN e de DORFMAN, HAYANO e MEYER, em 1955, mostram que a sucessão,



se opera no córtex suprarrenal.

DORFMAN (1959) admite que a cadeia metabólica que compreende a D. H. A. como intermediário é exclusiva da suprarrenal. Os trabalhos de SAMUELS, de 1951 e de 1953, sobre a localização da 3 $\beta$  - OH desidrogenase, com a sua presença no tecido testicular e os de NEHER e WETTSTEIN, em 1960, que isolaram o D. H. A. do testículo bovino incriminam aquela opinião.

Um problema palpitante é o da *origem periférica* da D. H. A., isto é a possibilidade de formação da deidroepiandrosterona em tecidos diferentes do córtex suprarrenal.

As investigações de LIEBERMAN e TEICH, em 1953, consideram a possibilidade da sua formação a partir dum precursor que seria a 17 - OH - pregnenolona.

OERTEL e EIK-NES (1958-1959) constataram a transformação da  $\Delta_5$  - pregnenolona e da 17 - OH pregnenolona em D. H. A. nos tecidos da pata dum cão em experiências de perfusão. Num cão privado de testículos, suprarrenais e de fígado, mostram que a pregnenolona marcada pelo <sup>3</sup>H dá origem a D. H. A. marcada.

GUINET e col., em 1961, num caso de córticosuprarrenaloma mostra que as quantidades de D. H. A. encontradas no sangue venoso suprarrenal não estão em relação com a D. H. A. urinária e sobretudo se se leva em

<sup>1</sup>  $\Delta_5$  - androsteno 3 $\beta$  - ol 17 - ona.



consideração a degradação da D. H. A. no organismo, que é, de facto, elevada.

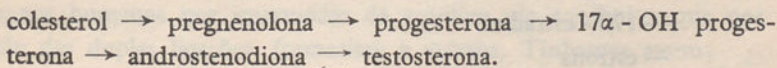
Vemos, assim, que toda uma série de argumentos parecem ser em favor duma possível origem periférica da D. H. A.. É evidente que este problema se reveste da mais alta transcendência biológica ao se encarar a possibilidade de produção normal de hormonas por tecidos *não especializados* na sua elaboração. A confirmação absoluta deste fenómeno em relação à D. H. A. e depois a outras hormonas implicaria uma profunda revisão de toda a Endocrinologia<sup>1</sup>.

Como se sabe está, presentemente, provado que os esteroides andrógenos têm uma origem não só córticosuprarrenal e testicular, como ovárica e placentar.

Em princípio, admite-se que tanto no testículo, como no ovário e na placenta não há D. H. A. e 11 $\beta$ -OH androstenodiona. No entanto esta noção afigura-se cada vez menos válida e parece já assente que aquelas hormonas também se encontram em tais órgãos.

Consideram-se como *hormonas testiculares* a *androstenodiona* e a *testosterona*. A verdadeira hormona testicular, seria, para alguns, a androstenodiona e a testosterona seria já um produto de degradação metabólica.

A via biogenética das gónadas é, como já apontámos, a seguinte:



Esta via metabólica foi traçada no testículo com base em numerosos trabalhos. Devemos destacar os nomes de BRADY, SAVARD e col., SLAUNWHITE, LYNN, LUCAS, etc.

Os clínicos e os biólogos precederam os bioquímicos no estabelecimento duma função fisiológica ou patológica androgénica dos ovários. A doença de STEIN-LEVENTHAL constitui, hoje, uma entidade fisiopatológica e clínica clássica que documenta tais funções. No mesmo sentido estão todos os hirsutismos de origem ovárica.

PONSE, em 1955, reproduziu, na cobaia, uma hipertecose virilizante pela administração prolongada de gonadotrofina coriónica. Nas urinas destes animais, suprarrenalectomizados e hipofisectomizados, encontrou

<sup>1</sup> A produção de hormonas ou hormonas-«like» verifica-se em muitos tumores de localizações diversas.



como metabólito principal um 17 - cetosteróide que se provou ser a etiolanolona.

A incubação de progesterona marcada com  $^{14}\text{C}$  em presença de fragmentos de ovário humano permite identificar a 17 - OH progesterona e a androstenodiona, tal como os trabalhos de KASE, FORCHIELLI, DORFMAN e outros provaram.

Numerosas experiências se inscrevem nesta mesma linha provando a função androgénica do ovário. Os trabalhos de JAYLE e da sua Escola têm sido notabilíssimos e de importância decisiva.

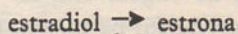
### C - C<sub>18</sub> esteróides

Como já tivemos oportunidade de ver todos os *estrógenos* naturais derivam do estrano. Na espécie humana têm sob o ponto de vista estrutural como características comuns um núcleo aromático e um grupo hidroxilo em C<sub>3</sub>, o que lhe confere uma função fenólica. Daqui resulta a denominação de *fenolesteroídes* pela qual são, igualmente, conhecidos.

São essencialmente, os seguintes:

- 17 $\beta$  - estradiol
- estrona
- 16 - ceto - estradiol
- estriol
- 16 $\alpha$  - hidroxí-estrona
- 16 - epi - estriol

A 17 $\beta$  - estradiol, a mais activa das hormonas estrógenas naturais, possui em posição 17 $\beta$  um OH que se oxida muito facilmente nos tecidos e mesmo na sangue originando a estrona. Esta reacção é reversível mas tal como FISHMANN e col. mostraram opera-se muito mais facilmente no sentido da oxidação, isto é:



É a partir da estrona que se vão formar os catabólitos o mais importante dos quais é o estriol.

Vemos, assim, que o problema da biogénese dos estrógenos diz respeito às diferentes vias metabólicas que levam à formação do estradiol ou estrona.



Noutras espécies têm sido identificados outros estrógenos, nomeadamente a *equilina* e a *equilinina*. Este último foi identificado num cancro feminizante córticosuprarrenal.

Na espécie humana os estrógenos formam-se no ovário, na placenta, no testículo e no córtex suprarrenal. Provas directas e indirectas passadas em revista, entre outros por ENGEL e SHORT estabelecem, iniludivelmente a sua origem testicular e suprarrenal.

Na expressão de BAULIEU os estrógenos são «filhos» dos andrógenos. A hipótese formulada, em 1939, por NATHANSON e TOWNE da conversão dos andrógenos em estrógenos só nos últimos 10 anos foi plenamente confirmada.

Em 1955, HEARD, JELLINCK e O'DONNELL administrando testosterona marcada numa mulher grávida obtiveram estrona radioactiva nas urinas. Era a primeira prova *in vivo* da filiação estrogénica nos andrógenos.

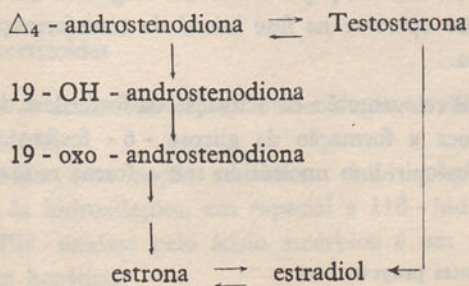
Os trabalhos de MEYER, em 1955, com ovários, tanto animais como humanos; de BAGGETT e DORFMAN, em 1956, com testículos; de RYAN, em 1958, com placenta e de MEYER com suprarrenais confirmam aquele trabalho.

A primeira via metabólica dos estrógenos foi proposta, em 1956 por DORFMAN. Este autor sugeria que o acetato era o precursor dos estrógenos humanos por intermédio da equilina, da equilinina que por redução das duplas ligações, formariam a estrona. Tínhamos assim:



No entanto, embora esta via, não possa ser completamente eliminada, os resultados de experiências mais modernas, mostram a não necessidade de admitir-se uma via que não passa pelo colesterol. WERBIN e col., em 1957, demonstraram que o colesterol se converte em estrona.

Propõe-se, como filiação biogénica mais provável a seguinte:





A conversão da 19 - oxo - androstenodiona em estrona não está, ainda, esclarecida.

Outra via, pouco importante, leva à formação de 17 $\beta$  - estradiol através de testosterona, sem se formar estrona, como mostrou, LEMGRUBER, em 1963.

#### *D — Progestagénios*<sup>1</sup>

Em 1938, BEAL e REICHSTEIN isolaram pela primeira vez *progesterona* dos extractos das glândulas suprarrenais do boi. Temos visto o papel relevantíssimo que a progesterona tem, como intermediário, na génese das hormonas esteroides. Contudo, uma parte da progesterona elaborada no córtex suprarrenal é lançada no sangue venoso adrenal, para ir exercer as suas acções progestativas.

Foi BALFOUR e col., em 1957, que pela primeira vez demonstrou por experiências directas que a progesterona é segregada no córtex suprarrenal. No sangue venoso suprarrenal de diversos animais encontraram uma cifra compreendida entre 3 e 47  $\mu\text{g}/100$ . Posteriormente foi detectada na espécie humana. SHORT, entre outros, encontrou as seguintes cifras, ainda, no sangue venoso suprarrenal, de mulheres submetidas à acção de A. C. T. H.: 5 e 6  $\mu\text{g}/100$ .

#### *E — Papel da A. C. T. H. e do ácido ascórbico na corticoidogénese*

Está provado que sob a acção da A. C. T. H. o peso do córtex suprarrenal se torna maior e há um aumento do número de células. Ao mesmo tempo as concentrações do glicogénio, de colesterol, sobretudo esterificado e do ácido ascórbico, diminuem de forma significativa.

A A. C. T. H. tem um papel directo na biogénese dos corticosteroides. A sua intervenção opera-se na fase inicial da transformação do colesterol em pregnenolona.

A acção mais relevante é a da activação da fosforilase do córtex suprarrenal que provoca a formação da glicose - 6 - fosfato, indispensável à aparição de trifosfopiridino nucleótido sob a forma reduzida. Mais atrás,

---

<sup>1</sup> Ou hormonas progestativas.

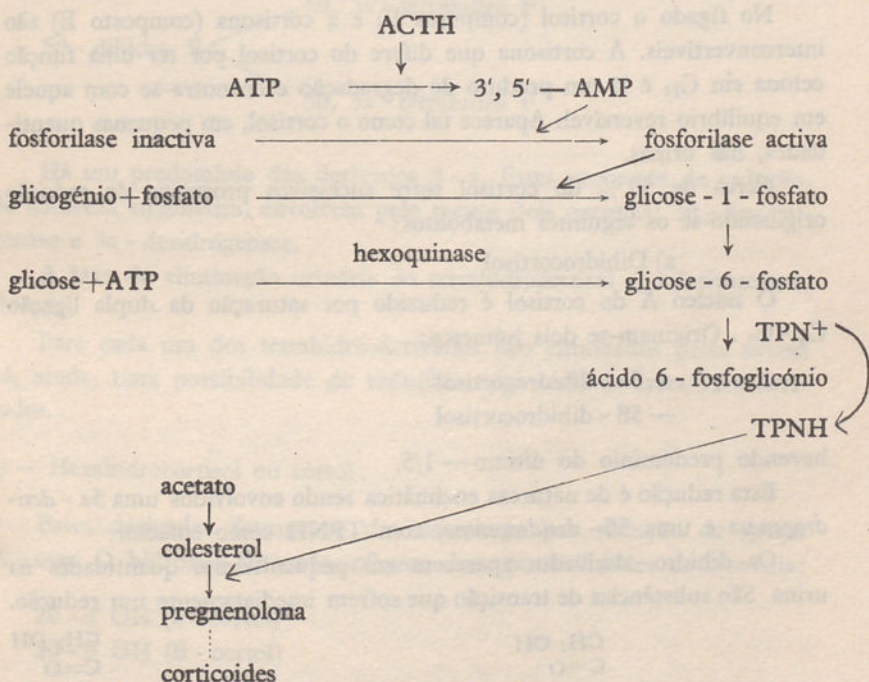


vimos o papel deste cofactor na formação de derivados hidroxilados do colesterol, como fonte de energia.

A A. C. T. H. favorece, igualmente, a penetração da glicose dentro das células córticosuprarrenais, aumenta a concentração celular de adenosina 3', 5' monofosfato (AMP) e ajuda, ainda, a penetração do colesterol através da superfície das mitocôndrias, para que contacte com a desmolase que elas contêm.

A A. C. T. H. activaria também a 11 $\beta$  - hidroxilase.

Para se explicar que a A. C. T. H. não determine um aumento proporcional dos diferentes corticosteroides, quando se submete o córtex à sua estimulação admite-se que os enzimas que actuam nas fases posteriores da corticoidogénese, são rapidamente saturados e não podem responder a uma solicitação mais marcada dos precursores.



As funções do ácido ascórbico na corticoidogénese são quase desconhecidas na totalidade.

Atribui-se-lhe uma acção activadora dos transportadores iónicos indispensáveis às hidroxilações, em especial a 11 $\beta$  - hidroxilação. A activação da DNPH - oxidase pelo ácido ascórbico é um mecanismo geral, designadamente hepático.

### 3.º CAPÍTULO

#### METABOLISMO DOS ESTEROIDES

##### I

As hormonas esteroides elaboradas pelo córtex suprarrenal são transportadas pelo sangue até aos tecidos. Ulteriormente são libertadas e metabolizadas pelo fígado. Os metabolitos produzidos e parte das hormonas inalteradas, são eliminados, na sua maior parte, pelas urinas.

Vamos considerar, em separado, o metabolismo de cada hormona.

#### A — C<sub>21</sub> ESTEROIDES

##### 1 — CORTISOL

No fígado o cortisol (composto F) e a cortisona (composto E) são interconvertíveis. A cortisona que difere do cortisol por ter uma função cetona em C<sub>11</sub> é já um produto de degradação e encontra-se com aquele em equilíbrio reversível. Aparece tal como o cortisol, em pequenas quantidades, nas urinas.

Cerca de 50 % do cortisol sofre sucessivos processos de redução originando-se os seguintes metabolitos:

##### a) Dihidrocortisol

O núcleo A do cortisol é reduzido por saturação da dupla ligação C<sub>4</sub> - C<sub>5</sub>. Originam-se dois isómeros:

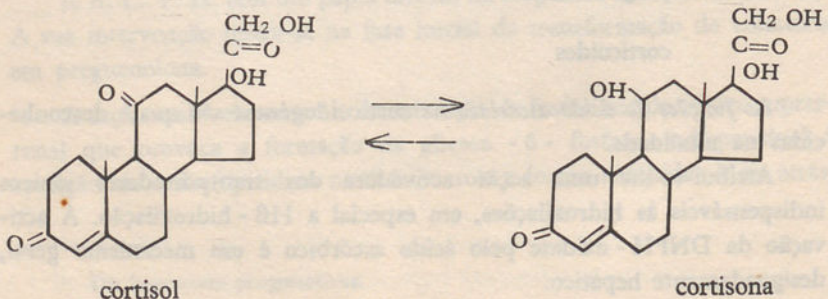
— 5 $\alpha$  - dihidrocortisol

— 5 $\beta$  - dihidrocortisol

havendo predomínio do último — 1/5.

Esta redução é de natureza enzimática sendo envolvidos uma 5 $\alpha$  - *desidrogenase* e uma 5 $\beta$  - *desidrogenase*, com TPNH como cofactor.

Os dihidro - derivados aparecem em pequeníssimas quantidades na urina. São substâncias de transição que sofrem imediatamente uma redução.





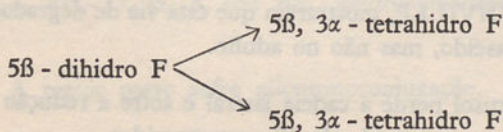
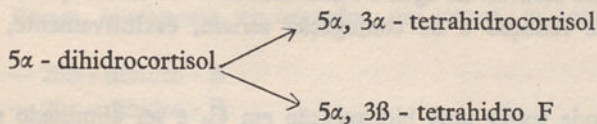
### b) Tetrahydrocortisol

Por redução do radical cetona em  $C_3$  cada um dos dihidro-derivados origina dois isómeros tetrahydro:

$5\alpha$  - dihidro F dá um  $3-\alpha$  e um  $3-\beta$

$5\beta$  - dihidro F dá um  $3-\alpha$  e um  $3-\beta$

ou seja:



Há um predomínio dos derivados  $3-\alpha$ . Estes processos de redução, de natureza enzimática, envolvem pelo menos dois enzimas:  $3\beta$  - desidrogenase e  $3\alpha$  - desidrogenase.

A taxa de eliminação urinária do tetrahydrocortisol é, relativamente, elevada.

Para cada um dos tetrahydro-derivados não eliminados pelas urinas há, ainda, uma possibilidade de redução, originando os hexahydro-derivados.

### c) — Hexahydrocortisol ou cortol

Estes derivados formam-se dos anteriores por redução do grupo 20 - oxo. O hidroxilo formado, oferece duas possibilidades de isomeria:

20 -  $\alpha$  OH ( $\alpha$  - cortol)

20 -  $\beta$  OH ( $\beta$  - cortol)

A *cortisona* sofre processos de redução idênticos e assim se originam:

— dihydrocortisona (com isomeria  $5-\alpha$  e  $5-\beta$ ).

— tetrahydrocortisona (com isomeria  $3-\alpha$  e  $3-\beta$ ).

— hexahydrocortisona

ou cortolona (com isomeria 20 -  $\alpha$  e 20 -  $\beta$ ).

Existe uma via metabólica secundária de metabolismo reductor que opera a redução do cortisol e da cortisona pela outra extremidade da molécula originando:

20 $\beta$  - dihidrocortisol (composto E de REICHSTEIN)

20 $\beta$  - dihidrocortisona (composto U de REICHSTEIN)

Todos estes metabolitos estão conjugados com o ácido glicurónico o que os torna mais solúveis na água e assim facilita a sua eliminação renal. Os fenómenos de redução e de conjugação seriam, exclusivamente, de sede hepática.

O cortisol pode sofrer uma hidroxilação em C<sub>6</sub> e ser eliminado sob forma não conjugada como 6 $\beta$  - hidroxicortisol. Em 1960, ULSTROM, COLLE, BURLEY e GUNVILLE, mostraram que esta via de degradação é importante no recém-nascido, mas não no adulto.

Cerca de 5 % do cortisol perde a cadeia lateral e sofre a redução no núcleo A, metabolizando-se no sentido de 17 - cetosteroides.

Produzem-se principalmente:

— 11 $\beta$  - OH etiolanolona

— 11 - oxo etiolanolona

e em menor quantidade

— 11 $\beta$  - OH androsterona

— 11 - oxo androsterona

O mecanismo desta metabolização no sentido de 17 - cetosteroides oxigenados em C<sub>11</sub> não é bem conhecido.

Os outros processos do metabolismo da hidrocortisona não são conhecidos. Admite-se que se originem metabolitos de constituição química não esteroide e que esses processos metabólicos tenham lugar nos tecidos periféricos, sobretudo, no tecido conjuntivo.

Desta forma os conhecimentos que se têm do catabolismo do cortisol incidem em pouco mais da sua metade. O resto é desconhecido.

## 2 — CORTICOSTERONA

A corticosterona (composto B) encontra-se em equilíbrio reversível com o seu derivado hidrogenado em C<sub>11</sub> a 11 - *dehidrocorticosterona* (composto A).



A corticosterona tem um metabolismo que se decalca no do cortisol. Há sucessivos processos de redução, igualmente, de sede hepática.

Os metabolismos mais importantes são:

- tetrahidrocorticosterona
- allotetrahidrocorticosterona
- tetrahidro - A

Foram, igualmente, encontrados, nas urinas, os seguintes:

- 20 $\beta$  - dihidro - B
- 20 $\alpha$  - dihidro - B
- allotetrahidro - A
- 20 $\beta$  - D. H. A. (ou 20 $\beta$  - deidroepiandrosterona)

A maior parte sofre glicuronoconjugação.

### 3 — ALDOSTERONA

O metabolismo da aldosterona não é bem conhecido e está, ainda, cheio de incógnitas.

Uma pequena fracção da hormona é eliminada sem modificações. Cerca de 6 % é conjugada de forma tal que passa à sua forma livre por hidrólise a pH 1.

O único metabolito urinário até agora identificado é a 18 - OH 11 - dehidro-tetrahidro-aldosterona. Portanto, um derivado de redução. É provável que os processos de redução que se operam nas outras hormonas, do mesmo modo, se dêem na aldosterona. «D'autres métabolites réduits et glucuroconjugués ont été repérés après administration d'aldostérone marquée, mais ils ne sont pas définis chimiquement ni mesurables à l'heure actuelle» JAYLE.

### 4 — COMPOSTO S e DESOXICORTICOSTERONA

Em condições fisiológicas o composto S é segregado em quantidades ínfimas (<0,5 mg/24 h.). Em condições patológicas os seus níveis sanguíneos podem aumentar de forma considerável.

A D. O. C. ou desoxicorticosterona não foi, ainda, isolada do sangue ou urinas na espécie humana. Parece ser só produzida em circunstâncias patológicas, como prova o isolamento dos seus metabolitos na forma hipertensiva da hiperplasia suprarrenal congénita.

O seu metabolismo é comparável ao das hormonas precedentes.

Originam-se, fundamentalmente, tetrahydro-derivados:

- tetrahydro - S
- tetrahydro - D. O. C.

A D. O. C. origina, também, pequenas quantidades de *pregnandiol*.

## 5 — PROGESTERONA

Após a administração de  $4^{14}\text{C}$  ou de  $16^3\text{H}$  - progesterona, à mulher grávida, a radioactividade distribui-se, igualmente, pelas urinas e fezes. Ao fim de 24 horas encontram-se nas urinas 40 % da radioactividade da  $4^{14}\text{C}$  - progesterona administrada e 15 % está sob a forma de *pregnandiol*.

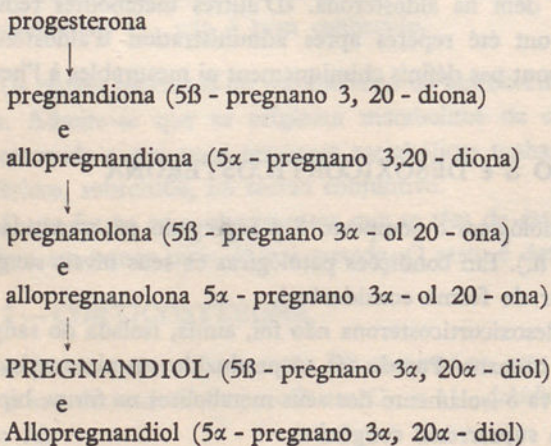
Encontra-se uma quantidade importante de  $^{14}\text{CO}_2$  na respiração (18-19 % em 31 horas) após administração de  $21^{14}\text{C}$  - progesterona. Isto prova que a cadeia lateral da progesterona é separada durante o seu metabolismo.

O metabolismo da progesterona é muito rápido. Cerca de 30 % é armazenada no tecido adiposo. Os metabolitos eliminam-se pelas urinas, fezes e vias respiratórias.

Vemos, assim, que é um metabolismo complexo e diferente em muitos aspectos do dos outros esteroides.

Os principais conhecimentos incidem sobre os metabolitos urinários. Foram isolados até agora 19.

Os principais passos metabólicos são os seguintes:

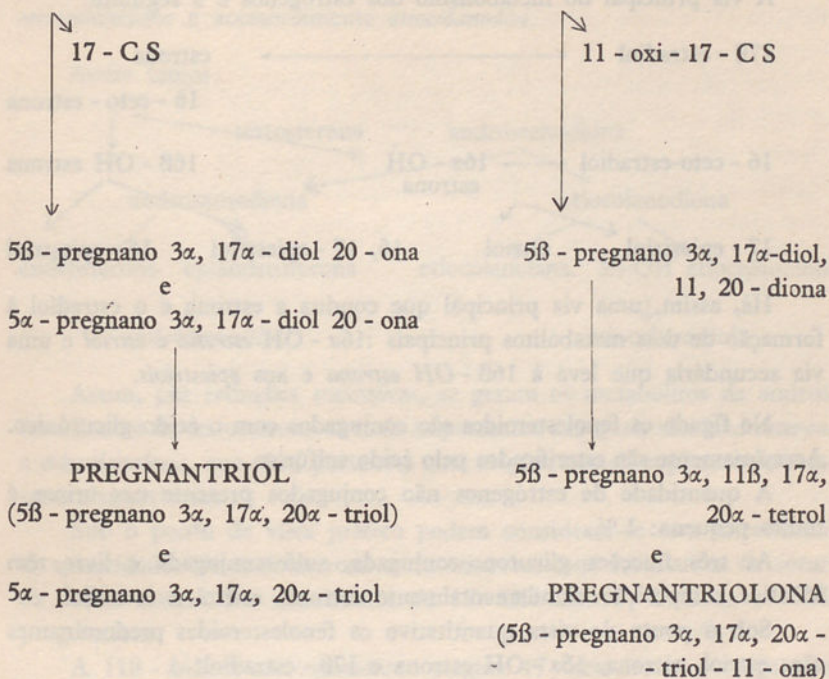




A 17 - OH progesterona e a 11, 17 - dihidroxi-progesterona, derivados da progesterona, sofrem a seguinte degradação:

17-OH progesterona

11, 17 - dihidroxi-progesterona



Podemos ver que a 17 - OH progesterona e a 11, 17 dihidroxi-progesterona dão origem por rotura da cadeia lateral a 17 - cetosteroides (17 - CS).

Dos outros metabolismos os mais importantes são:

da progesterona → pregnandiol

da 17 - OH progesterona → pregnantriol

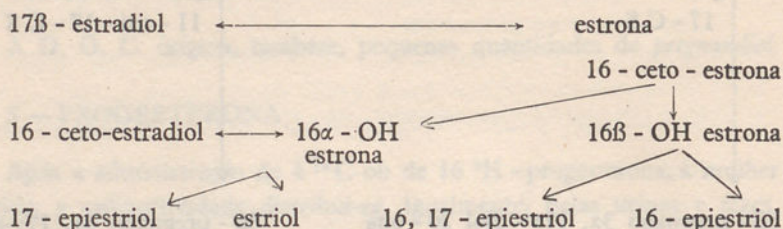
da 11, 17 - dihidroxi-progesterona → pregnantriolona

Na hiperplasia suprarrenal congénita, tal como veremos, em consequência duma alteração genética metabólica, a suprarrenal segrega importantes quantidades de 17 - OH progesterona e de 11, 17 - dihidroxi-progesterona. Em condições fisiológicas são segregadas em quantidades ínfimas.

## B — C<sub>18</sub> ESTEROIDES (Estrógenos)

Foram isolados mais de 14 fenolesteroides nas urinas humanas.

A via principal do metabolismo dos estrógenos é a seguinte:



Há, assim, uma via principal que conduz a estrona e o estradiol à formação de dois metabolitos principais: 16α - OH *estrona* e *estriol* e uma via secundária que leva à 16β - OH *estrona* e aos *epiestrióis*.

No fígado os fenolesteroides são conjugados com o ácido glicurônico. Acessoriamente são esterificados pelo ácido sulfúrico.

A quantidade de estrógenos não conjugados presente nas urinas, é muito pequena: 1 %.

As três frações glicurono-conjugada, sulfo-conjugada e livre têm idêntica composição: fundamentalmente *estrona*, *estriol* e *estradiol*.

Sob o ponto de vista quantitativo os fenolesteroides predominantes são: *estriol*, *estrona*, 16α - OH *estrona* e 17β - *estradiol*.

## C — C<sub>19</sub> ESTEROIDES (Andrógenos)

As hormonas androgénicas metabolizam-se originando esteroides, igualmente, com 19 átomos de carbono, tendo uma função cetona ligada a C<sub>17</sub> — 17 - *cetosteroides* ou 17 - *oxoesteroides* (17 - CS).

Como já tivemos oportunidade de ver as fontes dos 17 - CS não são só os andrógenos (córticosuprarrenais, testiculares ou ovários), mas de igual modo o cortisol, a cortisona, a 17 - OH - progesterona e a 11, 17 - dihidroxi - progesterona.

Os andrógenos são muito rapidamente catabolizados a nível do fígado e mais acessoriamente do rim, sendo eliminados, na quase totalidade, pelas urinas.

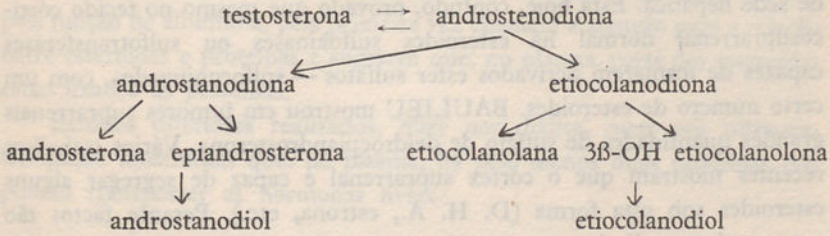
A degradação metabólica das hormonas androgénicas opera-se de forma idêntica salvo no que respeita a *deidroepiandrosterona*. Com efeito, 10 a 20 % da D. H. A. não sofre transformações e é eliminada sob a forma de ester sulfato; a parte restante origina *androsterona* e *etiocolanolona*.



A *testosterona* e a *androstenediona* têm um metabolismo comum.

Assim, por um lado, originam: *androstenediona* que se converte em *androsterona* e em *epiandrosterona* e mais acessoriamente em *androstanodiol*; por outro dá *etiocolanodiona* que origina *etiocolanolona* e  $3\beta$ -*hidroxi-etiolanolona* e acessoriamente *etiocolanodiol*.

Assim temos:



Assim, por reduções sucessivas, se geram os metabolitos da androstenediona e da testosterona os mais importantes dos quais são: *androsterona* e *etiocolanolona*, que têm, portanto, uma origem não só suprarrenal, como testicular e ovárica.

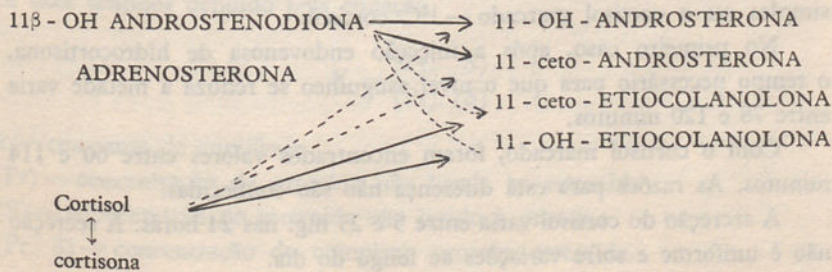
Sob o ponto de vista prático podem considerar-se sem importância as quantidades de *androsterona* e de *etiocolanolona* resultantes da rotura da cadeia lateral dos metabolitos da 17-OH-D. O. C. e da 17-OH progesterona.

A  $11\beta$ -*hidroxi-androstenediona* origina 17-cetosteroides oxigenados em  $C_{11}$  (11-oxi-17-CS) o mais importante dos quais é a  $11\beta$ -OH-*androsterona*. Dá em pequenas quantidades a 11-ceto-*androsterona*, a 11-ceto-*etiocolanolona* e a 11-OH-*etiocolanolona*.

Da rotura da cadeia lateral do cortisol e da cortisona geram-se fundamentalmente:

$11\beta$ -OH e 11-ceto-*etiocolanolona*.

Em resumo:





O 17 - CS sofrem glicuronoconjugação e sulfoconjugação. O índice de depuração renal dos glicurónidos é mais elevada do que o dos sulfatos, o que explica o facto de, normalmente, a maior parte dos 17 - CS do sangue circulante ser constituída por sulfoconjugados. Nas urinas são os glicurónidos de 17 - CS que predominam. Não há no sangue, praticamente, 17 - CS livres.

Durante muito tempo foi admitido que a sulfoconjugação era sempre de sede hepática. Está hoje, contudo, provado que mesmo no tecido córtico-suprarrenal normal há esteroides sulfokinases ou sulfotransferases capazes de formarem derivados ester sulfatos — sulfoconjugados, com um certo número de esteroides. BAULIEU mostrou em tumores suprarrenais grandes quantidades de sulfato de deidroepiandrosterona. Vários trabalhos recentes mostram que o córtex suprarrenal é capaz de segregar alguns esteroides sob esta forma (D. H. A., estrona, etc.). Perante factos tão surpreendentes, limitamo-nos a fazer a mesma pergunta que GRANT: «Why should these substances be produced by the endocrine gland as sulphate and shot straight into the urine?»

Investigações estão a ser feitas, pesquisando a presença de sulfotransferases noutros tecidos, nomeadamente no ovário normal, tecido mamário (normal e neoplásico), etc.

ADAMS admite que haveria sulfatases específicas nos tecidos onde as hormonas sob a forma sulfoconjugada vão actuar e assim se obteria a hormona livre.

## II

### TRANSPORTE DOS ESTEROIDES NO SANGUE

O valor médio do *cortisol* livre do sangue é de 15  $\mu\text{g} \%$ . Este valor depende de vários factores: quantidade segregada; quantidade fixada pelos tecidos; quantidade destruída no fígado; ligação proteica e valor da excreção.

Os valores de semi-vida do cortisol diferem segundo se utiliza o cortisol simples ou o cortisol marcado —  $^{14}\text{C}$  cortisol.

No primeiro caso, após a injeção endovenosa de hidrocortisona, o tempo necessário para que o nível sanguíneo se reduza a metade varia entre 78 e 120 minutos.

Com o cortisol marcado, foram encontrados valores entre 60 e 114 minutos. As razões para esta diferença não são conhecidas.

A secreção do cortisol varia entre 5 e 25 mg. nas 24 horas. A secreção não é uniforme e sofre variações ao longo do dia.



Os estrógenos aumentam a semi-vida do cortisol para cifras entre 114 e 205 minutos. Demonstrou-se que o estradiol estimula não só a secreção da A. C. T. H. como a esteroidogénese.

#### *Complexo proteína-esteroide.*

As observações de EIK-NES, SCHELLMAN, LUMRY e SAMUELS, em 1954, do aumento da solubilidade dos esteroides em meio aquoso pela junção de albumina, pela primeira vez chamam a atenção para a relação entre esteroides e proteínas e sugerem que, no plasma, parte dos esteroides estão fixados às proteínas.

Estudos ulteriores realizados, quer por diálise, quer por ultracentrifugação mostraram que, no plasma, há pelo menos duas proteínas que podem transportar as hormonas livres:

a) *globulina*, designada «corticosteroid binding globulin» C. B. G. por DAUGHADAY e *transcortina*, por SLAUNWHITE e SAUDBERG.

b) *albumina*.

As características das duas proteínas são muito diferentes. Assim, a transcortina tem uma grande afinidade para o cortisol, mas a sua capacidade, isto é a quantidade de esteroide que pode ser fixado, é limitada. 90 % do cortisol livre é transportado desta forma. Mas 10 % do cortisol é realmente livre (não fixado a proteínas). Esta pequena fracção é ultra-filtrável e admite-se que é a única activa sob o ponto de vista fisiológico.

A albumina tem menos afinidade, mas a sua capacidade é muito elevada. Quando os valores do cortisol são superiores a 30  $\mu\text{g} \%$  a transcortina fica saturada e a parte excedente fixa-se à albumina.

Em cada uma destas proteínas há, simultaneamente, duas reacções: por um lado a associação entre o cortisol e a proteína, por outro lado a dissociação do complexo. Normalmente estabelece-se um equilíbrio entre os dois sentidos definido pela equação

$$K = \frac{(\text{Pr. S})}{(\text{Pr.}) (\text{S})}$$

k — constante de equilíbrio

(Pr) — concentração da proteína não ligada ao esteroide

(S) — concentração do esteroide não ligado à proteína

(Pr. S) — concentração do complexo proteína-esteroide.



Os metabolitos conjugados do cortisol não são transportados pela transcortina.

Além do cortisol outros esteroides estão, igualmente, unidos às proteínas.

A substância ou composto S (11 - desoxicortisol) está fixado, aproximadamente, na mesma extensão que o cortisol, mas a  $\alpha$  - globulina tem maior capacidade para o composto S do que para o cortisol.

Com a corticosterona passam-se idênticos fenômenos, mas a saturação é atingida rapidamente.

Embora outros esteroides possam ser transportados pela transcortina, normalmente são deslocados dela e transportados quase inteiramente pela albumina.

A aldosterona, é entre os esteroides, o que possui a menor afinidade para a transcortina.

Os únicos esteroides que podem competir com o cortisol na sua fixação à transcortina são a substância S e a corticosterona.

O complexo proteína-esteróide pode ser influenciado por diversos factores. Há factores que aumentam a «binding protein» e factores que a diminuem.

A administração de estrógenos aumenta a capacidade de fixação do plasma, quer por aumentar a quantidade de globulina fixadora, quer por aumentar o número de pontos de fixação em cada molécula.

Deste modo após a administração de estrógenos o plasma é capaz de fixar mais de 80  $\mu$ g de cortisol por 100ml, antes que a transcortina fique saturada. Nestas circunstâncias há um aumento da concentração plasmática do cortisol total, mas não se observa, praticamente, modificações no nível do cortisol livre, como mostram os trabalhos de MILLS, SCHREDL, CHEN e BARTTER, em 1960.

Idênticos fenômenos se passam durante a gravidez e o jejum.

No recém-nascido a concentração da transcortina é muito baixa, o que significa que durante a gravidez o cortisol elaborado pelo feto tem tendência a ir para a mãe, na qual a concentração da C. B. G. é elevada. A passagem do cortisol através da placenta foi demonstrada por MIHEON, em 1960, com esteroides marcados pelo  $^{14}$ C.

No síndrome nefrótico e na mielomatose têm sido descritos baixas concentrações de «corticosteroid binding globulin».



A denominação transcortina pretende dar a ideia que o papel da  $\alpha$ -globulina é transportar os esteroides. Contudo, este papel não parece ser a grande função desta globulina.

O complexo proteína-esteroide possibilita o organismo fazer face a rápidas modificações da fracção hemática biologicamente activa do cortisol. Por outro lado fornece cortisol ao organismo quando a sua secreção diminui e fixa-o quando há um aumento súbito da sua elaboração.

«Protein-binding also protects cortisol to some extent from destruction by the liver and when binding is raised by oestrogen therapy the half-time for disappearance may be increased from 60 to 120 minutes as estimated using injection of  $^{14}\text{C}$ -labelled cortisol (Mills e al. 1960)».

#### 4.º CAPÍTULO

##### REGULAÇÃO FUNCIONAL DO CÓRTEX SUPRARRENAL

A dependência funcional hipofisária do córtex suprarrenal foi posta em evidência por volta de 1920. Em 1927, P. SMITH descreve uma técnica prática para a ablação hipofisária do rato e refere-se à atrofia rápida do córtex suprarrenal que se lhe segue.

Abria-se, desta forma, o campo de investigações da influência da hipófise sobre o córtex suprarrenal, que viriam muito depois a culminar com o isolamento da A. C. T. H. ou hormona adrenocorticotrópica.

A actividade corticótropa da adenohipófise, como a resultante das outras estimulinas que elabora e liberta, foi durante muito tempo explicada por um *mecanismo glândulo-glandular*: os níveis sanguíneos das hormonas libertadas pelos efectores periféricos, inibem, a nível da hipófise, a elaboração das hormonas (estimulinas) que estimulam esses efectores — *mecanismo de «feed-back»*. Assim, por exemplo a A. C. T. H., estimula o córtex suprarrenal produzindo cortisol, que por sua vez, por via sanguínea, vai influenciar a produção daquela hormona estimulante.

Contudo, este mecanismo, só por si, não podia explicar todos os fenómenos observados e nomeadamente a influência do «stress» de ordem psíquica e sensorial que aumenta a produção dos corticoides.

A participação de factores nervosos na actividade das glândulas endócrinas, durante muito tempo, apenas, suspeitada, tem sido confirmada progressivamente. As relações entre o sistema nervoso central e as glândulas endócrinas abrem fecundos campos nos terrenos da fisiologia e da patologia.



No que respeita ao córtex suprarrenal o papel do S. N. C. exerce-se em última instância por intermédio da corticotrofina hipofisária (A. C. T. H.).

Os trabalhos de FORTIER, em 1950, e os de PORTER, em 1953, mostram que a excitação eléctrica do hipotálamo posterior, determina uma baixa significativa dos eosinófitos <sup>1</sup>.

O mesmo tipo de experiência, mas realizada noutros pontos do hipotálamo não tem este efeito. A integridade da eminência mediana é indispensável para que as estimulações do hipotálamo posterior sejam eficazes.

A regulação hipotalâmica da função corticótropa da hipófise criou uma série de problemas, entre os quais o da via segundo a qual essa regulação se operaria. A *inervação da hipófise* levantou uma série de controvérsias. Admitiu-se uma inervação simpática e para-simpática, que a noção de neurosecreção viria a destruir. BARGMAN, em 1949, aplicando à hipófise o método de GOMORI, chegou a conclusões que são, hoje, universalmente aceites. Admite-se, assim, que as fibras nervosas são muito raras no lobo glandular ou *pars distalis* da adenohipófise <sup>2</sup>, sendo o seu significado fisiológico praticamente nulo. Pelo contrário, a *pars intermédia* e a *pars tuberalis* recebem um contingente grande de fibras nervosas.

A *vascularização da hipófise*, foi durante muito tempo considerada sem importância e só em 1930, a atenção recai sobre tão importante sector anatómico com os trabalhos de POPA e FIELDING. Estes autores descobriram a existência dum *sistema porta* que une o hipotálamo à hipófise — *sistema porta* de POPA e FIELDING ou *sistema porta infundíbulo-pituitário*, que drena para a adenohipófise o sangue que primeiramente circulou nos capilares da eminência mediana, em contacto com as fibras neuro-secretoras que aí se encontram.

A regulação neuro-humoral da adenohipófise, estabelecida com HARRIS, tem sido verificada por numerosos trabalhos no domínio gonadótropo, tireótropo, como corticótropo.

---

<sup>1</sup> O que significa, em princípio, como se sabe, estimulação córtico suprarrenal.

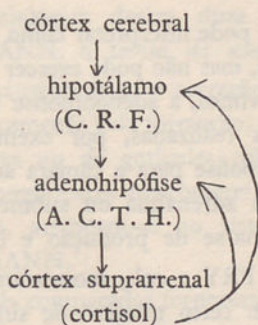
<sup>2</sup> Como se sabe a adenohipófise ou hipófise anterior divide-se em três partes:

- a) lobo glandular ou *pars distalis*;
- b) lobo intermédio ou *pars intermedia*;
- c) lobo tuberal ou *pars tuberalis*.



Assim à *teoria nervosa*<sup>1</sup> da regulação hipotalâmica da hipófise e depois à *teoria vasomotora*<sup>2</sup>, seguiu-se o *teoria neuro-humoral*, hoje admitida e formulada, em 1947, por GREEN e HARRIS. O sangue do sistema porta, transporta substâncias libertadas na extremidade das fibras nervosas e dotadas de propriedades hipofisótropas específicas. O mediador químico no que diz respeito à A. C. T. H., é um polipeptídeo originado no hipotálamo — C. R. F. (*corticotropin releasing factor*).

Esquemáticamente, a regulação do córtex suprarrenal pode representar-se da seguinte forma:



Analisemos os pontos fundamentais:

#### 1 — *Hormona adrenocorticotrópica* (A. C. T. H.)

A A. C. T. H. é um polipeptídeo formado por 39 amino-ácidos. A sua síntese é bastante difícil e só se realizou, em 1961, devido aos trabalhos de HOFMANN, LI e col.

Em 1954, BELL e col. isolam da hipófise do porco uma  $\beta$ -corticotropina. LI, DIXON e col., em 1955 e 1958, estabelecem a estrutura das corticotropinas bovina e ovina. Todas têm 39 amino-ácidos, existindo, apenas, diferença na ligação entre o 25.º e o 33.º. LEE, AARON e col. em 1960, isolam A. C. T. H. de hipófises humanas. A corticotropina humana tem a mesma composição amino-ácida das hormonas bovina e ovina. A sequência dos amino-ácidos é diferente entre o 22 a 36.

<sup>1</sup> A regulação efectuar-se-ia por uma dupla intervenção: simpática (pelo glânglio cervical superior e o plexo carotídeo) e para-simpática (pelo glânglio esfenopalatino e plexo carotídeo por um lado e pelo hipotálamo e o feixe hipotálamo-hipofisário por outro). As fibras nervosas exerceriam uma acção secretora sobre as células glandulares.

<sup>2</sup> Admitiu-se que as fibras nervosas que chegam à hipófise pelo plexo carotídeo regulavam o débito sanguíneo nos diversos sectores da glândula. «Cet aspect quantitativ de l'irrigation hypophysaire ne doit pas être négligé» DA LAGE.



Os amino-ácidos que entram na composição da A. C. T. H., são todos bem conhecidos e não se vê na sua estrutura qualquer particularidade que explique a sua acção sobre o córtex suprarrenal.

#### Libertação da A. C. T. H.

Numerosos estímulos actuam como stressores: agentes químicos, físicos, factores psíquicos, etc. É evidente que uma explicação válida do mecanismo de libertação da A. C. T. H. deve encarar a natureza de todos estes agentes.

O sistema nervoso, pode interpretar como factores físicos ou psíquicos muitos destes estímulos, mas não pode exercer a sua acção por via nervosa uma vez que, como já vimos, a adenohipófise não tem praticamente inervação. Há experiências realizadas, por exemplo, em ratos, consistindo na transplantação da hipófise para a câmara anterior do olho; a administração de histamina ou adrenalina ou submetendo os animais a baixas temperaturas, acompanha-se de produção e libertação de A. C. T. H.

Mc DERMOTT, FRY e col., mostraram que o tecido pituitário é sensível ao «stress» dum certo número de substâncias transportadas por via circulatória. Contudo, agentes como o som ou imobilização dos animais, não tinham qualquer efeito.

A regulação humoral da secreção de A. C. T. H. por um mecanismo segundo o qual o sangue sistémico transportaria substâncias capazes de directamente influenciarem as células da adenohipófise é uma teoria que não explica todos os fenómenos observados.

Como já apontámos, é a *teoria neuro-humoral de HARRIS* que explica a função corticótropa hipofisária. Ela nasceu dum conjunto largo de experiências e da aquisição de noções anatómicas e funcionais, não só do hipotálamo, como da hipófise. O conhecimento do sistema porta de POPA, o sentido da corrente circulatória nesse sistema e a noção de neurosecreção estiveram, necessariamente, na sua base.

Lesões hipotalâmicas, quer da eminência mediana, quer da sua vizinhança impedem a produção de A. C. T. H. durante a actuação de numerosos tipos de «stress». Vimos como a estimulação destas regiões aumenta a descarga de A. C. T. H.. A secção da haste pituitária em grande número de casos anula a secreção da A. C. T. H.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> As conexões vasculares entre o hipotálamo e a hipófise são rapidamente regeneradas depois da secção se não houver uma barreira mecânica a impedir essa regeneração.



O conceito de neurosecreção edificou-se em volta das chamadas «hormonas pós-hipofisárias». Quando se pôs em evidência nos extractos da pós-hipófise propriedades hipertensivas e depois anti-diuréticas, surgiu imediatamente o problema da origem histológica da hormona responsável por tais propriedades. Surgiram duas teorias, hoje abandonadas: a da *neurocrinia*, defendida por COLLIN e ROUSSY e MOSINGER e a da *gliocrinia* com GRIFFITH e MORATO.

A impossibilidade fisiológica destas duas teorias, originou com SCHARRER e BARGMANN, a *teoria da neurosecreção*.

«Compreende-se por neurosecreção a secreção de células ganglionares que se manifesta morfológicamente pela formação, no citoplasma do neurónio, de produtos granulares ou de gotículas coloidais de natureza não degenerativa. As células ganglionares neurosecretórias, também chamadas «células neuro-glandulares», atribuem-se ao sistema dos elementos de secreção interna» BARGMANN.

A anatomia e a fisiologia comparadas forneceram grandes ensinamentos neste sector. De facto a neurosecreção é um processo fisiológico bastante difundido nas espécies animais, nomeadamente nos insectos, onde constitui um sistema endócrino essencial.

Nos crustáceos os sistemas neuro-endócrinos formam um conjunto de estruturas, que na sua linha geral são comparáveis aos descritos nos vertebrados e no homem. Tal como, em 1953, HANSTORN salientou, as características comuns do processo de neurosecreção são: a) elaboração da neuro-hormona nas células ganglionares; b) sua transmissão no interior das fibras nervosas e c) sua acumulação em órgãos de reserva.

No homem verificou-se que as células nervosas da região hipotalâmica produziam no seu interior uma substância, de aspecto secretório que se apresentava sob a forma de gotículas de dimensões variáveis e dotadas de propriedades tintoriais e histoquímicas particulares. Desde BARGMANN que se admitiu que o produto da neurosecreção fosse de natureza polisacarídea.

Histológicamente mostrou-se que a acumulação do produto é predominante nos cones de DOYÈRE, isto é no ponto de implantação do cilindro-eixo na célula ganglionar e que ao longo das fibras amielínicas ela toma o aspecto de «colar de pérolas» BARGMANN. Esse produto encontra-se mesmo nas fibras mais finas das células nervosas a nível da pós-hipófise e da *pars tuberalis*.



Assim, desde os núcleos hipotalâmicos (paraventricular e supra-óptico) até à pós-hipófise, ao longo do tracto hipotálamo-hipofisário se vê a neurosecreção. A neuro-hipófise comporta-se como órgão reservatório, relativamente a esse neurosecreção. Ela contém, como se sabe, a hormona anti-diurética e a ocitocina. No lobo posterior da hipófise a parte terminal das fibras do tracto hipotálamo-hipofisário, sob a forma de «massas» contactam com os capilares sanguíneos, participando na formação dos plexos neuro-vasculares de MORATO.

Como dissémos, o conceito de neurosecreção nasceu em relação às «hormonas pós-hipofisárias» que como está demonstrado são *hormonas hipotalâmicas*. Ora como se sabe, o sistema neurosecretório diencéfalo-pós-hipofisário, encontra-se em estreitas relações com a adenohipófise (lobo anterior e intermédio). Estabelecem-se contactos íntimos entre o feixe hipotálamo-hipofisário e as ansas capilares do sistema porta o que levou a pensar-se que parte do produto neurosecretório, poderia ser lançado na corrente circulatória portal e assim entrar directamente no lobo anterior. «Le sang parcourt lentement le système porte — les observation *in vivo* l'ont montré — et parvient directement à l'effecteur hypophysaire, sans avoir été dilué dans la circulation générale. Dans ces conditions, si des neurohormones hypophysotropes spécifiques élaborées par des neurones hypothalamiques, sont effectivement libérées dans le système porte, leur concentration au niveau des cellules glandulaires peut être très élevée. Le «rendement» de l'opération est donc excellent» DA LAGE.

Toda uma série notável de trabalhos demonstraram que as funções da hipófise anterior (corticótropa, gonatótropa, tireótropa e talvez até a somatótropa) são reguladas pelo hipotálamo por meio de neuro-hormonas.

No que se refere à função corticótropa a neuro-hormona foi denominada «corticotropin releasing factor» C. R. F. e um grande número de investigações têm sido feitas com a finalidade de fazer a sua identificação.

A observação já antiga e frequentemente confirmada de que os estímulos que provocam a secreção de vasopressina (A. D. H.) provocam, igualmente, a libertação de A. C. T. H. levou a identificar durante algum tempo aquela neuro-hormona com o C. R. F..

Um argumento bastante importante desta teoria foi emitido por Mc CANN, em 1957: no rato em que se provoca diabetes insípida por destruição do tracto supra-óptico-pós-hipofisário, não se observa resposta do córtex suprarrenal a vários «stress», enquanto que a injeção de vasopressina continua a provocar a secreção de corticotropina.

Há, no entanto, vários outros argumentos contra esta identificação vasopressiva — C. R. F. Assim a administração de água provoca uma



inibição secretória de vasopressina (A. D. H.), mas produz uma descarga de A. C. T. H.. Por outro lado, conhece-se a dificuldade de destruir o tracto supra-óptico-hipofisário sem provocar lesões nos tecidos vizinhos que podem ser fundamentais para que haja a resposta normal ao «stress». De realçar, igualmente, as grandes quantidades de vasopressina necessárias para provocar uma produção elevada de A. C. T. H. no rato com diabetes insípida.

De WIED e MIRSKY, em 1959, mostram que a administração dum corticosteroide inibe a produção de A. C. T. H., mas não impede a libertação da hormona anti-diurética.

Dois grupos de investigadores SAFFRAN e col., no Canadá, e GUILLEMIN e col., no Texas, estudaram particularmente o C. R. F. e consideram que é um polipeptídeo de estrutura semelhante à vasopressina e tendo, igualmente, propriedades anti-diuréticas. As primeiras investigações destes autores acentuam o papel importante que o lobo nervoso da hipófise, tem na resposta do sistema hipófiso-suprarrenal ao «stress». A vasopressina é uma substância muito forte sob o ponto de vista farmacológico e pode desencadear uma reacção sistémica intensa.

SAFFRAN e col., em 1955, mostraram utilizando preparações de adenohipófise isoladas *in vitro* que a actividade de estimulação corticótropa estava ligada a um factor diferente da vasopressina contido nos extractos da pós-hipófise. Os trabalhos de GUILLEMIN, em 1956, confirmam este ponto.

A actividade corticótropa foi demonstrada não só no lobo nervoso, como no hipotálamo, o que sob o ponto de vista da neurosecreção é um facto importante. Como se sabe nas estruturas neurosecretórias há sempre: centro de elaboração, via de transporte e órgão reservatório.

Sob o ponto de vista químico a estrutura do C. R. F. aproxima-se da da vasopressina. É um pequeno peptídeo formado por 8 a 10 aminoácidos:

| Vasopressina        | C. R. F.              |
|---------------------|-----------------------|
| — cistina           | — cistina ou cisteína |
| — fenilalanina      | — fenilalanina        |
| — tirosina          | — tirosina            |
| — ac. aspártico     | — ac. aspártico       |
| — ac. glutâmico     | — ac. glutâmico       |
| — prolina           | — prolina             |
| — glicina           | — glicina             |
| — lisina / arginina | — serina              |
|                     | — histidina           |
|                     | — alanina             |



Em 1959, RUMSFELD e PORTER constataram nos vasos porta hipofisários uma substância que era activa sobre a elaboração hipofisária de A. C. T. H.. Esta função está ligada à fracção III<sub>0</sub> das proteínas plasmáticas. Esta mesma fracção proteica do plasma periférico não tem esse efeito. Dos 13 componentes proteicos, da fracção III<sub>0</sub> apenas um tem efeitos estimulantes, sendo assim considerado como o veículo do C. R. F. Estas constatações parecem mostrar que uma parte do C. R. F. seria directamente conduzido à adenohipófise e que outra parte iria para o lobo posterior, para reserva, donde seria libertado sob a influência do «stress».

### 3 — *Papel do córtex e núcleos cerebrais*

Em vários sistemas fisiológicos a regulação funcional é exercida por mecanismos de estimulação e de inibição.

Em 1961, EGDAHL admite que o cérebro — a maior parte do córtex cerebral, exerceria uma acção inibitória sobre a secreção da A. C. T. H.

Animais a que foi removido o cérebro, mas em que se conservou a hipófise, mostram, durante os poucos dias de sobrevida a tão mutilante, como anti-fisiológica operação, um aumento de produção dos glicocorticoides. EGDALL admite a hipótese que seria uma substância que teria este efeito inibitório.

Em 1958, LIK-NES e CLARK já haviam mostrado a influência das estruturas corticais ou infra-corticais, ao constatarem, em indivíduos com graves lesões cerebrais, a existência duma elevada produção dos 17 - OHCS e a perda de todo o ritmo secretório.

À excepção da região frontal, parece que o cérebro exerce uma acção inibitória sobre a elaboração da A. C. T. H. A substância que seria responsável por esta acção foi denominada por EGDAHL «hind-brain factor» ou H. B. F.<sup>1</sup>. As suas relações com o C. R. F. são desconhecidas.

EIK-NES, BROWN e col., em 1961, descrevem a existência dum outro factor presente no líquido céfalo-raquídeo que denominam «corticotropin-influencing factor» ou C. I. F.. Esta substância aumenta a concentração sanguínea dos corticoides quando injectada na artéria carótida do cão. Tal efeito não se observa se a injeção é feita numa veia da pata do mesmo animal.

---

<sup>1</sup> O que significa factor da parte posterior do cérebro.



ENDROCZI e col., em 1959, em vários animais, procuraram investigar do papel das zonas infra-corticais sobre a secreção de A. C. T. H. Assim, os núcleos do hipocampo teriam um papel inibidor e os núcleos amigdalinos um papel estimulador.

MASON, em 1959, no macaco, encontrou idênticos resultados servindo-se de igual método-estimulação eléctrica desses núcleos e avaliação da resposta a várias situações de «stress».

Em 1960, OKINAKA, no cão, mostra que, ainda, a estimulação eléctrica dos núcleos amigdalinos aumenta a concentração de A. C. T. H. na veia jugular e a actividade córticosuprarrenal. As mesmas experiências realizadas sobre o hipocampo dão resultados contrários.

O córtex cerebral, como vimos, parece, no seu conjunto, ter uma acção moderadora de produção de A. C. T. H. Contudo, a estimulação eléctrica da região do lobo frontal correspondente às órbitas determina aumento da concentração da corticotrofina na veia jugular do cão.

Vemos, portanto, quanto se tem andado na tentativa de esclarecer o papel das estruturas nervosas superiores no funcionamento hipófiso-córtico-suprarrenal, já que a sua influência é bem evidente. Contudo, bastantes dúvidas, ainda, rodeiam este problema e não se sabe se a influência cerebral se exerce por via nervosa se por intermédio de determinados factores, que seriam, assim, neuro-hormonas mas elaboradas no córtex cerebral! As conexões nervosas córtico-hipotalâmicas são bem conhecidas e pode ser que a influência se exerça por elas, influenciando no hipotálamo a produção do C. R. F..

#### 4 — Mecanismo de «feed-back»

Este mecanismo de regulação fisiológica do eixo hipófiso-suprarrenal, não é encarado, presentemente, com o mesmo valor que tinha há anos atrás. Sabe-se em que consiste: os níveis sanguíneos do cortisol influenciam a produção de A. C. T. H.: uma baixa do cortisol no sangue leva a uma produção acelerada de A. C. T. H. e um aumento da sua concentração inibe a produção da estimulina hipofisária.

Mas já, em 1954, SYDNOR e SAYERS mostraram que em animais suprarrenalectomizados o «stress» provoca um aumento de A. C. T. H. o que prova que o mecanismo de «feed-back» não é o factor essencial de regulação hipófiso-suprarrenal. Contudo, ele joga um certo papel e é nele que se fundamentam muitas das provas que se utilizam para explorar, no campo clínico, a actividade hipófiso-suprarrenal.



A administração de corticosteroides provoca a inibição funcional e mais tarde atrofia do córtex suprarrenal. O ponto de actuação dos corticosteroides e no plano fisiológico do cortisol, ainda se presta a discussões. A sua acção pode exercer-se ou no hipotálamo ou no próprio lobo anterior.

COURRIER e ZIZINE duas horas após a administração de  $^{14}\text{C}$ -cortisona, no coelho, mostraram uma fixação maior na eminência média e no lobo posterior do que na antehipófise.

Estas e outras experiências parecem poder levar-se a concluir que o efeito supressor ou frenador dos corticosteroides se exerce fundamentalmente no hipotálamo através do C. R. F.. É provável, contudo, que haja uma acção directa sobre as células antehipofisárias produtoras de A. C. T. H., mas que tem apenas um valor secundário.

A actividade do córtex suprarrenal está, assim, dependente da quantidade de A. C. T. H. que até ele chega, mediante toda a cadeia de mecanismos reguladores que analisámos.

Vimos já em que ponto da corticoidogénese o A. C. T. H. exerce a sua acção e a forma como actua (ver atrás).

Contudo, a sua influência sente-se predominantemente nos sectores das hormonas sexuais e glicocorticoides (cortisol e corticosterona) escapando, em certa medida, a aldosterona.

A aldosterona já diferente em muitos aspectos das outras hormonas do córtex suprarrenal, também o é no que respeita aos mecanismos que regulam a sua secreção.

##### 5 — *Regulação funcional da secreção da aldosterona*

Embora muito se tenha avançado neste capítulo, ainda, hoje, se pode afirmar que a regulação funcional da aldosterona está rodeada dum grande número de incógnitas. A sua regulação é complexa como que a denunciar a sua alta importância biológica e assim a sua submissão a mecanismos múltiplos, porventura vicariantes, o que torna possível a manutenção da sua elaboração quando falha algum (ou alguns) isoladamente.

A hipofisectomia anula quase por completo toda a secreção de cortisol, mas reduz a elaboração da aldosterona de 60 a 80 %. Isto mostra, portanto, que a zona glomerular do córtex suprarrenal é dotada de certa autonomia relativamente à hipófise.

«A A. C. T. H. eleva os níveis de aldosterona, durante um certo período, de 2 ou 3 vezes, mas a diminuição do volume sanguíneo eleva o seu nível de 30 vezes e a falta de sódio aumenta a aldosterona de mais de 10 vezes» BIGLIERI.



Com LARAGH podemos dividir, para maior comodidade de exposição, os estímulos da secreção da aldosterona em *estímulos directos* que actuam, sem intermediários, directamente sobre a zona glomerular e e os *estímulos indirectos* que exercem a sua acção mediante os primeiros.

a) *Estímulos directos da secreção da aldosterona*

Devemos citar em primeiro lugar a A. C. T. H., não por ser o mais importante, mas por ser cronologicamente o primeiro mecanismo a ser encarado quando se começou a estudar a regulação funcional da aldosterona, depois desta ter sido posta em evidência e ter sido considerada como hormona córticosuprarrenal.

Já vimos o papel que a estimulina hipofisária tem fisiologicamente influenciado, mas em grau pequeno e transitòriamente, a produção da aldosterona. Não é portanto, normalmente, um mecanismo essencial e para alguns autores «il ne peut donc être considéré que comme épisodique et contingent».

O mesmo não acontece em certos estados patológicos, nomeadamente na insuficiência cardíaca, onde DAVIS, mostrou, embora experimentalmente, o papel importante da estimulação hipofisária pela A. C. T. H..

A secreção da aldosterona, também foi atribuída, pelo menos em parte, a uma neuro-hormona que o grupo de FARREL estudou particularmente e chegou-se a isolar dos extractos lipídicos da epífise um princípio capaz de excitar directamente a produção da aldosterona no córtex suprarrenal do cão.

Esta neuro-hormona foi denominada *adrenoglomerulotrofina* (A. G. T.) e seria elaborada na epífise e regiões vizinhas. Em 1960, ainda o grupo de FARREL fala dum segundo princípio isolado da zona idêntica — factor X, que seria capaz de inibir a elaboração da aldosterona.

Contudo, nem a ablação da hipófise, nem a ablação da epífise e zonas circunvizinhas é capaz de influenciar a elevação da aldosterona que se observa a quando da diminuição do volume sanguíneo ou por carência de sódio. A atenção começou a ser dirigida para o rim, quando se verificou que nas condições anteriores a nefrectomia bilateral anulava a efeito estimulador, já duma hemorragia, já da depleção sódica.

Observações e experimentação concludentes levaram a considerar que o papel do rim se exerce por intermédio do *mecanismo renina-angiotensina*.

Como se sabe, a *renina* actua sobre o *hipertensinogénio*<sup>1</sup> e por hidrólise origina a *hipertensina I* que é um decapeptídeo. Por acção duma convertina

<sup>1</sup> Componente globulínico do plasma, correspondente a uma  $\alpha$ -globulina elaborada no fígado.



plasmática este peptídeo é transformado num outro com 8 aminoácidos — *angiotensina II* ou *hipertensina II*. Esta substância tem uma dupla acção hipertensora e aldosterona-secretora.

A renina é elaborada pelas células juxta-glomerulares do aparelho juxta-glomerular de OBERLING, ZIMMERMAN e GOORMAGH-TIGH<sup>1</sup> que, pela sua situação, estão em condições de «notarem» as variações da pressão do sangue que entra no glomérulo renal. Estas variações quando no sentido da diminuição levam a uma maior elaboração de renina que pelo mecanismo já citado leva à angiotensina II. A tensão arterial eleva-se e a secreção de aldosterona é estimulada.

«Aldosterone itself has a hypertensive effect. This may be due to an increase in sodium in the walls of arterioles, directly decreasing their lumen or increasing their sensitivity to vasopressor agents. In this way the combined effects of angiotensin II and aldosterone produce vasoconstriction with increase in blood pressure» BIGLIERI.

#### b) *Estímulos indirectos da secreção da aldosterona*

Pertencem a este grupo os factores capazes de influenciarem a secreção de aldosterona por intermédio da angiotensina II. De facto a sua actuação quer por intermédio da A. C. T. H., quer por intermédio da adrenoglomerulotrofina, não é já admitida.

São estímulos indirectos: a sobrecarga de potássio<sup>2</sup>, a deficiência de sódio, as variações do volume sanguíneo.

Os trabalhos de MULLER e BARTTER, entre outros, sobre a influência das variações da volémia, continuam de pé no que respeita aos seus efeitos. O aumento do volume intravascular determina o aumento da secreção da aldosterona e conseqüentemente a retenção renal do sódio. A inflacção volémica diminui a secreção da aldosterona.

Os volo-receptores admitidos por BARTTER (carotídeo e atrial) não se harmonizam com os trabalhos mais recentes de DAVIS, entre outros, ou tem que se admitir que exercem a sua acção através do rim, onde as células juxta-glomerulares se comportam como o volo-receptor capaz de apreciar todas as variações volémicas condicionadas por factores intra ou extra-renais.

<sup>1</sup> Este aparelho juxta-glomerular compreende além das células juxta-glomerulares, a *mácula densa*, zona diferenciada do nefrónio que na sua porção distal vem contactar com o glomérulo onde teve origem e a «*polkissen*» formação pseudo-meisseriana cuja função é desconhecida.

<sup>2</sup> Este problema é discutível e há quem admita que o potássio poderia ter uma acção directa sobre o córtex suprarrenal.



Todas as causas capazes de aumentarem a produção de renina, são factores que aumentam a secreção de aldosterona (carência sódica, hipovolémia, isquémia renal, salidiuréticos, etc.).

Os conceitos actuais dos mecanismos reguladores da secreção da aldosterona, revestem-se de profundo significado em patologia humana, ao mostrarem que a isquémia renal é factor importante de hiperaldosteronismo.

O *síndrome de BARTTER* — hiperaldosteronismo com alcalose hipokaliémica, devido a uma hiperplasia do aparelho juxta-glomerular, é no campo da patologia humana, a prova iniludível do papel da renina na regulação funcional da secreção da aldosterona.

Em trabalho recente de BARTTER e col. (1964), afirma-se: «The demonstration of increased aldosterone secretion after infusion of human renin in a normal subject offers further support for a role for renin in the control of aldosterone secretion in man» E ainda: «the resistance to pressor and to steroidogenic effects of renin in two patients with hyperaldosteronism and juxtaglomerular hyperplasia is consistent with the suggestion that renin plays a role in the pathologic physiology of this syndrome».

## 5.º CAPÍTULO

### FUNÇÕES DAS HORMONAS CÓRTICOSUPRARRENAIS

O problema das funções e mais ainda o do mecanismo de acção das hormonas córticosuprarrenais é, sem dúvida, um dos mais complexos da biologia médica moderna, e está em plena actualidade.

Nos últimos quinze anos surgiu uma avalanche notável de conhecimentos, em relação com a química, bioquímica e fisiologia das hormonas esteroides. Como vimos, embora algumas dúvidas existam relativamente à biossíntese e metabolismo das hormonas esteroides, pudemos ver que o essencial está (ou parece estar) firmemente estabelecido. Vimos como as hormonas são transportadas, no sangue, até aos tecidos e sabe-se, de igual modo, como, em parte, são eliminadas depois de terem exercido as suas acções fisiológicas. Sob este aspecto, desde há muito se sabe ser o córtex suprarrenal indispensável à vida. Sabe-se que as acções das hormonas dizem respeito aos fenómenos fundamentais dos metabolismos e faz-se a sua enumeração. Contudo, as investigações pretendem ir mais longe e pretende-se recolher não uma fisiologia, diríamos, «grosseira» mas uma fisiologia *dos primeiros princípios*, uma fisiologia de nível molecular. Como diz ENGEL «the stage seems to be set for an inquiry into the mechanisms whereby the steroid hormones integrate and regulate the processes of growth and metabolism».



É evidente que numa obra como a nossa e, ainda, por limitações pessoais, passaremos por cima de tão palpitantes questões e apenas focaremos aquela fisiologia clássica, que para as necessidades imediatas da compreensão, mais ou menos, perfeita da patologia do córtex suprarrenal, nos parecem suficientes<sup>1</sup>.

Como se sabe, tradicionalmente, as hormonas do córtex suprarrenal, no que se refere às suas acções fisiológicas, dividem-se em três grupos:

- a) Hormonas glicocorticoides
- b) Hormonas mineralocorticoides
- c) Hormonas sexuais (andrógenos, estrógenos e progestagénios).

Os dois primeiros grupos constituem as chamadas *hormonas metabólicas*.

Esta classificação das hormonas córticosuprarrenais em função das suas acções fisiológicas, não é totalmente válida, porque cada grupo possui, igualmente, funções que pertencem ao outro. Mas como orientação e interpretando-a com um critério de predominância de determinadas acções, pode-se aceitar.

Como vimos, as hormonas metabólicas são três: cortisol, corticosterona e aldosterona.

Sob o ponto de vista fisiológico basta considerar o cortisol e a aldosterona, uma vez que a corticosterona tem funções idênticas às do cortisol, embora sendo 3 a 4 vezes menos activa.

#### A — FUNÇÕES DO CORTISOL

A hidrocortisona exerce as suas funções nos seguintes sectores biológicos:

- 1 — metabolismo glicídico
- 2 — metabolismo protídico
- 3 — metabolismo lipídico
- 4 — metabolismo hidroelectrolítico
- 5 — pressão arterial
- 6 — sistema nervoso central
- 7 — efeitos imunológicos
- 8 — efeitos hematológicos

<sup>1</sup> Os outros aspectos poderão ser estudados em:

— «Mechanism of action of steroid hormones» edited by C. VILLEE and L. L. ENGEL (Perg. Press).

— «Metabolic effects of adrenal hormones» — Ciba Foundation Study Group n.º 6.



## 1 — *Metabolismo glicídico*

O cortisol influencia o metabolismo dos hidratos de carbono tal como já se podia inferir da hipoglicémia que surge na doença de ADDISON.

A deficiência de cortisol determina hipoglicémia no animal em jejum ou com dieta pobre em hidratos de carbono. Após administração de glicose a deficiência de cortisol provoca, igualmente, hipoglicémia.

Além disso verifica-se, um aumento da sensibilidade à insulina, um aumento do cociente respiratório e uma diminuição das reservas do glicogénio hepático.

O cortisol exerce a sua acção sobre o metabolismo glicídico acelerando a gliconeogénese, facto bem estabelecido depois, entre outros, dos trabalhos de LONG e col., em 1940, FROESCH, THORN e col., em 1958. Há, assim, uma desaminação dos aminoácidos que integram as proteínas, com perda de nitrogénio e formação de glicose. Foram LONG e LUKEN, em 1936, que mostraram um aumento da eliminação urinária do azoto, quando a administração de cortisol fazia sair o animal suprarrenalectomizado da situação de hipoglicémia e pensaram num mecanismo de gliconeogénese, que viria, depois, a ser confirmado.

O cortisol em excesso provoca hiperglicémia em jejum, glicosúria, aumento de resistência à insulina e aumento de glicogénio hepático. A elevação da glicose no sangue, pode, inicialmente, ser compensada por maior produção de insulina. Contudo, se o excesso de cortisol é muito elevado ou se mantém durante muito tempo, há uma exaustão das células beta do pâncreas e aparecer, assim, uma *diabetes esteroide*.

LONG, FRY e BONNYCASTLE, em 1960, consideram que os efeitos sobre o metabolismo glicídico, precedem o catabolismo proteico, da gliconeogénese. O estudo do ciclo de KREBS em doentes com síndrome de CUSHING mostra, em jejum, uma elevação do ácido pirúvico e do lactato e uma diminuição do citrato. Semelhantes alterações têm sido observadas com o emprego de glicocorticoides.

Sob corticoterápia a junção de glicose determina uma mais rápida e mais acentuada elevação dos níveis do piruvato sanguíneo. Estes factos podem significar uma inibição duma fase da utilização da glicose e possivelmente a inibição da utilização de piruvato. Haveria, assim, comprometimento do catabolismo do piruvato de que resultaria uma maior disponibilidade deste para a ressíntese de glicose. Verificou-se que sob corticoterápia havia uma inibição da oxidação de difosfopiridino nucleótido reduzido, que se sabe ser essencial na descarboxilação oxidativa de ácido pirúvico para formar acetilcoenzima A.



O cortisol é, também, fundamental nos fenómenos da fosforilização da glicose.

## 2 — *Metabolismo protídico*

O cortisol tem efeitos catabólicos sobre as proteínas, tal como se viu anteriormente.

Sob este aspecto os efeitos são particularmente objectivados nos casos de síndrome de CUSHING.

Há balanço negativo do metabolismo azotado, o crescimento pára ou retarda-se, os músculos tornam-se fracos e «consumidos», a pele torna-se fina e há diminuição da matriz proteica dos ossos. Há reabsorção do cálcio e aumenta a sua eliminação urinária, criando-se assim osteoporose. A absorção de cálcio no intestino é diminuída, porquanto o cortisol é antagonista da vitamina D.

A acção do cortisol sobre a síntese proteica está menos bem documentada. Tem uma acção «anti-anabólica».

A redução do anabolismo incide, sobretudo, sobre os ácidos aminados de origem alimentar.

## 3 — *Metabolismo lípidico*

O metabolismo lípido é, sem dúvida alguma, influenciado pelo cortisol, tal como se pode provar nos doentes com CUSHING e naqueles que recebem corticosteroides.

Os efeitos fisiológicos são mal conhecidos.

Nas impregnações maciças, o cortisol, determina um aumento de gorduras e sobretudo uma distribuição especial com predomínio na face e dorso. Há elevação de colesterol e dos fosfolípidos.

## 4 — *Metabolismo hidroelectrolítico*

A participação do cortisol no metabolismo hidroelectrolítico é bem documentada pelas alterações que surgem neste sector, nos casos de insuficiência suprarrenal.

O cortisol retém o sódio e favorece a diurese aquosa. Este aumento da diurese aquosa deve-se, fundamentalmente, ao aumento da filtração glomerular e em parte, também, à acção antagónica sobre a hormona anti-diurética, a nível dos tubos renais. Na ausência de cortisol, uma sobrecarga aquosa, não é eliminada senão lentamente.

Este facto é utilizado para a prova de sobrecarga hídrica nas insuficiências suprarrenais.

«The dehydration of Addison's disease is, of course, secondary to salt loss, rather than a result of any primary changes in the movement of water» FORSHAM.



Embora de forma pouco acentuada o cortisol determina a reabsorção de sódio no rim. Há uma perda de potássio e de iões hidrogénio que são trocados por o sódio, no tubo distal. Sob a acção do cortisol o potássio não pode penetrar nas células.

Já vimos, em parte, os efeitos do cortisol sobre o cálcio: diminuição da absorção intestinal, reabsorção a partir da matriz óssea, atenuação da reabsorção fosfo-cálcica no rim — calciúria.

A administração endovenosa de cortisol determina uma diminuição do nível plasmático do fósforo inorgânico.

### 5 — *Tensão arterial*

A resposta hipertensiva à administração de noradrenalina, é no cão, grandemente reduzida após suprarrenalectomia. Continuando a sua administração, ao fim de algum tempo, verifica-se anulação dos efeitos pressores da droga. Nas mesmas circunstâncias a administração de extractos córticosuprarrenais restabelece os efeitos pressores da catecolamina. Só a administração de D. O. C. não tem efeito.

A acção do cortisol parece exercer-se sensibilizando a parede dos vasos à acção das catecolaminas pressoras.

A aldosterona tem, também, papel relevante, como veremos.

A intervenção do córtex suprarrenal dos fenómenos tensionais aplica-se, na prática, em situações diametralmente opostas. Assim, situações de hipotensão resistentes a várias drogas hipertensoras, como a noradrenalina, respondem muitas vezes bem à administração de cortisol ou mesmo de derivados cortisónicos de síntese. A suprarrenalectomia pratica-se em muitos casos de hipertensão. Mais recentemente empregam-se substâncias anti-suprarrenalinas do tipo do op'DDD.

### 6 — *Sistema nervoso central*

O cortisol é uma hormona indispensável ao normal funcionamento do S. N. C., bastando-nos lembrar que tanto o hipercorticismo metabólico, como a insuficiência córticosuprarrenal, podem apresentar, em número significativo de casos, alterações psíquicas tal como mais à frente se verá, nos respectivos capítulos.

Muitas destas alterações são reversíveis ou com o emprego do cortisol ou com a supressão da sua elaboração, conforme a situação é de hipo ou hiperfuncionamento cortical.

RASMUSSEN, MORGEN e BECK numa análise que fizeram, sob o ponto de vista endocrinológico, dos tumores, operados, da cela túrcica



ou das suas vizinhanças, verificaram o «protective» efeito do cortisol ou cortisona durante o acto operatório.

«The beneficial effect of a glucocorticoide in reducing the mortality and morbidity of patients operated upon in this region is clearly established» BECK e Mc GARRY.

Parece que os corticoides reduziram o edema cerebral. O suporte clínico para esta explicação estaria na recuperação neurológica de muitos doentes que tiveram acidentes vasculares cerebrais e que foram tratados com os derivados cortisólicos.

#### 7 — Efeitos imunológicos e anti-inflamatórios

O cortisol (e derivados) têm uma acção anti-inflamatória que é a base da sua grande aplicação terapêutica.

Actuam sobre os diversos fenómenos inflamatórios:

- a) vasculares (vasodilatação, exsudação, diapedese): o cortisol diminui a permeabilidade capilar.
- b) celulares (reação histio-plasmocitária, crescimento de fibroblastos, cicatrização): em doses elevadas diminuem a formação da substância fundamental, reduzem as dimensões das fibras colagénias, opondo-se, assim, ao desenvolvimento dos fibroblastos e à cicatrização das feridas; ao inibirem a migração leucocitária e o desenvolvimento do tecido conjuntivo opõe-se à limitação das infecções microbianas.
- c) humorais (formação de anticorpos): destruindo as formações linfoides, opõe-se aos processos de imunidade.

#### 8 — Efeitos hematológicos

O mecanismo da sua acção sobre a hematopoiese é mal conhecido. Provocam (cortisol e derivados): uma poliglobulia com aumento do valor do hematócrito e eritroblastose medular; na série branca há uma leucocitose com baixa de linfócitos (em virtude da lise dos órgãos linfoides) e uma queda da taxa de eosinófilos.

#### B — FUNÇÕES DA ALDOSTERONA

A aldosterona tem funções renais e extra-renais. As primeiras são melhor conhecidas do que as segundas.



Desde o começo das investigações que levariam ao seu isolamento que o papel da aldosterona na regulação do metabolismo hidroelectrolítico foi notado. Como se sabe, foi a impossibilidade de explicar a retenção de sódio dos extractos córticosuprarrenais, pelas hormonas corticais então conhecidas, que levou, em 1952, TAIT e SIMPSON a aplicarem aos extractos córticosuprarrenais e ao sangue venoso adrenal, as técnicas recentemente desenvolvidas da cromatografia em papel para separação dos esteroides. A aplicação complementar dum método biológico sensível à retenção de sódio, levou ao isolamento da aldosterona.

A aldosterona tem uma acção de retenção sobre o *sódio*. «Relevons toutefois que la surrénale ne contribue que dans une faible mesure au maintien des réserves de sodium de l'organisme. Chez l'animal surrénaléctomisé, la réabsorption au niveau du rein du sodium filtré dans l'urine primaire est de 98 % au lieu de 99,9 %, de sorte que l'aldostérone participe pour environ 2 % seulement à la rétention sodique du rein» GROSS.

A aldosterona estimula a reabsorção do sódio na porção distal dos tubos renais. A par desta reabsorção de Na e Cl, há um aumento da excreção de potássio e de iões hidrogénio<sup>1</sup>, com diminuição consequente do pH urinário.

Estes fenómenos iónicos não são devidos somente à troca do Na com os iões K<sup>+</sup> e H<sup>+</sup>, como tem sido admitido, com demasiada simplicidade. Há elementos, ainda, insuficientes para uma perfeita discussão deste problema. Com efeito, a acção da aldosterona sobre a excreção potássica e hidrogeniônica é menos constante do que a de retenção sódica. A excreção do potássio parece efectuar-se num ponto mais para jusante do tubo renal. Isto pode explicar certas aparentes anomalias de comportamento do sódio e do potássio sob a acção da aldosterona. Assim a kaliúria que segue a administração de aldosterona é por vezes transitória; o aumento da eliminação potássica precede, algumas vezes, a retenção do sódio.

O modo de acção da aldosterona e o local da sua actuação tem beneficiado, ultimamente, dos métodos de injeção directa da hormona na artéria renal e da técnica do «stop-flow». Assim, com o primeiro método provou-se que a sua acção electrolítica é unicamente renal. A técnica do «stop-flow» nas mãos de VANDER, MALVIN e col., mostrou que o local onde a aldosterona exerce as suas acções é no tubo distal. Contudo, após inactivação das células do tubo proximal por tartarato de sódio racémico não há retenção de sódio; a anulação funcional do tubo distal com cloreto

<sup>1</sup> «Largely as ammonium» ROSS.



de mercúrio, é seguida de retenção sódica (NICHOLSON). Parece que tanto uma localização proximal, como distal de acção devem existir.

O que se passa, verdadeiramente, nas células dos tubos renais não é conhecido. Uma vez mais se supõe que processos enzimáticos estejam envolvidos e que sejam influenciados pela hormona mineralocorticoide.

Vemos, portanto, que embora se tenha andado bastante, podemos, ainda hoje, tal como já o fizemos em 1959, transcrever as palavras de MACH escritas em 1957: «among the hormones of the adrenal cortex, aldosterone plays a special rôle» ... «However, numerous questions still worry us».

Mostrou-se que entre a administração de aldosterona e o começo da sua acção electrolítica medeia um certo espaço de tempo. No homem são citados tempos variáveis entre duas e seis horas.

A actividade retentora de sódio da aldosterona é antagonizada por alguns esteroides naturais <sup>1</sup>.

## 2 — *Funções extra-renais*

Para além das suas funções sobre o metabolismo electrolítico através do rim, tem-se posto a questão se o fenómeno não será mais universal e por isso extensivo a outros departamentos orgânicos. Alguns elementos, ainda dispersos, parecem confirmar esta ideia. Assim: o conteúdo das fezes em sódio baixa e o do potássio aumenta; há uma inibição da eliminação sódica pelo suor, saliva e suco gástrico.

A nível das células do organismo afirma-se, geralmente, que a aldosterona favorece a passagem do potássio intracelular para os líquidos extracelulares, por troca com  $\text{Na}^+$  e  $\text{H}^+$ . Tende, assim, a aumentar o sódio e a diminuir o potássio intracelulares. No entanto, verdadeiramente, pouco se conhece da sua acção sobre os electrólitos dos tecidos.

No que diz respeito à água, em doses fisiológicas, determina a sua retenção que obedeceria a um mecanismo indirecto: a retenção de sódio provocaria a libertação de hormona anti-diurética.

Em doses elevadas, a aldosterona provoca poliúria. AUGUST, NELSON e THORN mostraram que após um aumento de peso, retenção hidrossalina e ligeira subida da tensão arterial, o balanço sódico entra em

---

<sup>1</sup> «In adrenalectomized rats, antagonism is produced by hydrocortisone in amounts 400 times that of administered aldosterone» UETE e VENNING (1960). «Progesterone is likewise antagonistic» LANDAU e LUGIBIHL (1958).



equilíbrio<sup>1</sup>, enquanto que uma poliúria aparece e que a fuga de potássio continua. O mecanismo deste «escape» ao efeito da retenção de sódio da aldosterona não é conhecido. Este mesmo fenómeno de «escape» já havia sido observado com a desoxicorticosterona. «Escape occurs in patients with ADDISON's disease whether or not they are maintained on cortisone, so it is apparently unrelated to the secretion of adrenal steroids other than aldosterone» AUGUST e NELSON.

O metabolismo glicídico não é influenciado pela aldosterona senão em doses muito elevadas, suprafisiológicas e há autores que negam tal papel.

A aldosterona tem efeito antitóxico em relação a certas toxinas bacterianas.

A hormona mineralocorticoide potencializa a actividade pressora da noradrenalina quando as duas são administradas juntas. Pensa-se que este efeito seria provocado por intermédio do Na cuja distribuição no organismo está dependente da aldosterona.

«The interaction of these two hormones on the maintenance of the blood pressure warrants the proposal that aldosterone should be administered with noradrenaline in the treatment of intractable hypotension in patients suffering from shock. It will be noted that aldosterone can influence the height of the blood pressure by two separate mechanisms: indirectly, by its effect on renal retention of sodium leading to increased plasma volume, and more directly by its interaction with the humoral transmitters of the sympathetic nervous system» ROSS.

## C — FUNÇÕES DOS ANDRÓGENOS

Os andrógenos córticosuprarrenais têm uma actividade inferior à da testosterona — são «andrógenos fracos». Parece que só começam a ser segregados a partir dos 7 - 8 anos.

Têm um *efeito metabólico*, traduzido por um poder protídico-anabolizante, acompanhado, segundo se pensa, duma retenção intracelular de potássio.

Aceleram o *crescimento*, mas favorecem a calcificação das cartilagens de conjugação, perdendo, por isso, aquela propriedade ao fim de algum tempo. Em definitivo determinam, portanto, se longamente administrados, uma estatura pequena.

---

<sup>1</sup> Há inicialmente retenção de Na — vários dias; depois o sódio urinário vai aumentando e entre 5 a 15 dias a quantidade de Na eliminada é igual à absorvida.

No *plano sexual* determinam, na puberdade, o desenvolvimento dos pelos púbicos e axilares nos dois sexos, assim como dos grandes lábios e clítoris.

Estimulam as glândulas sebáceas e provocam as modificações da pele que ocorrem na puberdade. O aparecimento de *acne*, neste período, depende da súbita estimulação das glândulas sebáceas.

A etiocolanolona e a androsterona, quando não conjugadas elevam a temperatura do corpo. São por isso denominados — *esteróides pirogênicos*.

Alguns doentes que sofrem de ataques periódicos de febre, mostraram ter sob a forma não conjugada aqueles dois metabolitos, já no plasma, já na urina. O mecanismo da falta de conjugação não é conhecido.

A androsterona, quando administrada intramuscularmente determina uma queda acentuada do colesterol plasmático. O inconveniente do efeito pirogênico foi eliminado, associando-se com outra substância tal como acontece no «Atromid».



## Segunda Parte

### EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DO CÓRTEX SUPRARRENAL

#### 6.º CAPÍTULO

«L'exploration fonctionnelle du cortex surrénal présente un réel intérêt, non seulement pour l'endocrinologiste, mais encore pour l'omnipraticien, dont le domaine se voit peu à peu envahi par les evidences biologiques et cliniques qui dépassent largement le cadre d'une spécialité. La participation des surrénales et de leurs systèmes de commande á la plupart des processus pathologiques, implique une connaissance des moyens mis á notre disposition pour en préciser les modalités qualitatives et quantitatives du fonctionnement» ROMANI.

O córtex suprarrenal pode ser explorado por dois tipos de exames:

- 1) Exames biológicos dos metabolismos
- 2) Exames hormonais

#### 1) — EXAMES BIOLÓGICOS DOS METABOLISMOS

Estes exames fornecem elementos sobre as actividades hidroelectrolítica e glicoprotídica córticosuprarrenal.

A primeira destas funções está dependente essencialmente da aldosterona.

As *alterações hidro-iónicas* podem ser detectadas no sangue e na urina.

No sangue estudam-se:

- a) Ionograma — níveis sanguíneos do sódio, potássio, cloro, cálcio e fósforo; reserva alcalina.
- b) Volume sanguíneo; hematócrito

Na urina:

- a) Diurese e densidade urinária.
- b) Ionograma <sup>1</sup>.

A função hidroelectrolítica do córtex pode ser investigada, ainda, recorrendo a *provas dinâmicas*, de valor muito relativo. Com efeito, tais provas implicam fenómenos complexos: secreção da aldosterona e da hormona anti-diurética. Portanto, um sistema complexo de regulação metabólica de que a suprarrenal é, apenas, um elemento.

As provas que utilizam a ingestão de Na e K ou água exigem a integridade do tubo digestivo e conhecimento do estado funcional do rim.

As principais destas provas são:

- 1 — Prova de restrição sódica
- 2 — Prova de sobrecarga sódica
- 3 — Prova de sobrecarga hídrica

#### 1 — Prova de restrição sódica

Os fundamentos da *prova de restrição sódica* são os seguintes: a restrição intensa de sódio determina uma baixa da osmolaridade do plasma que bloqueia a libertação da hormona anti-diurética; daqui uma maior eliminação de água e uma redução da volémia. Desta hipovolémia resulta uma estimulação do volo-receptore carotídeo que por via reflexa (fibras vegetativas do glossofaríngeo ou fibras que vão para os gânglios simpáticos cervicais médio e superior) leva à hipersecreção de aldosterona e assim uma baixa da eliminação urinária do sódio e uma hiperaldosteronúria <sup>2</sup>.

No indivíduo normal o acréscimo da aldosterona é de valor variável. O máximo é atingido, geralmente no segundo dia.

Este teste é importante no estudo do síndrome de CONN e sobretudo para fazer o diagnóstico diferencial com as nefrites com perda de sal.

É, contudo, perigoso, no caso de doença de ADDISON, estando, assim absolutamente contra-indicado nos hipocorticismos primários. Nos casos de hipopituitarismo, em geral, a resposta aproxima-se da normalidade

---

<sup>1</sup> Atendendo sobretudo à relação Na/K que pode, também, ser estudada no suor e na saliva.

<sup>2</sup> Mais recentemente admite-se que a hipovolémia seria «apreciada» pelo aparelho juxta-glomerular do rim.



a denunciar a relativa integridade da função de regulação do sódio, naquela endocrinopatia.

## 2 — Prova de sobrecarga sódica

Esta prova baseia-se no facto que a administração de sódio a um indivíduo são se acompanha de redução significativa da secreção de aldosterona. A ingestão sódica causa um aumento da concentração osmótica do plasma e dos líquidos extracelulares e assim um aumento da libertação da A. D. H.; há aumento da volémia o que determina uma estimulação do volo-receptor atrial e assim uma inibição reflexa da secreção de aldosterona. Na urina observa-se uma queda da aldosteronúria e um aumento da natriúria. A hipervolémia poderá actuar, segundo mais recentemente se admite, através do aparelho juxta-glomerular renal.

É no estudo dos hiperaldosteronismo que esta prova se reveste de interesse. Assim, no síndrome de CONN, tal como na insuficiência cardíaca, nota-se a ausência da redução da taxa de eliminação urinária de aldosterona, o que significa a independência relativa da lesão córticosuprarrenal responsável do hiperaldosteronismo, em face dos seus mecanismos de regulação.

## 3 — Prova de sobrecarga hídrica

O teste de ROBINSON - POWER - KEPLER foi a primeira prova de sobrecarga hídrica descrita. Este teste embora de boa sensibilidade é complexo e por isso tem sido abandonado e substituído por outros mais simples e de idêntico valor: teste de SOFFER e GABRILOUE, teste de OLEESKY, teste de L. DE GENNES. Este último é bastante simples e descrevê-lo-emos mais à frente a propósito das insuficiências córticosuprarrenais.

DECOURT aconselha um protocolo que torna o teste bastante rápido e de idêntica sensibilidade: o doente ingere, em jejum, 600 c. c. de água em meia hora (200 c. c. de cada vez); esvazia-se a bexiga antes do início da prova. Recolhem-se as urinas que o doente elimina desde que toma a última porção de água até duas horas depois. A quantidade de urina, no indivíduo normal, deve aproximar-se da quantidade de água ingerida.

Esta prova é executada com o doente deitado. No dia seguinte pode fazer-se a *prova ortostática*: mesmo protocolo só com a diferença que o doente se conserva de pé. A quantidade normal de urina eliminada é de 350 c. c..



Em casos de insuficiência suprarrenal, a primeira dá valores à volta de 300 c. c. e a segunda à volta de 30 c. c..

\*  
\*      \*

A *função glicoprotídica* estuda-se, essencialmente, com os exames seguintes:

No sangue — dosagem da glicose, das proteínas, da ureia e do ácido úrico.

Na urina — dosagem da ureia, creatina, creatinina e ácido úrico.

Muitas vezes recorre-se, também, à *prova da hiperglicémia provocada* e ao *teste da sensibilidade à insulina*<sup>1</sup>.

Todos os exames citados são *provas indirectas*, porquanto procuram indagar o estado funcional do córtex suprarrenal através os seus efeitos sobre determinados equilíbrios metabólicos.

Como em todos os metabolismos as variáveis são múltiplas, compreende-se como os resultados obtidos desta forma, para fazer ideia do estado da função suprarrenal, sejam de valor muito relativo.

GRAY numa revisão recente afirma:

«Indirect methods of assessment of adrenal function will not be considered, for they are of limited value. Nevertheless, an estimation of the blood electrolytes may have to suffice for a diagnosis of acute hypoadrenalism. Hypokalaemic alkalosis may be suggestive — but no more — of CONN's syndrome or CUSHING's disease while, as a test of adrenal function, the effects of corticotropin in reducing the circulating eosinophils or on the ratio of urinary sodium to potassium are of little value».

De igual modo não atribuímos qualquer valor ao *teste da adrenalina* com a finalidade de explorar o sistema hipófiso-córticosuprarrenal com base na eosinofilia provocada. Sabe-se, com efeito, que com todas as técnicas empregadas até agora, não há qualquer secreção de corticosteroides após a sua administração. O teste carece, portanto, de especificidade.

O clássico *teste de THORN*, avaliando a percentagem de descida do número absoluto dos eosinófilos antes e após a administração de A. C. T. H., é não só para GRAY, como para a maioria dos autores modernos, um teste sem interesse na exploração do córtex suprarrenal.

---

<sup>1</sup> Teste contraindicado nas insuficiências suprarrenais.



Entre nós ele foi bem estudado, em 1958, por IRIARTE PEIXOTO que encontrou resultados sobreponíveis aos de THORN e DE FOSSEY e o considera como «uma boa prova para a avaliação do estado da função supra-renal». Posteriormente a exploração da suprarrenal tem sido orientada em moldes de maior precisão e em relação ao teste de THORN diz BAULIEU: «de nombreux facteurs influencent le taux des éosinophiles du sang et dans la plupart des cas pathologiques le rôle des hormones est loin d'être démontré. ... Parmi les facteurs hormonaux, les glucocorticoides (et l'A. C. T. H. via la surrénale) et l'adrenaline provoquent une éosinopénie dont on ne sait d'ailleurs pas le mécanisme».

Nos Serviços Europeus de Endocrinologia onde trabalhamos nunca o vimos empregar e habituámo-nos, assim, não só a não o usar, como a não aconselhá-lo <sup>1</sup>.

## 2) — EXAMES HORMONAIIS

As dosagens das hormonas ou dos seus metabolitos, quer no sangue, quer na urina, são, presentemente, o único método válido de exploração das funções do córtex suprarrenal.

Os estudos hormonais podem fazer-se medindo os seus níveis no sangue ou nas urinas sem prévia administração de substâncias ao doente — *exploração estática*.

A simples avaliação das taxas hormonais (hormonas ou metabolitos), pode não elucidar o diagnóstico. Casos há em que as cifras obtidas são de difícil interpretação por estarem muito próximas dos valores normais (sabe-se, também, que há variações quotidianas da eliminação dos esteroides). Por outro lado, existem doenças latentes na sua exteriorização bioquímica, em estado de repouso, e a anomalia só se revela quando se estimula ou inibe a glândula. Explorar o córtex num lado momento equivale a ter dele um conhecimento bastante limitado, pois interessa avaliar a sua capacidade reaccional frente a factores que, fisiológica ou patologicamente, o solicitam a novas adaptações.

A *exploração dinâmica* do córtex fornece elementos de tal modo valiosos que é quase impossível conceber o estudo de qualquer afecção córticosuprarrenal, sem o seu precioso concurso.

A exploração do córtex suprarrenal pode realizar-se de duas formas, originando dois tipos de provas ou testes. Ou se procura estimular o córtex-

<sup>1</sup> Um estudo mais completo deste assunto pode ser feito nos seguintes trabalhos: «Exploração dinâmica da função supra-renal» — IRIARTE PEIXOTO e «Principes techniques et resultats de l'exploration fonctionnelle des g. cortico-surrénales» R. du Prat., 3:303, 1958 — BAULIEU.



-*prova de estimulação* ou pelo contrário se procura inibi-lo funcionalmente — *prova de frenação ou supressão*. A exploração do eixo hipofiso-córticosuprarrenal, no sentido de determinar as reservas de A. C. T. H. e a sua repercussão sobre o córtex adrenal, realiza-se pelo chamado *teste da metopirona*.

Em todas estas provas dinâmicas se realizam dosagens das hormonas ou dos seus metabolitos, antes de dinamizar o córtex obtendo-se, assim, os chamados valores *base* e dosagens no decorrer ou (e) após essa dinamização.

As dosagens dos esteroides pode efectuar-se quer no sangue, quer nas urinas. Contudo, o que é em geral mais prático, viável e comum é a sua dosagem nas urinas. A dosagem dos esteroides no plasma não são acessíveis a tantas técnicas, como é o caso das urinas. Por outro lado, a avaliação da concentração duma hormona ou seus metabolitos no sangue só nos fornece informações a respeito do momento em que o sangue é colhido e sabemos das variações fisiológicas da sua secreção ao longo do dia e mesmo de dia para dia. No entanto, obedecendo a certos protocolos, as dosagens no sangue, ainda que menos acessíveis tècnicamente, podem informar válidamente do funcionamento do córtex.

Na prática, no entanto, são as determinações na urina que mais se usam.

Em geral, uma *exploração estática córticosuprarrenal* não é senão o primeiro tempo para a exploração dinâmica, uma vez que os valores *base* só por si fornecem ensinamentos limitados na grande maioria dos casos. É certo que o contexto clínico e laboratorial associados a uma simples dosagem estática dos esteroides, pode dar elementos de diagnóstico válidos, mas, na generalidade são incompletos.

Por isso as provas dinâmicas se revestem, hoje, de altíssima importância em todas as situações da patologia córticosuprarrenal.

#### A — *Prova de estimulação*

As provas de estimulação pela A. C. T. H. foram inauguradas por THORN que, como já se disse, apreciava os resultados pela contagem do número de eosinófilos sanguíneos antes e após injeção da corticotrofina.

Com o progresso da bioquímica dos esteroides e o emprego de métodos de dosagem de certo modo acessíveis passou-se a apreciar as modificações da taxa dos corticosteroides, sanguíneos e urinários, como índice da reactividade cortical.

A prova tem passado por vicissitudes técnicas várias, não só no que respeita à dose e tipo de A. C. T. H., como via e duração de administração.

Apenas nos referimos às variedades mais utilizadas em clínica endocrinológica, fazendo notar que a *finalidade a obter é a estimulação máxima*



*córticosuprarrenal*, de forma a poder-se reactivar uma glândula cuja involução, por vezes prolongada, pode necessitar incitações enérgicas. Pouco importante, portanto, o *modus operandi* escolhido, desde que responda àquele imperativo.

### 1 — Estimulação por via endovenosa

Descrevemos a técnica utilizada nos Serviços do Prof. DECOURT:

Recolhem-se as urinas de 24 horas, e fazem-se as dosagens dos esteroides<sup>1</sup> e da creatinina<sup>2</sup>, obtendo-se, assim os *valores de base*.

Faz-se (geralmente no dia seguinte) a perfusão endovenosa de 25 mg. de A. C. T. H. em 500 c. c. de soro glicosado isotónico ou soro fisiológico (que por si não influenciam a secreção córticosuprarrenal) durante 8 horas (ritmo de perfusão 50 c. c. por hora).

As urinas, para as segundas determinações hormonais, são recolhidas durante as 24 horas que seguem a colocação da agulha da perfusão (incluindo, assim, as 8 horas da perfusão). «Os valores dos esteroides urinários eliminados durante estas 24 horas, bastam para apreciar, por comparação com os valores *base* a quase totalidade da resposta suprarrenal» DECOURT.

Em certos casos (hipopituitarismos, por ex.) uma só estimulação não é suficiente, tendo-se então que fazer, em dias seguidos, duas ou três perfusões (as urinas podem recolher-se após a estimulação total ou em cada uma das perfusões).

Está demonstrado que a estimulação máxima córticosuprarrenal é obtida com perfusão de 1 a 2 mg. de A. C. T. H., por hora e que a quantidade de esteroides elaborados no córtex e eliminados nas urinas, após metabolização, depende do número de horas de estimulação máxima<sup>3</sup>. Isto significa que a perfusão tem que ser realizada de forma a injectar em cada hora pelo menos 1 a 2 mg. de A. C. T. H.; se a perfusão terminar antes das 8 horas tem que se repetir; se ao fim das 8 horas ainda resta certa quantidade de líquido este facto não tem importância, pois a quantidade administrada já foi suficiente.

<sup>1</sup> O mais frequente é dosearem-se os 17 - CS e os 17 - OHCS; no entanto, em certos estados patológicos, podem praticar-se outras dosagens adaptadas às anomalias que se investigam — cromatografia dos 17 - CS, pregnandiol, pregnantriol, etc.

<sup>2</sup> Com a finalidade de verificar a correcção da recolha total das urinas de 24 horas.

<sup>3</sup> Com 16 mg. em 8 horas, obtém-se, teoricamente, o efeito desejado. Na prática usam-se 25 mg. para fugir a certas causas de erro: absorção deficiente, em especial.



Nos indivíduos normais obtém-se, em geral, no que respeita os 17-CS neutros um acréscimo de 5 a 10 mg. e para os 17 - OHCS um aumento de  $15 \pm 5$  mg. <sup>1</sup>.

## 2 — Estimulação por via intramuscular

Esta técnica utiliza a A. C. T. H. — *retard* <sup>2</sup>. Apesar de não haver uma tão grande destruição muscular como com a A. C. T. H. simples, aponta-se o inconveniente duma reabsorção incompleta e desigual. No entanto, desta forma, a prova simplifica-se e pode fazer-se em regime ambulatorio.

Há diversas formas de realizar a prova, de acordo com a dose diária administrada e com os dias de estimulação.

Assim, DECOURT aconselha duas injeções <sup>3</sup> de 40 U. I. com 12 horas de intervalo. A segunda recolha de urinas (a primeira fez-se antes da A. C. T. H.-retard) inicia-se após a segunda injeção.

ROMANI e ALBEAUX-FERNET propõe uma só injeção de 40 U. I.. Se se deseja uma mais longa resposta do córtex suprarrenal, pode repetir-se a injeção 4 dias seguidos sempre à mesma hora.

As urinas podem recolher-se ou todos os dias ou só ao fim do teste.

Os valores normais obtidos com a A. C. T. H. - *retard* são maiores do que os obtidos com a perfusão.

Deste modo a taxa dos 17 - OHCS fica acrescida de 27 a 66 mg. em relação à cifra *base* e a dos 17 - CS de 9 a 30 mg. <sup>4</sup>.

As várias *modalidades* de estimulação do córtex suprarrenal pela A. C. T. H. são defendidas pelos diferentes autores que apresentam argumentos vários para justificarem a sua preferência. DECOURT utilizava quase sempre nos seus serviços da Pitié a prova da A. C. T. H. endovenosa afirmando que consegue tirar dela todas as informações que uma prova de estimulação pode fornecer.

ALBEAUX-FERNET defende a prova da A. C. T. H. - *retard* por poder melhor elucidar o estado funcional do córtex e para fugir aos acidentes secundários que, por vezes, se apontam à prova que utiliza a A. C. T. H. por via endovenosa (reações de intolerância eritematosa, prurido e cefaleias;

<sup>1</sup> Resultados idênticos têm-se obtido com uma A. C. T. H. obtida sinteticamente, preparada pelo Casa Ciba: «Ciba 30 920 - Ba.»

<sup>2</sup> A acção prolongada é obtida em geral pela associação de um sal de zinco a um pH conveniente.

<sup>3</sup> As injeções devem ser feitas em locais diferentes (1.<sup>a</sup> na região nadegueira e a 2.<sup>a</sup> na região deltoideia, por ex.).

<sup>4</sup> Com a técnica das quatro injeções obtém-se desde o primeiro dia do teste um acréscimo de 250 a 500 % para os 17 - OHCS e de 75 a 100 % para os 17 - CS.



no caso de insuficiência suprarrenal pode desencadear-se uma crise aguda por colapso e às vezes morte súbita).

Pessoalmente, já vimos em vários centros e já realizámos numerosas provas com a A. C. T. H. endovenosa e nunca constatámos reacções secundárias a não ser leves cefaleias. Nos casos de insuficiência córticosuprarrenal com sintomatologia muito intensa pode-se, prudentemente, administrar D. O. C. A. nos dias que precedem a prova, uma vez que os seus metabolitos não vão influenciar os resultados.

### 3 — *Prova de estimulação com estudo das variações dos corticosteroides sanguíneos.*

Este teste tem grande valor na exploração funcional do córtex e para alguns autores é «le seul test possédant une valeur absolue sur le plan de l'exploration fonctionnelle» ROMANI.

Aprecia-se, em geral, as variações dos 17 - OHCS livres sob a acção da corticotropina administrada em perfusão lenta.

Os 17 - OHCS livres plasmáticos são quase só constituídos por cortisol livre. O seu valor é de 10 mg. 100 c. c. (5,5 a 14 mg/100 c. c.).

Injecta-se a A. C. T. H. — 20 a 25 unidades, em perfusão, durante 4 horas. Nos indivíduos normais ao fim deste tempo o acréscimo verificado é de 40-50 mg/100 c. c..

As provas de estimulação pela A. C. T. H. estão, principalmente, indicadas no estudo das insuficiências córticosuprarrenais, permitindo distinguir as lesionais das de origem hipofisária ou hipotalâmica. Prestam contributo valioso no estudo dos hipercorticismos e na distinção das hiperplasias simples e dos tumores que são dotados, em princípio, de autonomia secretória.

### B — *Prova de frenação ou supressão*

Estas provas começaram a ser usadas a partir de 1950 com WILKINS. Este autor mostrou a acção inibidora da cortisona na eliminação dos 17 - CS nos casos de hiperplasia suprarrenal congénita.

Estabeleceu-se, ulteriormente, que esta acção supressora das funções córticosuprarrenais estava ligada ao poder inibidor dos corticosteroides naturais ou de síntese sobre a secreção hipofisária de A. C. T. H. e não a uma inibição, pela cortisona ou dos seus derivados, do efeito da A. C. T. H. sobre o córtex suprarrenal. Hoje, sabe-se, que a acção se exerce directamente sobre a produção e libertação do C. R. F..



Com a finalidade de se obterem supressões ou frenações cada vez maiores e de se fugir às alterações dos resultados que a metabolização do corticosteroide empregada podia determinar, sucessivamente se têm utilizado diversos derivados cortisónicos: prednisona, 9 $\alpha$  - fluor-prednisolona e dexametasona. O poder hipofiso-frenador da dexametasona e da 9 $\alpha$  - fluor-prednisolona é, respectivamente, 30 e 15 vezes o da prednisona. Como faz notar o nosso Mestre DECOURT «para ser correctamente realizada e interpretada, a prova de frenação deve responder às três condições seguintes:

1) Il est nécessaire de provoquer une dépression antéhypophysaire assez importante pour obtenir chez les sujets normaux une suppression presque-complète de l'élimination urinaire des 17 - CS d'origine cortico-surrénale et des 17 - OHCS.

2) Le produit administré aux doses efficaces doit être dépourvu d'action toxiques, en particulier, minéralo-corticoide.

3) Enfin, la dose administrée et les conditions du métabolisme du produit utilisé doivent être telles que l'épreuve n'entraîne pas par elle-même une élimination de stéroïdes susceptible de troubler l'interprétation des résultats».

Existem dois corticosteroides de síntese que obedecem a estas condições: 9 $\alpha$  - fluor-prednisolona e a dexametasona.

Geralmente emprega-se a dexametasona. Esta, a juntar ao seu elevado poder supressor hipotalâmico de C. R. F., tem, ainda, a vantagem de não determinar, praticamente, efeitos secundários (mineralocorticoides) e de não originar metabolismos urinários que vão alterar os resultados da prova. Por todas estas vantagens é ela a substância preferida por quase todos os autores para se realizar a prova de supressão do córtex suprarenal.

A técnica que utilizamos é a de DECOURT: Recolha das urinas de 24 horas para as dosagens base.

Administração, durante 5 dias seguidos, de dexametasona: 3 mg. por dia, divididos por três vezes, às principais refeições.

Ao 5.º dia, as urinas de 24 horas, são recolhidas para as mesmas dosagens de esteroides que se realizaram nas urinas base.

Resultados normais:

Os 17 - CS, na mulher, baixam para uma cifra à volta de 1 mg.; os 17 - OHCS para o mesmo valor, aproximadamente.

No homem os 17 - OHCS comportam-se como na mulher e os 17 - CS mostram um valor residual de 6 mg., mais ou menos, que corresponde à origem testicular.



As provas de frenação têm um grande interesse no estudo dos hiper-corticismos, permitindo em certa medida, como se verá, o diagnóstico diferencial entre hiperplasia, adenoma e cancro córticosuprarrenal. O seu emprego no estudo dos hirsutismos é, igualmente, de grande utilidade.

\*  
\*      \*

No estudo dos virilismos temos, muitas vezes, a necessidade de explorar a função andrógena do ovário, recorrendo a uma *prova mista* associando a dexametasona e a gonadotropina coriónica.

Com efeito, combinando a acção estimulante da gonadotropina coriónica (HCG) sobre os ovários, à supressão córticosuprarrenal pela dexametasona (DXM) tem-se uma prova dinâmica que permite a exploração bioquímica das três funções endócrinas do ovário: função estrógena, luteal e andrógena.

Os trabalhos de JAYLE e col. têm sido da maior importância neste capítulo.

No estudo dos virilismos recomendam o seguinte tipo de prova:

Supressão pela dexametasona durante 5 a 6 dias à razão de 3 mg./dia e estimulação pela gonadotropina coriónica na dose de 5 000U./dia durante os primeiros três dias.

Quando o doente tem um ciclo ovulatório com uma curva térmica bifásica, a prova faz-se na 2.<sup>a</sup> parte do ciclo do 3.<sup>o</sup> ao 8.<sup>o</sup> dias que seguem a elevação térmica.

As urinas recolhem-se nas 24 h. que precedem o teste — urinas de base e no 6.<sup>o</sup> dia.

Nas urinas de base faz-se a dosagem dos 17 - CS, da fracção A+E (androsterona + etiolanolona) e da deidroepiandrosterona. Nas urinas do 6.<sup>o</sup> dia a dosagem da A + E e se se puder levar as investigações mais longe as dosagens da fracção estrona + estradiol, do estriol, do pregnandiol e os 17 - OHCS de PORTER e SILBER.

Com a dose de DXM (dexametasona) empregada, 15 a 18 mg., consegue-se obter uma supressão quase total da actividade metabólica córticosuprarrenal.

A função andrógena dos ovários normais não é sensível à estimulação por 15 000 U. de gonadotropina coriónica, não havendo, portanto, quaisquer modificações se aquela função estiver intacta. Contudo, nos ovários patológicos, podendo ser responsáveis, na totalidade ou em parte, dum virilismo, as células endócrinas produtoras de andrógenos respondem à gonadropina coriónica. Esta estimulina, além disso, não tem acção sobre o córtex suprarrenal.



### C — Prova da metopirona

Entre as substâncias químicas inibidoras da esteroidogênese <sup>1</sup> a Metopirona ou SU 4885 <sup>2</sup> revelou-se como uma droga útil para explorar o eixo hipófiso-córticosuprarrenal. Originou-se, assim, uma prova ou teste realizado pela primeira vez por LIDDLE, em 1958, que ganhou grande difusão e que é de grande valor não só no estudo dos hipopituitarismos, como no hipercorticismo metabólico, contribuindo para o diagnóstico diferencial entre hiperplasia córticosuprarrenal e cancro.

A Metopirona tem a propriedade de inibir especificamente a  $11\alpha$ -hidroxilase. Desta forma corta a linha biogenética das hormonas suprarrenais entre o composto S de REICHSTEIN (11 - desoxicortisol ou 17 - OH - D. O. C.) e o cortisol e entre a D. O. C. e a corticosterona. Originam-se, assim, quantidades bastante elevadas de composto S e D. O. C. que depois de se metabolizarem são eliminados pelas urinas, uma vez que não se forma o inibidor fisiológico da A. C. T. H., isto é o cortisol.

O composto S elimina-se, sobretudo, sob a forma de tetrahydro-derivados que podem ser doseados pela reacção de PORTER e SILBER.

Portanto, no indivíduo normal a Metopirona faz aumentar (para o dobro ou mais) os 17 - OHCS no plasma e na urina, mas à custa dos metabolitos do composto S.

A prova pode ser efectuada administrando a Metopirona por via endovenosa ou «per os».

- a) Via endovenosa: 30 mg. de Metopirona por kg. de peso em 1000 c. c. de soro fisiológico, são dados em perfusão durante 4 horas.
- b) Oralmente: 3 a 4,5 g/24 horas (500/750 mg de 4 em 4 horas).

Recolhem-se as urinas de 24 horas no dia anterior para determinar o valor *base* dos 17 - OHCS.

Se a Metopirona é administrada endovenosamente a segunda colheita de urinas faz-se nesse mesmo dia <sup>3</sup>; se se administra a droga oralmente, recolhem-se as urinas nas 24 horas que se seguem à última tomada do medicamento, uma vez que o efeito máximo sobre os esteroides se situa nesse período <sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Amfenona, SU 4885 ou Metopirona e op'DDD.

<sup>2</sup> metil - 2 dipiridil (3') - 1 - 2 - oxo - 1 propana (da Casa Ciba).

<sup>3</sup> A perfusão começa-se, em geral, às 8 horas da manhã e a colheita das urinas de 24 horas inicia-se a essa mesma hora.

<sup>4</sup> Há, contudo, outros protocolos.



A aplicação desta prova às doenças córticosuprarrenais será analisada nos respectivos capítulos, mais à frente.

Queremos apenas chamar aqui a atenção da sua utilidade no estudo dos hipopituitarismos. Se não houver A. C. T. H., não se verificará na segunda amostra de urinas o aumento (300 a 400 %) dos 17 - OHCS que se observa nos normais. Contudo, para bem interpretar o resultado temos que previamente nos certificar que a função córticosuprarrenal está intacta pela prova de estimulação pela A. C. T. H..

A prova é, em geral, isenta de perigos, mas nalguns casos a função córticosuprarrenal pode estar demasiadamente comprometida e assistir-se a uma crise de insuficiência suprarrenal aguda.

Aplicámos a prova, há algum tempo, a uma doente portadora duma doença de SHEEHAN e criou-se uma situação de insuficiência suprarrenal aguda, com coma profundo, que foi aliás vencida, com altas doses de cortisol endovenoso.

## 7.º CAPÍTULO

### DOSAGEM DAS HORMONAS E METABOLITOS ESTEROIDES

Como já vimos, os esteroides eliminam-se, essencialmente, pelas urinas. Só pequenas quantidades de hormonas são eliminadas sob a forma livre, e a maioria dos metabolitos vão para a urina depois de conjugação. Há diversas formas de conjugação, havendo mesmo uma relação entre a estrutura do esteroide e o seu modo de conjugação. Portanto, tanto no sangue, como na urina, os esteroides encontram-se ou sob a forma *livre* ou sob a *forma conjugada*.

A conjugação faz-se com o *ácido glicurónico*, com o *ácido sulfúrico* e menos frequentemente com o *ácido fosfórico*. Embora não esteja provado uma associação possível seria a dos esteroides sem grupo hidroxilo com os aminoácidos ou com grupos tióis dos polipeptídeos.

Os hidroxí-esteroides condensam-se com o hidroxilo hemiacetalico do ácido glicurónico por uma ligação glicosídica originando os *glicurónidos* de esteroides ou *glicosiduronatos* de esteroides ou *glicuronidatos*.

A combinação com o ácido sulfúrico ou com o ácido fosfórico é uma ligação ester.

Nas urinas, 95 % dos corticosteroides são glicuronoconjugados, 1 % encontra-se no estado livre e a restante parte é constituída por ester-sulfatos.



Dos 17 - CS, os oxigenados em  $C_{11}$ <sup>1</sup>, são essencialmente glicuronoconjugados. 10 % dos 11 $\beta$  - OH-cetosteroides sofrem sulfoconjugação.

A D. H. A. e a epiandrosterona são sulfoconjugados.

20 % da androsterona sofre sulfoconjugação, o mesmo acontecendo a 10 % da eticolanolona. O restante é, sobretudo, glicuronoconjugado.

A conjugação dos esteroides torna-os predominantemente hidrossolúveis. «Portanto, para os removermos do meio aquoso que é a urina, para um dos solventes das gorduras com que habitualmente se extraem e onde se manipulam, há que hidrolisá-los previamente. A hidrólise constitue assim a primeira fase da maior parte das técnicas de endrocinologia». MANUEL HARGREAVES<sup>2</sup>.

A hidrólise dos esteroides conjugados pode ser *ácida* ou *enzimática*. Esta última está cada vez mais generalizada, uma vez que não tem os inconvenientes da hidrólise com os ácidos minerais que não só destróiem certos esteroides, como modificam a sua estrutura e libertam muitas substâncias estranhas coradas. A hidrólise ácida, ainda se emprega, correntemente, nos esteroides com 19 átomos de carbono que possuem maior estabilidade e não se alteram grandemente sofrendo esta hidrólise ácida, que a quente é, praticamente, completa. Os restantes esteroides não podem sofrer tais tratos e por isso todas as dosagens que se iniciam com tal processo de hidrólise devem ser banidas e os resultados olhados com grandes reservas.

A hidrólise enzimática utiliza a  $\beta$ -*glicuronidase* para os glicuronoconjugados e as *sulfatases* para os sulfoconjugados.

Com a  $\beta$ -*glicuronidase*<sup>3</sup>, consegue-se um bom rendimento no ponto de vista qualitativo, uma vez que não há destruição ou alteração dos esteroides e no ponto de vista quantitativo o rendimento se bem que satisfatório não é total pois provou-se haver na urina substâncias que se opõe à sua acção, impedindo assim a hidrólise de parte dos glicuronidatos.

As *sulfatases* realizam uma má hidrólise dos sulfatos de esteroides, no ponto de vista quantitativo uma vez que as sulfatases são dotadas de especificidade e assim só actua cada uma em determinado tipo de esteroide.

<sup>1</sup> 11 - ceto e 11 $\beta$ - OH androsterona.

11 - ceto e 11 $\beta$  - OH eticolanolona.

<sup>2</sup> «Semiologia Laboratorial da Glândula Córtrico-Suprarrenal (estudo experimental)» — Tese de Doutoramento, Porto, 1961.

<sup>3</sup> A  $\beta$ -glicuronidase encontra-se largamente difundida no reino animal sendo os órgãos mais ricos neste enzima o fígado, o baço e os órgãos sexuais. Também se encontra em bactérias nomeadamente na *Escherichia coli*. O suco digestivo da *Helix pomatia* (caracol) é rico em  $\beta$ -glicuronidase.



Para fazer a hidrólise enzimática dos sulfatos de esteroides é necessário empregar três tipos de sulfatases: a *arilsulfatase* para os sulfatos de fenolesteroïdes, a *esteroide-sulfatase* para os sulfatos de esteroides neutros e a *cortisona-sulfatase*.

Para os sulfatos recorre-se, preferentemente, a um tipo especial de hidrólise, denominado *solvólise*: a clivagem dos ester-sulfatos dá-se em certos solventes orgânicos em seguida ao deslocamento do radical  $SO_3$  para o oxigénio do solvente (éter etílico, dioxano, acetato de etilo, tetrahydro-furano).

Depois de livres (ou em certas técnicas ainda sob a forma de conjugados) os esteroides necessitam de ser submetidos a duas outras operações: *extracção* e *purificação*. A extracção faz-se com os solventes das gorduras, solventes alcoólicos ou pelo norbutanol.

A purificação dos extractos pode efectuar-se de formas diversas de acordo com o tipo de dosagem: lavagens alcalinas, com água, por precipitação com metais pesados, precipitação com bases azotadas, precipitação com acetona, precipitação pelo éter e adsorção sobre resinas troca-ções, carvão, etc.

Obtido o material a dosear (depois da hidrólise,<sup>1</sup> extracção e purificação) segue-se a dosimetria que pode ser gravimétrica (certos métodos de dosagem do pregnandiol), colorimétrica ou fluorimétrica.

Embora seja possível dosear-se um esteroide individualmente (cortisol, D. H. A., pregnandiol, etc.) nenhuma das reacções conhecidas nos esteroides é específica do esteroide em si, mas sim de determinado ou determinados grupos químicos do esteroide. O que torna «específico» determinado método de dosagem deste ou daquele esteroide ou esteroides não é a reacção final da dosagem, mas sim as operações preliminares que vão permitir separá-los dos outros. Assim a hidrólise, a extracção e a cromatografia<sup>2</sup>, permitem obter de forma mais ou menos completa o esteroide ou grupo de esteroides cuja dosagem se pretende fazer.

Já vimos como a hidrólise permite obter o esteroide livre da substância a que estava conjugado e o diferente tratamento que deve receber a urina consoante se trata dum glicuronoconjugado ou dum sulfoconjugado.

A extracção com o uso do solvente apropriado — idêntica polaridade entre o solvente e o esteroide, permite retirar só os esteroides ou esteroide que se pretendem analisar.

<sup>1</sup> Podem, evidentemente, dosear-se os esteroides conjugados.

<sup>2</sup> Método de análise química que tem por fim separar substâncias inicialmente misturadas.



A cromatografia, nas suas diferentes modalidades, de partição e de adsorção, em papel ou em coluna, permitiu levar a análise dos esteroides a uma fase notável de progresso que se revela utilíssima não só no que respeita à investigação, como à semiótica de rotina.

A purificação, como o seu nome indica, permite purificar os extractos libertando-os de impurezas e de cromogéneos que iriam interferir com a reacção analítica ponderal final<sup>1</sup>.

Consideraremos, em primeiro lugar e com uma perspectiva essencialmente prática, as possibilidades de dosagem nas urinas.

### 1 — Análise dos 17 - cetosteroides

Já sabemos que os 17 - CS derivam essencialmente dos andrógenos suprarrenais e testiculares (ou ováricos) e em menor quantidade do cortisol, cortisona, 17 - OH - D. O. C. e 17 - OH progesterona.

É a presença duma função cetona em C<sub>17</sub> que lhes dá o nome comum de 17 - cetosteroides ou 17 - oxo-esteroides.

Os métodos de dosagem dos 17 - CS totais têm sido vários mas, hoje, são universalmente aceites os que utilizam a *reacção de ZIMMERMANN*.

A reacção consiste na condensação, em solução alcalina, entre o meta-dinitrobenzeno e o grupo metílico, adjacente ao grupo 17 cetona, que é activado por este.

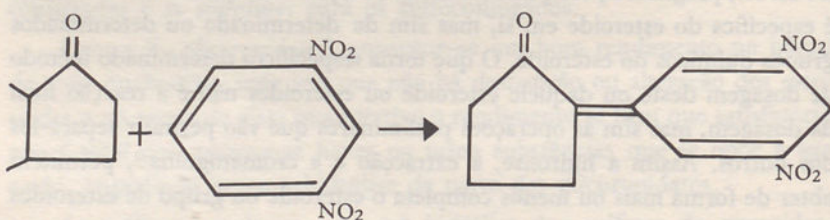


Fig. 9 — Reacção de ZIMMERMANN

<sup>1</sup> É evidente que num trabalho desta natureza não podemos entrar no estudo profundo de todos estes problemas, pretendendo-se somente dar uma ideia geral, da metodologia da análise dos esteroides hormonais. Para um estudo completo devem ler-se entre outros:

— «Analyse des Steroïdes Hormonaux» por JAYLE e col., Masson et Cie, Ed. — Tome I e II, 1961 e 1962.

— «The Chromatography of Steroides» E. Bush — Pergamon Press, 1961.



O composto resultante possui um tom colorístico purpúrico ou «permanganato»<sup>1</sup>.

Os métodos para obtenção do extracto sobre o qual se realizará a reacção de ZIMMERMANN são variados, mas há um denominador comum a todos.

A *hidrólise dos 17 - CS* é, em geral, ácida. Há várias modalidades empregando ou o HCl ou o H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> em concentrações diferentes. Nos métodos mais correntes emprega-se o ácido clorídrico na concentração de 10 a 15 %, com ebulição em refluxo durante 10 a 15 minutos. Embora para as necessidades correntes esta hidrólise ácida seja aceitável, o que é certo é que os ácidos minerais sempre alteram ou destróiem um certo número de 17 - CS.

A hidrólise enzimática dos 17 - CS é menos corrente mas tem vantagens sobre a anterior, ao permitir uma melhor recuperação de D. H. A. que é em parte destruída pelos ácidos minerais. Como os 17 - CS se encontram sob a forma de glicuronidatos e de sulfatos tem que se fazer com a β - glicuronidase e uma sulfatase.

A *extração dos 17 - CS* pode fazer-se com um número grande de solventes orgânicos tais como o éter, benzeno, tetracloreto de carbono, clorofórmio, tricloroetileno, dicloroetano e diclorometano.

Na *purificação* emprega-se, geralmente, um soluto saturado de carbonato de sódio e uma solução N ou 2N de NaOH, que arrastam do solvente os pigmentos ácidos e fenólicos (estrógenos). A purificação é necessariamente incompleta pois quanto mais se lava mais esteroides se perdem. Contudo, nos métodos correntemente utilizados consegue-se uma situação de compromisso aceitável.

Obtido o extracto purificado procede-se à reacção de ZIMMERMANN. Há fundamentalmente duas modalidades de reacção: método de CALLOW e método de HOLTORFF e KOCH. No primeiro usam-se soluções de metadinitrobenzeno e de potassa em etanol absoluto; no segundo a solução etanólica de KOH é substituída por uma solução aquosa de KOH 5N.

JAYLE e col., aconselham aquelas modalidades técnicas que «permitem uma purificação complementar extraindo a coloração de ZIMMERMANN pelo clorofórmio, diclorometano, éter ou pelo acetato de amido.

---

<sup>1</sup> Aliás a cor também se desenvolve noutros esteroides com função cetona em posição diferente e até em esteroides sem esta função, o que prova o valor dos primeiros passos — hidrólise, extração, purificação, da dosagem dos 17 - CS.



A maior parte dos cromogéneos interferentes ficam na fase hidro-alcoólica e a curva de absorção da reacção de ZIMMERMANN aproxima-se assim da dos 17 - CS de referência.

Na leitura fotométrica final (utiliza-se, geralmente, a deidroepian-drosterona como «standard») aplica-se a equação de correcção de ALLEN, para limitar os erros dos pigmentos interferentes.

As técnicas laboratoriais de dosagem dos 17 - CS que recomendamos entre o número avultado das que existem são:

- Método de JAYLE, CREPY e SCHOLLER <sup>1</sup>.
- Método de CALLOW <sup>2</sup>.
- Método recomendado pela «Medical Research Council Committee on Clinical Endocrinology» <sup>3</sup>.

Os valores normais de eliminação urinária dos 17 - CS variam, evidentemente, com o método empregado na sua dosagem, com o próprio laboratório e com o sexo e a idade. Cada laboratório deve estabelecer as suas cifras normais que irão sendo sempre aperfeiçoadas com o aumento do número de casos doseados. Um laboratório dinâmico é aquele que não só varia as técnicas que emprega, de acordo com os progressos científicos, como, utilizando uma dada técnica corrige continuamente os seus resultados. Se isto é verdade para o laboratório, em geral, é-o ainda mais para o laboratório de endocrinologia.

JAYLE, no livro já citado, apresenta os seguintes valores normais:

|          |   |                  |             |              |                       |
|----------|---|------------------|-------------|--------------|-----------------------|
| Mulheres | { | 18 a 35 anos ... | 9 mg/24 h.  | $\sigma$ 2,4 | extremos: 5 a 15      |
|          |   | 36 a 45 anos ... | 7,5         | $\sigma$ 2,1 | extremos: 3,5 a 11.   |
| Homens   |   | 20 a 40 anos ... | 13 mg/24 h. | $\sigma$ 2,1 | extremos: 9,0 a 17,0. |

<sup>1</sup> Ver «Analyse des esteróides hormonaux» JAYLE e col. TOME II:21, 1962.

<sup>2</sup> Ver «Semiologia Laboratorial da Glândula Córdico-Suprarrenal». MANUEL P. HARGREAVES. Tese de Doutoramento, 1961, pp. 295.

<sup>3</sup> The lancet I, 7296: 1415, 1963.



\*  
\*      \*

Os métodos expostos atrás permitem dosear os 17 - CS globalmente. Contudo, muitas vezes, é fundamental saber-se do comportamento dum só esteroide ou grupo afim.

Há métodos que permitem dosear os esteroides individualmente e no que respeita os 17 - CS, sobretudo a D. H. A.<sup>1</sup> e a androsterona<sup>2</sup>.

No entanto, a que se recorre mais frequentemente é à sua separação cromatográfica: cromatografia de adsorção em coluna ou cromatografia em papel.

Um método cromatográfico, iniciado em 1946 e ainda, hoje, com larga difusão é o de DINGEMANSE e HUIS IN'T VELD. É uma cromatografia de adsorção em coluna que utiliza como adsorvente a alumina que é lavada com 45 porções de 50 c. c. de benzeno a que se junta quantidades crescentes de álcool etílico. Em cada eluado obtido doseia-se pela reacção de ZIMMERMANN a quantidade de 17 - CS. Obtém-se desta forma uma curva com oito ondas, que constituem o cromatograma<sup>3</sup>. Estas ondas são numeradas de I a VIII e a sua composição não está, ainda, totalmente conhecida.

Sob o ponto de vista prático interessa saber que:

- onda I — é constituída por 17-CS não alcoólicos (artefactos de técnica)
- onda II — isoandrostanos 6- $\alpha$  ol, 17 ona
- onda III — D. H. A. e isoandrosterona
- onda IV — androsterona e um artefacto de técnica obtido por desidratação da 11 $\beta$  - OH androsterona.
- onda V — eticolanolona e um artefacto de técnica por desidratação da 11 -  $\beta$  OH eticolanolona
- onda VI — 11 $\beta$  - OH androsterona
- onda VII — 11 $\beta$  - OH eticolanolona
- onda VIII — 17 - CS não identificados.

<sup>1</sup> Pelas reacções de ZIMMERMANN, de KOBER OU de ALLEN.

<sup>2</sup> Pela reacção de PONTIUS.

<sup>3</sup> Em abcissas marcam-se os valores sucessivos das dosagens e em ordenados o número de cada eluado.



JAYLE e BAULIEU propõe um método, mais simples, que tem tido grande difusão, sobretudo em França, e que permite separar os 17 - CS em três fracções A, B e C.

Este método tem sofrido aperfeiçoamentos sucessivos e a técnica, hoje, usada é a de DROSDOWSKY, SCHOLLER e JAYLE.

As fracções obtidas são:

A — androsterona + etiolanolona (A+E)

B — deidroepiandrosterona (D. H. A.)

C — 17 - CS oxigenados em C<sub>11</sub>.

O primeiro tempo desta técnica consiste em fazer a hidrólise específica do sulfato de D. H. A. e fazer a extracção com diclorometano. A hidrólise faz-se levando o pH da urina a 4,7 juntando ácido acético e juntando 10 % de tampão acetato 2 M pH 4,7<sup>1</sup>.

Coloca-se na autoclave a 120° C durante 1 hora.

Os esteroides conjugados que restam são hidrolisados enzimaticamente com suco digestivo de *Helix pomatia*.

Depois da extracção e adsorção, sobre a coluna de alumina, elue-se a androsterona+etiocolanolona com benzeno contendo 1 % de etanol. Os 11 - oxi - 17 - CS que ficam na coluna obtêm-se, a seguir, com metanol ou etanol.

A correspondência das fracções deste método com as ondas do cromatograma da técnica de DINGEMANSE é a seguinte:

B = I + II + III = D. H. A.

A = III + IV + V = A+E (androsterona+etiocolanolona)

C = VI + VII = 17 - CS oxigenados em C<sub>11</sub>.

Os valores normais são os seguintes:

Fracção A — Homens 6 - 12 mg/24 h. (média - 7,5)

— Mulheres 3 a 6 (média - 5)

Fracção B — Homens 2 - 5 (média - 3)

— Mulheres 1 - 3 (média - 2)

<sup>1</sup> Este tampão obtém-se do modo seguinte:

Soluto A — 272 g. de Na CO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> cristalizado + H<sub>2</sub> O destilada q. b. 1.000 ml.

Soluto B — 120 g. de HCO<sub>2</sub> - CH<sub>3</sub> + H<sub>2</sub> O destilada q. b. 1.000 ml.

Na altura do seu emprego misturam-se os dois solutos na relação de 136/114.



Fracção C — H. - 2 - 4 (2,7)  
 — M. - 1 - 3 (1,8)

No método de DINGEMANSE: (em mg/24 horas)

|          | Homens | Mulheres |
|----------|--------|----------|
| Onda I   | — 0,75 | 0,5      |
| II + III | — 3    | 2        |
| IV + V   | — 7,5  | 5        |
| VI + VII | — 2,7  | 1,8      |
| VIII     | — 1,05 | 0,70     |

Os 17 - ceterosteroides podem, ainda, ser separados e depois identificados por *cromatografia em papel*. Os sistemas utilizados são ou do tipo ZAFFARONI ou do tipo BUSH.

Feita a sua separação no papel, as «manchas» dos 17 - CS podem ser detectadas e caracterizadas já pela reacção de ZIMMERMANN no papel, já por outros reagentes das cetonas (2,4 - dinitro-fenil-hidrazina, etc.).

A avaliação dos 17 - CS pode ser feita pelos seguintes métodos:

a) método visual; b) densitometria; c) dosagem após eluição dos esteroides.

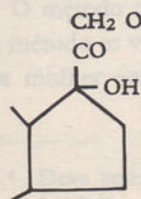
Há, hoje, igualmente, métodos válidos para a dosagem dos 17 - CS na sangue, seu fraccionamento e dosagem individual. Não são de aplicação tão corrente.

## 2 — Corticosteroides

Para se dosearem os corticosteroides recorre-se às características químicas da cadeia lateral unida ao C<sub>17</sub>, suporte de determinadas reacções químicas.

Sob este aspecto podem distinguir-se os seguintes grupos:

1) Esteroides que têm uma cadeia lateral dihidroxi-acetona:

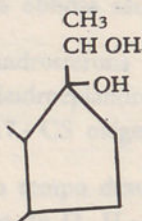


17,21 diol 20 - ona (ou  
 17,21 - dihidroxi - 20 - cetona)



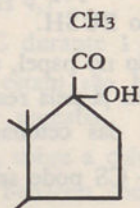
Esta característica química é comum a todos os tetrahydro-derivados dos esteroides com C<sub>21</sub> e com OH em C<sub>17</sub> (cortisol, cortisona e seus tetrahydro-derivados).

- 2) 21 - desoxi 17,20 - glicol

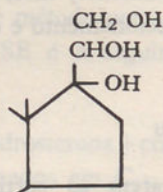


Encontra-se no pregnantriol, por ex.

- 3) 21 - desoxi 17, 20 - cetol



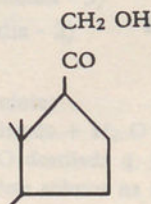
- 4) 17, 20, 21 triol (glicerol)



Este último grupo encontra-se nos corticos e cortolonas.

Estes 4 grupos têm todos um hidroxilo (OH) no carbono 17; são, portanto, 17 - OHCS (17 - hidroxicorticosteroides).

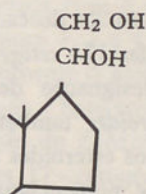
- 5) 20, 21 cetol





Esta cadeia lateral encontra-se nos corticosteroides não hidroxilados em  $C_{17}$  e assim na corticosterona, na 11 - dehidrocorticosterona, D. O. C. e aldosterona. Os seus derivados tetrahidroxilados eliminam-se conservando esta cadeia.

6) 20, 21 glicol



É uma forma de redução da cadeia lateral anterior.

Os dois últimos grupos são 17 - desoxicorticosteroides.

I — *Esteroides redutores*

A propriedade redutora dos grupos 1 e  $5^1$  é utilizada para determinação dos *esteroides redutores*.

Os métodos de dosagem que utilizam esta propriedade redutora doseiam os tetrahidro-derivados do cortisol, cortisona e composto S, bem assim como a corticosterona, composto A, D. O. C. e aldosterona.

Tem-se usado, sucessivamente, a redução do ião cúprico, do ácido fosfomolibdico (método de HEARD e SOBEL) e da tetrazolina. Só o último método redutor é que tem difusão, estando os dois primeiros abandonados. A determinação dos *corticoides redutores da tetrazolina* implica ou uma hidrólise enzimática ou faz-se sem hidrólise (método de EDWARDS e KELLIE).

Os sais de tetrazolina têm uma acção oxidativa que se limita ao grupo  $\alpha$  - cetólico da cadeia lateral, satisfazendo, assim, uma condição que não era observada nos outros métodos.

O método de NOWACZYNSKI<sup>2</sup> utiliza o azul de tetrazolina. Com este método os valores normais oscilam, no homem, entre 6,6 e 11 mg/24 h. e na mulher entre 4,1 e 11.

<sup>1</sup> Deve entender-se esteroides com aqueles grupos químicos.

<sup>2</sup> JAYLE e col. idem pp. 132.

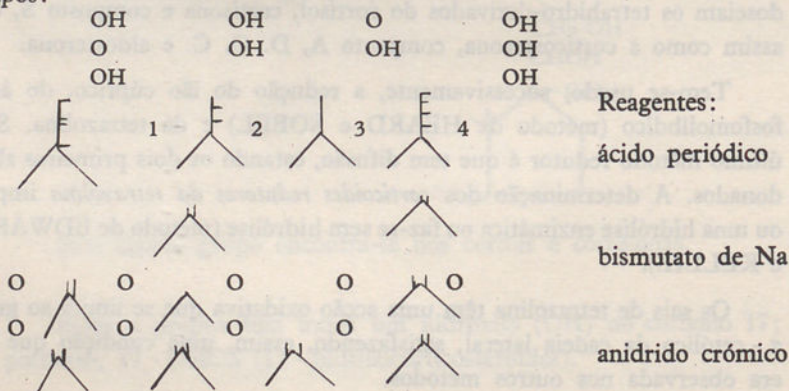


II — 17 - hidroxicorticosteroides totais ou esteroides 17 - cetogéneos

É possível converter todos os 17 - hidroxicorticosteroides, isto é os esteroides com os grupos 1, 2, 3 e 4 (um hidroxilo ligado ao carbono 17) em 17 - cetosteroides, por uma oxidação enérgica que amputa a cadeia lateral ligada ao C<sub>17</sub>, passando aí a ficar uma função cetona. Geram-se, assim, 17 - CS que podem ser doseados pela reacção de ZIMMERMANN. Daí o nome de *esteroides 17 - cetogéneos*, isto é, esteroides que originam 17 - cetosteroides. A designação de 17 - hidroxicorticosteroides totais ou só 17 - hidroxicorticosteroides também tem significado absoluto pois os métodos doseiam todos os esteroides com um hidroxilo em C<sub>17</sub>. Insistimos nesta particularidade de nomenclatura porque é também comum dar-se o nome de 17 - hidroxicorticosteroides (autores americanos, sobretudo), àqueles esteroides que se doseiam pela reacção de PORTER e SILBER. Veremos a seguir que esta reacção não engloba todos os 17 - OH corticosteroides e que o seu suporte químico é diferente.

A oxidação dos 17 - OHCS pode realizar-se pelo método de TALBOT e EITINGON, proposto em 1944, com o ácido periódico; pelo método de NORBYMBERSKY (1952) com o bismutato de sódio ou com o anidrido crómico método de WILSON e FAIRBANKS, 1955).

Os resultados são diferentes, pois a oxidação incide em diferentes grupos:



Tal como se pode ver no esquema anterior o método que usa o ácido periódico apenas converte em 17 - CS os esteroides com cadeias laterais do grupo 2 e 4, isto é as cadeias 17, 20 glicol e 17, 20, 21 triol. É, portanto, um método muito incompleto.

O método que utiliza o anidrido crómico é um oxidante bastante forte e converte todos os 17 - OH esteroides em 17 - CS. Não é vulgarmente usado.



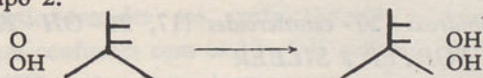
O método mais amplamente escolhido e sobretudo no Reino Unido, é o de NORYMBERSKI. A oxidação com o bismutato de sódio<sup>1</sup>, tem a grande vantagem de incluir um subgrupo importante dos 17 - OH esteroides isto é o grupo de cadeia lateral dihidroxiacetona (grupo 1).

NORYMBERSKI e APPLEBY conseguiram variantes do método usando uma redução preliminar com borohidreto de sódio ou zinco.

No método inicial, a urina é oxidada com o bismutato de sódio. Os 17 - CS formados por oxidação dos grupos 1, 2 e 4, juntam-se aos 17 - CS preformados, isto é, àqueles que normalmente já existem na urina. Segue-se a hidrólise ácida e a quente. A extracção é feita com o dicloreto de etileno. Obtido o extracto, procede-se à reacção de ZIMMERMANN e à leitura. O valor obtido deve-se aos esteroides 17 - cetogéneos + os 17 - CS. Se, previamente, noutra amostra da mesma urina se tiver feito a dosagem dos 17 - cetosteroides, obtém-se por diferença o valor dos esteroides 17 - cetogéneos, isto é aqueles que derivam dos grupos 1, 2 e 4.

Se se fizer uma redução preliminar com borohidreto de sódio todas as cetonas são convertidas em alcoois:

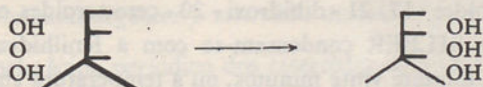
- a) Os esteroides com cadeia lateral do grupo 3 convertem-se nos do grupo 2.



17, 20 cetol

17, 20 glicol

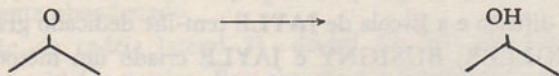
- b) Os com cadeia lateral do grupo 1 convertem-se nos do grupo 4.



17, 21 diol 20 - ona

17, 20, 21 - triol

- c) Todos os 17 - cetosteroides são convertidos nos correspondentes 17 - OH compostos (17 $\beta$  - OH androstanos).



Desta forma, se se fizer, agora, a oxidação com o bismutato de sódio (ou melhor, ainda, com o periodato) todos os 17 - OH corticosteroides (grupos 1, 2, 3 e 4) são convertidos em 17 - cetosteroides e por outro lado os 17 - cetosteroides normalmente já existentes na urina são eliminados,

<sup>1</sup> Os membros do «Medical Research Council Committee on Clinical Endocrinology» desde 1963 que recomendam o emprego de periodato em vez de bismutato.



não indo por isso interferir na reacção colorimétrica final <sup>1</sup>. Determinam-se, assim, os 17, 20, 21 - triois (cortois e cortolonas), os 17, 21 - diol - 20 - onas (cortisol e cortisona) e os seus derivados dehidro e tetrahidro, o pregnantriol, a 17 - OH progesterona e derivados.

O método do bismutato e o método do borohidreto-bismutato fornecem, aproximadamente, idêntica informação uma vez que os esteroides do grupo 3 (17, 20 cetol) contribuem de forma muito pequena.

NORYMBERSKI aplica a seguinte nomenclatura para os esteroides doseados pelos seus métodos: esteroides 17 - cetogéneos para os determinados pelo método do bismutato e 17 - hidroxicorticosteroides para os avaliados pelo método borohidreto-bismutato.

O último método é, em geral, o de escolha não só por não depender duma outra dosagem (a dos 17 - CS) na mesma urina, como, ainda, por ser mais preciso pois o resultado é obtido com uma só leitura colorimétrica.

Os *valores normais* obtidos com este método (expressos em equivalentes de D. H. A.) são os seguintes:

Homem — 9,6 a 19,2 (média 13,1) mg/24 horas

Mulher — 4,6 a 13,4 (9)

### III — 17,21 - dihidroxi - 20 - cetosteroides (17, 21 - OH - 20 - CS), cromogéneos de PORTER e SILBER

Em 1950, PORTER e SILBER descobriram uma reacção corada para os corticosteroides tendo em C<sub>17</sub> uma cadeia dihidroxiacetona (esteroides do grupo 1).

Estes esteroides - 17, 21 - dihidroxi - 20 - cetosteroides ou cromogéneos de PORTER e SILBER condensam-se com a fenilhidrazina, em meio sulfúrico, a 60°, durante vinte minutos, ou à temperatura ambiente durante 8 a 12 horas, dando um composto amarelo.

Embora a reacção de PORTER e SILBER não seja absolutamente específica dos corticosteroides que se querem dosear e nela se desenvolvam cromogéneos estranhos que podem prejudicar o resultado, este método tem grande difusão e a Escola de JAYLE tem-lhe dedicado grande atenção, tendo SCHOLLER, BUSIGNY e JAYLE criado um método rápido de dosagem por modificação daquela método. Tem cinco fases:

<sup>1</sup> Os dois reagentes podem ainda ser usados na sequência oxidação-redução-oxidação. O Na Bi O<sub>3</sub> oxida os 17 - OH - esteroides dos grupos 1, 2 e 4, convertendo-os em 17 - CS. O BH<sub>4</sub> vai eliminar todos os 17 - CS, transformando-os nos 17 - OH derivados correspondentes. Oxidando, novamente, como bismutato de sódio obtém-se a conversão dos esteroides do grupo 3 em 17 - CS. Doseiam-se, assim, só os esteroides com cadeia lateral 17,20 cetol.



— hidrólise pela  $\beta$ -glicuronidase e a sulfatase do suco de *Helix pomatia*.

— extracção de 2 minutos por 5 volumes de clorofórmio ou diclorometano.

— uma lavagem de 1 minuto com soda diluída.

— uma extracção de 2 minutos duma parte alíquota do extracto clorofórmico com o reagente fenilhidrazina-ácido sulfúrico-etanol.

— medida da densidade óptica com o espectrofotómetro depois de aquecimento das amostras a 60° durante 30 minutos.

Os resultados normais são os seguintes (SCHOLLER e col.):

Homem — 3,0 - 9,0 (média 5,9) mg/24 horas

Mulher — 2,9 - 6,1 (4,5)

Crianças:

2 a 5 anos - 0,5 - 1,8 (1,0)

8 a 10 anos - 1,0 - 4,2 (2,4)

12 a 15 anos - 2,1 - 6,7 (3,8).

Tal como mais atrás referimos é, também, costume dar-se o nome de 17 - hidroxicorticosteroides aos corticosteroides doseados por este método. Para evitar confusões com os 17 - OH corticosteroides do método de NORYMBERSKI, será melhor adoptar a nomenclatura 17, 21 - dihidro-20 - cetosteroides ou então para maior simplicidade chamar-lhes 17 - OH - corticosteroides de PORTER e SILBER.

#### IV — Esteroides formaldeidogéneos e esteroides acetaldeidogéneos

A oxidação pelo ácido periódico dos esteroides com uma cadeia lateral 17, 21 diol - 20 ona; 17, 20, 21 triol; 20, 21 cetol e 20, 21 glicol, provoca a libertação de formol cuja dosagem permite deduzir a quantidade de corticosteroides presentes.

Este método foi descrito por LOWENSTEIN e col., em 1946 e está, hoje, praticamente abandonado.

A oxidação da cadeia lateral 21 - desoxi 17, 20 - glicol pelo ácido periódico, liberta aldeído acético. Esta reacção é o fundamento da dosagem dos *corticoides acetaldeidogéneos*, método posto em prática por COX, em 1952. Este método é muito específico, pois só os esteroides com esta cadeia (pregnantriol, pregnantrionas) produzem o aldeído acético.

Não é, contudo, muito generalizado, porque, tal como já acontecia para o método anterior em relação ao formol, é difícil obter e medir o aldeído acético.



Valores normais:

|                               | H.       | M.             |
|-------------------------------|----------|----------------|
| Corticoides formaldeidogêneos | — 8 - 12 | 5 - 8 mg/24 h. |
| Corticoides acetaldeidogêneos | — 2 - 5  | 2 - 4          |

V — *Corticoides D. N. P. H.*

Com base no conhecimento da dinitrofenilhidrazina dar, com os derivados cetônicos, hidrazonas que se coram em meio alcalino, GORNALL e Mc DONALD criaram um método de dosagem dos corticosteroides com a cadeia lateral 21 desoxi 17, 20 cetol; 20, 21 cetol e 17, 21 - dihidroxi - 20 cetona.

Este método revelou ter interesse qualitativo no estudo da estrutura dos esteroides e igualmente um certo interesse quantitativo, permitindo dosear o grupo de esteroides apontados — *corticoides D. N. P. H.*.

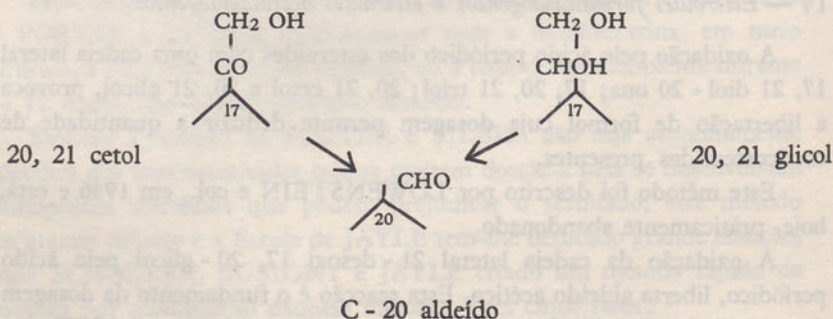
Não é, contudo, um método que satisfaça as exigências da rotina. Com hidrólise enzimática os valores normais são:

Homem — 8,4 - 16,6 (média 12,5) mg/24 h.

Mulher — 4,7 - 11,7 (média 8,3) mg/24 h.

VI — *Dosagem dos 17 - desoxicorticosteroides*

Os 17 - desoxicorticosteroides são os corticosteroides sem grupo hidroxilo no carbono 17. São os corticosteroides com cadeia lateral 20,21 cetol e 20, 21 glicol. Compreendem, assim, a corticosterona, a 11 - dehidrocorticosterona, D. O. C., aldosterona e os seus metabolitos tetrahidroxilados. Por oxidação-redução os dois tipos estruturais de 17 - desoxicorticosteroides são convertidos em C - 20 aldeídos:



Estes aldeídos podem ser convertidos nos correspondentes ácidos hidroxâmicos e estes nos seus derivados férricos que são purpúreos.

Estas transformações são a base dum método de determinação dos 17 - desoxicorticosteroides proposto, em 1960, por EXLEY, INGALL, NORBYMERSKI e WOODS. Não é uma dosagem usual.



## CROMATOGRAFIA DOS CORTICOSTEROIDES

A cromatografia dos corticosteroides é, sobretudo, de partição<sup>1</sup>, em papel ou em coluna. A cromatografia de adsorção não se presta para os corticosteroides uma vez que a sua molécula é facilmente alterada por adsorventes como a alumina, o que arrasta a significativas perdas. Mesmo os adsorventes fracos como o gel de sílica ou o Florisil, têm aplicações muito limitadas.

É na cromatografia de partição que se encontra o método que pode resolver a maior parte dos problemas analíticos dos corticosteroides.

Os sistemas de solventes empregados são vários, mas podem ser englobados nos dois tipos seguintes: sistemas de fase fixa relativamente não volátil (tipo ZAFFARONI) e sistemas de fase fixa polar e volátil (tipo BUSH).

Ao primeiro tipo pertence o sistema *tolueno-propanodiol* que representa a primeira fase da cromatografia dos corticosteroides, sendo um sistema de referência bastante importante. Há variantes deste sistema para obviar a alguns dos seus inconvenientes.

Outros sistemas deste tipo têm a seguinte constituição: formamida-hexano; propanodiol-hexano; formamida-hexano-benzeno; formamida-benzeno; formamida-clorofórmio; propanodiol-benzeno, etc.

O propanodiol e a formamida são as fases fixas mais utilizadas.

A fase fixa impregna o papel e este tempo é importante pois é em função da quantidade de solvente que impregna o papel que depende a velocidade e a qualidade da cromatografia.

Estes sistemas permitem separar quantidades relativamente grandes de esteroides, tendo muita aplicação numa cromatografia preparatória, permitindo fazer a separação de grupos de esteroides que serão ulteriormente cromatografiados, para se chegar à separação final.

---

<sup>1</sup> «A cromatografia de partição faz-se habitualmente em papel impregnado com uma fase — um solvente — a que chamaremos *fase fixa*. No papel depõe-se o extracto com os produtos que queremos separar; depois, esse papel é percorrido por um líquido ou uma mistura de líquidos, a que chamaremos *fase móvel*. Cada uma das substâncias que constituíam a mistura, migrará mais ou menos rapidamente após a frente da fase móvel, consoante as suas afinidades. Se ao fim revelarmos cada uma das substâncias que constituíram essa mistura mergulhando o papel por ex. no r. de ZIMMERMANN, tetrazolina, ou outro, verificamos que elas se distribuem a distâncias muito diferentes do ponto de partida. Damos o nome de Rf ao quociente entre a distância percorrida por cada uma das manchas e a distância percorrida pela frente do solvente» MANUEL HARGREAVES.



Nestes sistemas o equilíbrio é rapidamente atingido, mas são lentos e a secagem do papel necessita a elevação da temperatura o que pode determinar depósitos da fase fixa que podem ir interferir nos processos ulteriores.

Nos sistemas de BUSH a impregnação do papel faz-se por intermédio da fase gasosa. Por isso, o equilíbrio só é atingido ao fim de algumas horas do papel ser colocado no tanque de cromatografia saturado pelos vapores da fase fixa e móvel.

A cromatografia inicia-se com a colocação, no recipiente superior do tanque onde mergulha a extremidade do papel, da fase móvel.

Há vários sistemas:

éter de petróleo-metanol-água (100:80:20) — tipo A de BUSH

benzeno-metanol-água (100:50:50) — tipo B<sub>5</sub>

tolueno-acetato de etilo-metanol-água (90:10:50:50) — tipo C, etc.

O máximo rendimento dá-se a temperaturas  $\geq 30^{\circ}$  C, mas pode ser realizada à temperatura ambiente.

São sistemas rápidos e a secagem dos cromatogramas é muito fácil à temperatura ambiente.

\*

\*

\*

## DOSAGEM DOS CORTICOSTEROIDES NO SANGUE

Como se viu, no sangue, os corticosteroides estão, no plasma, sob a forma livre ou conjugada.

Os corticosteroides livres encontram-se em quantidades muito pequenas e por isso os métodos da sua dosagem devem não só ser sensíveis, como específicos. Estas características são difíceis de se encontrarem num determinado método e por isso a base da sua dosagem, está, em geral, na sua separação prévia, por cromatografia.

Das três hormonas córticosuprarrenais é o cortisol que predomina, mas numa concentração pequena — à volta de 10  $\mu$ g/100 ml. A corticosterona, que nalguns animais é predominante, no homem encontra-se numa concentração que é um décimo da do cortisol. Os valores da aldosterona são da ordem de grandeza de 0,04-0,08  $\mu$ g/100 ml.

Têm sido, igualmente, identificados no sangue periférico em condições normais e patológicas pequenas quantidades de cortisona, composto A e substância S.

Os metabolitos destes esteroides, principalmente os derivados do cortisol, encontram-se sob a forma de glicuronoconjugados.

A aldosterona no sangue periférico só pode ser doseada pelos métodos de diluição isotópica.



Diversos métodos têm sido propostos para se dosar o cortisol e a corticosterona.

Aqueles que se baseiam na propriedade que têm certos esteroides, incluindo o cortisol e a corticosterona, de serem fluorescentes em presença de ácido sulfúrico concentrado, tiveram e têm presentemente grande interesse. São deste tipo os métodos de SWEAT (1955), de PETERSON (1957) e de BONDY e UPTON (1957), que são, no entanto, tècnicamente difíceis.

Recentemente, essa propriedade foi aproveitada, de novo, originando um método simples de dosagem do cortisol no sangue.<sup>1</sup> Sabe-se que a maior parte da fluorescência é devida ao cortisol, podendo-se aumentar a especificidade fazendo uma partição entre o benzeno e a água. O benzeno arrasta grande quantidade de material fluorescente e o cortisol fica na fase aquosa. Com as técnicas de BRAUNSBURG e JAMES (1962) e de JAMES, LANDON e WYUN (1962), menos do que 4 ml de plasma são necessários e a dosagem fica feita em três horas. A importância desta técnica é bastante grande não só pela sua rapidez, como relativa facilidade. Começa a ser largamente usada na Inglaterra.

É deste tipo, igualmente, a técnica fluorescente descrita por VERMEULEN e STRAETEN (1964)<sup>2</sup> que se realiza em 5 horas e é uma variante da técnica de VAN VIES (1961)<sup>3</sup>. Este autor obtém um extracto plasmático pelos modos clássicos e faz uma purificação por partição entre água e tetracloreto de carbono.

Além deste grupo de métodos baseados nas propriedades fluorescentes dos corticoides, há aqueles que utilizam reacções colorimétricas, nomeadamente a de PORTER e SILBER. O método de NELSON e SAMUELS (1952)<sup>4</sup> baseia-se nesta reacção colorimétrica realizada depois duma cromatografia preliminar com Florisil activado.

É um bom método, mas a activação de Florisil, coloca-o fora do campo da rotina. Obtêm-se valores de  $13,6 \pm 6 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

O método de PORTER e SILBER<sup>5</sup>, com base na reacção destes autores, elimina a cromatografia preliminar e depende da extracção do

<sup>1</sup> Na realidade mede-se um grupo de esteroides — os 11 — hidrocorticosteroides (11 - OHCS). A sua determinação também se pode fazer nas urinas.

<sup>2</sup> VERMEULEN A. and M. VAN DER STAETEN — J. Clin. Endoc. and Met., 24:1188, 1964.

<sup>3</sup> VAN DER VIES, J. — Acta Endocr. 38:399, 1961.

<sup>4</sup> NELSON, D. H. and SAMUELS, L. T. — J. Clin. Endoc. and Metab. 12:519, 1952.

<sup>5</sup> SILBER, R. H. and PORTER, C. C. — J. Biol. Chem. 210:923, 1954.



plasma com clorofórmio seguida da extração desta fase de clorofórmio pelo reagente fenilhidrazina - ácido sulfúrico - etanol.

Em 1957, PETERSON, KARRER e GUERRA, simplificaram este método tornando-o, ainda, mais sensível. O método de PETERSON é largamente usado e dá como valores normais  $14,0 \pm 4,5 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ .

A reacção de PORTER e SILBER não é, como se sabe, específica do cortisol<sup>1</sup> e por essa razão os resultados são, muitas vezes, referidos como 17-hidroxicorticosteroides plasmáticos, embora fosse preferível, tal como já aconteceu para as urinas, chamar-lhe cromogéneos de PORTER e SILBER ou 17-OH-corticosteroides plasmáticos de PORTER e SILBER.

A comparação dos valores dos 17-OH-corticosteroides plasmáticos e do cortisol (obtidos por cromatografia em papel) mostra que, geralmente, aqueles são um índice válido do cortisol plasmático.

A aplicação clínica dos valores dos 17-hidroxicorticosteroides plasmáticos deve levar em linha de conta as suas variações normais. As variações diurnas podem ser vistas no gráfico seguinte modificado de JENKIUSP.

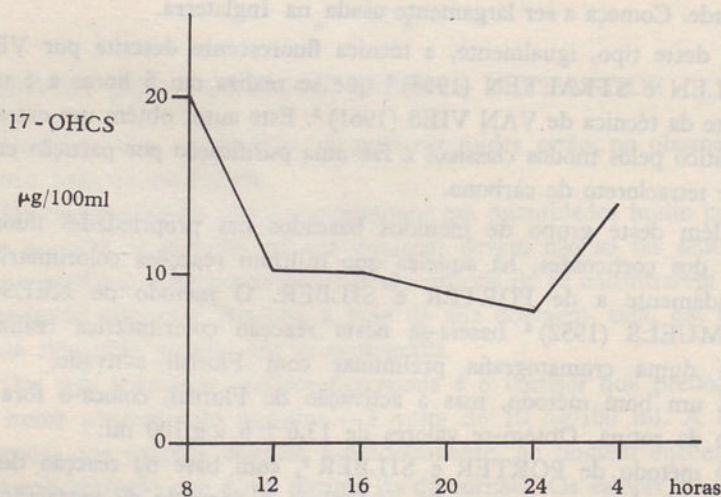


Fig. 10

Os valores mais elevados situam-se à volta das 8 horas da manhã. Segue-se uma diminuição progressiva que atinge o valor mais baixo ao meio-dia.

<sup>1</sup> A reacção abrange os esteroides com cadeia lateral 17, 21 dihidroxi-20-cetona e assim inclui o tetrahidrocortisol, a tetrahidrocortisona, o composto S, que estão presentes no plasma.



Compreende-se, daqui, a necessidade, se se pretendem comparar valores, de se fazerem as colheitas de sangue sempre à mesma hora. Em geral, fazem-se entre as 8 e as 9 horas da manhã, quando os valores são mais elevados.

A corticosterona pode ser doseada, no plasma, pelo método fluorimétrico de SILBER e BUSH ou por cromatografia, entre outros métodos.

\*  
\*      \*

### 3 — Dosagem da aldosterona na urina

Na urina doseia-se a aldosterona não metabolizada, contrariamente ao que sucede com as outras hormonas, em que, se doseiam, em geral, os seus metabolitos.

Na urina a aldosterona aparece sob três formas:

- a) aldosterona livre — em pequeníssima quantidade (0,44  $\mu$ g/24 h.)
- b) aldosterona conjugada — é esta fracção que se doseia. O modo de conjugação não é bem conhecido; é hidrolisada a pH<sub>1</sub> à temperatura ambiente.
- c) metabolitos da aldosterona (mal conhecidos).<sup>1</sup>

Os melhores métodos de dosagem da aldosterona são os isotópicos. Na impossibilidade de os aplicar, o método mais difundido é o físico-químico de NEHER e WETTSTEIN (1956). BAULIEU propôs uma modificação deste método que o torna mais utilizável, por mais simples.

A hidrólise dos conjugados da aldosterona e a sua extracção fazem-se simultaneamente: junta-se ao volume de urinas de 12 horas HCl concentrado até pH  $1,5 \pm 0,1$  e extrai-se durante dois dias com um solvente polar: clorofórmio ou diclorometano.

A purificação consta duma lavagem alcalina, com Na<sub>2</sub> CO<sub>3</sub> a 10%, que elimina as substâncias ácidas e uma partição benzeno-água que elimina os pigmentos e os esteroides pouco polares.

No extracto purificado encontram-se a aldosterona, o cortisol e a cortisona. Para os separar são necessárias duas cromatografias em papel e em sistemas diferentes.

<sup>1</sup> O derivado tetrahydrogenado é o melhor conhecido e é acessível a certas técnicas de dosagem.



A 1.<sup>a</sup> faz-se com o sistema clorofórmio-formamida: a aldosterona separa-se do cortisol, mas migra com a cortisona que é apenas um pouco menos polar que ela. Feita a eluição da zona aldosterona-cortisona faz-se uma 2.<sup>a</sup> cromatografia para as separar, utilizando um sistema em que os seus Rf são diferentes. É o caso do sistema BUSH-C (tolueno 9: acetado de etilo 1: metanol 5: água 5). Neste sistema a aldosterona tem o mesmo Rf que o cortisol, mas separa-se muito bem da cortisona.

O cromatograma é revelado pelo reagente azul de tetrazolina.

Depois de aquecido a 90° C é observada a fluorescência amarelada viva em luz de WOOD e comparada a da aldosterona com a das diversas gamas de cortisol. O método é pois semi-quantitativo. Valores normais:

3 a 12  $\mu$  g/24 horas.

#### 4 — Dosagem dos fenolesteroides, pregnandiol e pregnantriol

Os fenolesteroides (estrógenos) podem ser doseados por métodos colorimétricos, fluorimétricos, polarográficos e pelos raios ultravioletas.

Os métodos colorimétricos utilizam a *reação de KOBER*. Este autôr, em 1931, descobriu que os estrógenos aquecidos em meio sulfúrico concentrado desenvolvem uma cor rosea, depois de diluição da solução arrefecida e aquecendo uma segunda vez. No meio sulfúrico forma-se um composto amarelo-laranja fluorescente que é transformado numa substância rosea na segunda fase da reacção. Esta reacção é muito específica dos fenolesteroides.

Com base na reacção de KOBER têm aparecido várias técnicas de dosagem colorimétrica: método de BROWN, método de JAYLE, SCHOLLER, HERON e METAY e método de ITTRICH. Os dois últimos são modalidades do método de BROWN e medem 3 fenolesteroides conjuntamente (estrona, estradiol e estriol).

No método de JAYLE e col., os fenolesteroides, conjugados das urinas frescas, são hidrolisados, enzimáticamente, com  $\beta$ -glicuronidase e arilsulfatase de *Helix pomatia*. A extracção faz-se pelo éter. O extracto é lavado com uma solução de carbonato de sódio e em seguida com OH Na N. separam-se as fracções fenólica e neutra.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Todos os esteroides não fenólicos. Os esteroides neutros são assim chamados em oposição aos estrógenos, em que o anel benzénico confere função ácida ao grupo 3 - OH.



Os extractos fenólicos são purificados e realiza-se a reacção de KOBER. Fazem-se leituras fotométricas a 476, 516 e 556  $m\mu$ ; aplica-se a equação de correcção de ALLEN e exprimem-se os resultados em  $\mu g$  de equivalentes de estrona por meio duma curva de padronização. Os *valores normais* com este método são os seguintes:

Homem — 10-25 (média 15)  $\mu g$  / 24 horas

Mulheres:

fase hipotérmica: 5-25 (15)

ovulação: 30-70 (40)

fase hipertérmica: 20-45 (30)

JAYLE, HERON e SCHOLLER<sup>1</sup> têm um método para dosagem do estriol e da fracção estrona + 17  $\beta$  estradiol que é, relativamente, simples e tem grande difusão nos países de língua francesa.

Este método utiliza a cromatografia em coluna, com alumina.

Valores normais:

|   | Mulher (fase folicular)       | (fase luteal) |
|---|-------------------------------|---------------|
| Fracção $O_3$ (estriol):                        | 4,5-18 (11) $\mu g$ /24 horas | 11-28 (20)    |
| Fracção $O_1 + O_2$ (estrona +<br>+ estradiol): | 2,5-24 (9,3)                  | 4-20(10,9)    |

#### *Dosagem do pregnandiol*

O primeiro método de dosagem do pregnandiol foi o de VENNING. É um método gravimétrico, trabalhoso e não específico do pregnandiol. Embora ainda seja, por vezes, utilizado, está praticamente abandonado. Neste método, as urinas, são extraídas com norbutanol. O extracto obtido é seco e o resíduo é retomado por uma solução N de soda a que se segue nova extracção com butanol. Depois da evaporação deste a seco, o resíduo é dissolvido na mínima quantidade possível da mistura, em partes iguais, água-acetona. Junta-se depois, progressivamente, acetona formando-se um precipitado branco. Este precipitado é o glicuronidato sódico de pregnandiol, que é pesado. Para além da existência de impurezas e da instabilidade do glicuronidato sódico de pregnandiol, o precipitado contém além do pregnandiol, pregnanolona e allo-pregnanndiol e pregnantriol, isto é, um conjunto conhecido actualmente pelo nome de *complexo de pregnandiol ou complexo dos glicuronidatos de pregnandiol* (Na PG).

<sup>1</sup> JAYLE e col. — «Analyses des S. Hormonaux» Tome II, p. 397.



O método de ASTWOOD e JONES, aparecido em 1941, doseia gravimetricamente o pregnandiol depois de hidrólise com o HCl, a quente, que liberta o pregnandiol do glicuronidato e destroi o pregnantriol.

À hidrólise, segue-se a extracção com tolueno, purificação e precipitação pela soda. O precipitado é pesado.

TALBOT criou uma reacção colorimétrica para dosagem do pregnandiol — aparecimento de cor amarelo-alaranjada com o ácido sulfúrico. A reacção de TALBOT não é específica do pregnandiol e por isso a precisão dos métodos que a usam depende do grau de purificação dos extractos em que a reacção vai ter lugar.

É nesta linha que se inscreve o método de KLOPPER, MICHIE e BROWN (1955). A purificação do extracto é feita por dupla cromatografia sobre alumina desactivada.

A hidrólise é ácida com H Cl; extracção pelo tolueno.

O extracto toluénico é tratado com o permanganato de potássio a 4% que vai destruir um número grande de cromogéneos. Seguem-se depois duas cromatografias sobre alumina, sendo o primeiro eluado acetilado.

É um bom método mas é longo e trabalhoso.

Derivadas desta técnica, JAYLE e col. conseguiram técnicas mais simples e rápidas, fornecendo resultados absolutamente conformes com as necessidades da clínica.

Uma das técnicas de JAYLE, JUDAS e CRÉPY tem os seguintes tempos (esquema da p. 294 do livro «Anal. des St. Horm.»):

|                       |                   |  |   |
|-----------------------|-------------------|--|---|
| Extracção<br>do Na PG | [                 |  | Lavagens  |
|                       |                   | 1/10 do vol. urinário de 24 h.<br>leva-se a pH 11 com NaOH 2,5 N |   |
|                       |                   | + 2 x 0,5 vol. norbutanol  |   |
|                       |                   |  | 0,3 vol. Na OH 0,04N<br>0,4 vol. H <sub>2</sub> O |
|                       | ] Evaporar a seco |  |   |
| Hidrólise             | [                 | + 20 ml tampão acetado pH 5,2                                    |   |
|                       |                   | 750 U. β - glicuronidase de<br>Helix p./ml                       |   |
|                       |                   | Durante 12 h. a 37° C  |   |
|                       |                   |  |   |



|  |                                  |                               |
|--|----------------------------------|-------------------------------|
| Extracção<br>do PG (pre-<br>gnandiol). | 2x20 ml éter-metanol 4/1         | 2x1,5 mg NaOH N               |
|  |                                  | 1,5 HCl 0,1 N                 |
|  |                                  | 2x1,5 ml H <sub>2</sub> O     |
|  | Evaporar a seco                  |                               |
|  | + 10 ml benzeno                  |                               |
| Cromatografia                          | 3 g. de Alumina Brockmann II-III | Efluente benzé-<br>nico-10 ml |
|  | Evaporar a seco                  | benzeno + 0,8%                |
|  | + 2 ml etanol                    | etanol — 25 ml                |
|  |                                  |                               |

Evaporação a seco do extracto etanólico e colorimetria pela reacção de TALBOT — 2 mg de Sulfito de sódio + 3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. A 20° C durante 1 hora. Leitura a 390, 430 e 470 m $\mu$ . Correção de ALLEN. Conversão em  $\mu$ g de pregnandiol em referência à curva de padronização<sup>1</sup>.

#### *Dosagem do pregnantriol*

A dosagem do pregnantriol faz-se, por vezes, conjuntamente com o pregnandiol, por meio de um método cromatográfico. JAYLE e col. têm um bastante rápido. A reacção colorimétrica é idêntica à do pregnandiol e portanto doseia-se um ou outro conforme a extracção ou separando-os por cromatografia.

A dosagem dos corticoides acetaldeidogéneos, também, pode fornecer informações sobre os valores da pregnantriolúria, como se viu.

O já referido «Medical Res. Council Com. on Clin. Endoc.» recomenda uma micro-modificação do método de BONGIOVANNI e CLAYTON<sup>2</sup>, feita por BROCKS. O método baseia-se na hidrólise enzimática do glicuronidato de P<sup>r</sup>triol, extracção pelo benzeno e purificação do extracto por cromatografia em coluna de alumina. A determinação quantitativa final mede a intensidade da cor amarela desenvolvida pelo pregnantriol quando tratado com H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado.

<sup>1</sup> Para valores muito baixos < 0,6 tem que se aplicar a reacção de HENRY e THÉVENET (ao extracto etanólico seco junta-se 2 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 80%; 1 h. a 25° C e leitura a 320, 350 e 380 m $\mu$ ) ou então proceder à acetilação do PG, como no método de KLOPPER.

<sup>2</sup> The Lancet I, 7.296: 1415, 1963.



A moderna metodologia química oferece possibilidades amplas para, melhor e com mais precisão, indagar do estado funcional do córtex suprarrenal, mediante a avaliação dos esteroides hormonais e seus metabolitos, por técnicas que saíem dos domínios da rotina e por isso do âmbito deste trabalho.

As técnicas de deluição isotópica, de cromatografia gasosa, de electroforese no papel a alta voltagem, etc. estão a dar frutos preciosos, mas que por outro lado vão por um pouco «em cheque» muitos dos resultados dos métodos ditos *clássicos*. Não queremos, no entanto, deixar de fazer referência ao menos aos nomes, para que nos possamos aperceber da complexidade do verdadeiro Laboratório de Endocrinologia, que aliás já nos seus moldes *clássicos* não se compadecia com improvisações e esforços singulares que apenas serviam para de forma *amadora* se fazer Endocrinologia. Felizmente que entre nós, quer nos meios hospitalares de Lisboa, como do Porto se encontram laboratórios que satisfazem os quesitos científicos e que em dinâmica louvável tendem para o tipo ideal do Laboratório Endocrinológico, onde cabem as técnicas indispensáveis a uma verdadeira investigação científica.

Em Coimbra inicia-se igual caminho que certamente permitirá elevar o nível científico da Endocrinologia ao justo lugar a que tem direito.



### Terceira Parte

## PATOLOGIA DO CÓRTEX SUPRARRENAL

### 8.º CAPÍTULO

#### INSUFICIÊNCIAS CÓRTICOSUPRARRENAIS

A anulação das funções do córtex suprarrenal pode dar-se em circunstâncias diferentes. Assim pode haver uma destruição mais ou menos extensa da glândula quer por processos infecciosos, quer atróficos, quer tumorais, virósicos, micóticos, etc.. É o que acontece na doença de ADDISON que representa o tipo característico das *insuficiências suprarrenais de causa orgânica*.

Pode haver carência do factor hipofisário que estimula, fisiologicamente, o córtex suprarrenal — a A. C. T. H.. Geram-se neste caso as *insuficiências suprarrenais secundárias ou hipofisárias*, que surgem nas situações de hipopituitarismo, quer global, quer dissociado.

Numa outra eventualidade, há uma insuficiência funcional e, em geral, transitória, dos mecanismos da corticoidogénese. Estas *insuficiências suprarrenais funcionais* aparecem a complicar outras doenças: anemia de BIERMER, mixedema, síndromes de desnutrição, etc. e curam com o seu tratamento.

A estes três grupos clássicos das insuficiências suprarrenais deve-se acrescentar mais dois tipos: as de ordem terapêutica por administração de corticosteroides — *insuficiências suprarrenais iatrogénicas* e as *insuficiências dissociadas* que são afecções acompanhadas, igualmente, de hiper-corticismo e que aparecem, sobretudo, no recém-nascido e lactente. Insuficiências suprarrenais dissociadas interessando já a função glicídica, já a androgénica, já a mineralocorticoide existem, também, no adulto, constituindo um grupo, ainda, com muitas incógnitas.



Estudaremos sucessivamente:

- 1 — Insuficiências suprarrenais orgânicas
- 2 — Insuficiências suprarrenais secundárias
- 3 — Insuficiências suprarrenais funcionais
- 4 — Insuficiências suprarrenais iatrogénicas
- 5 — Insuficiências suprarrenais dissociadas

Consideraremos, por fim, a *insuficiência suprarrenal aguda*.

## 1 — INSUFICIÊNCIAS SUPRARRENAIS ORGÂNICAS (Doença de ADDISON)

### A — História

Em 1855, THOMAS ADDISON publicou 11 observações da doença que, muito merecidamente, é conhecida pelo seu nome.

Este notável clínico inglês descreveu com um detalhe exemplar o quadro clínico da doença e relacionou-a com a destruição das glândulas suprarrenais, concluindo, correctamente, que elas são indispensáveis à vida e que na sua ausência surgia, inevitavelmente, a morte. Contudo, ADDISON ignorava como é que tais glândulas influenciavam o organismo. A noção de secreção interna ou endócrina, não havia, ainda, sido sólidamente estabelecida e só posteriormente apareceram os trabalhos de CLAUDE BERNARD e depois de BROWN-SEQUARD.

A descoberta de ADDISON não foi, na altura, acolhida unanimemente, tendo originado grande polémica — nem sempre de nível superior — o que deprimiu de tal modo o cientista inglês que o levou a suicidar-se

Posteriormente, LASSÉGUE, JACCOUD e TROUSSEAU precisam a sintomatologia da doença.

DIEULAFOY descreve formas frustes sem melanodermia.

Os ensaios terapêuticos de OSLER, em 1896, com extractos glicerinados da glândula não foram coroados de êxito.

Em 1927 obtêm-se os primeiros extractos corticais dotados de actividade, por ROGOFF e STEWART. São aperfeiçoados, em seguida, por HATMANN, ROWNTREE e GREEN.

LOEB, em 1933, mostra a importância dos distúrbios hidroelectrolíticos na insuficiência córticosuprarrenal e a utilidade do sódio no seu tratamento.

Com a síntese da desoxicorticosterona (D. O. C.), em 1937, por STEIGER e REICHSTEIN, os progressos terapêuticos tornaram-se notáveis.



Em 1947, KENDALL obtém a síntese da cortisona e com ela a substância ideal para a terapêutica substitutiva da afecção.

O progresso ulterior no campo dos esteroides córticosuprarrenais, não só permitiu um melhor conhecimento da doença, nos seus aspectos fisiopatológicos, como forneceu elementos preciosos para um diagnóstico mais precoce e mais preciso da doença e uma melhoria considerável da sua terapêutica.

## B — Etiologia

A causa dominante dos hipocorticismos orgânicos é a tuberculose: 95% dos casos de DE GENNES; 93% na estatística de HEDINGER; número idêntico nos casos de MARAÑON.

Valores mais baixos encontram-se nos autores anglo-saxónicos: GUTTMAN, em 1930, apresentava 68% em 586 casos.

Dentre as manifestações extra-pulmonares da tuberculose, a localização à suprarrenal representa 2 a 3%.

Uma outra causa importante dos hipocorticismos lesionais é a chamada *retracção cortical*. É uma atrofia progressiva, bilateral e simétrica das glândulas. As duas suprarrenais ficam reduzidas a um volume insignificante e só uma dissecação muito minuciosa da região lombar e cortes seriados, permitem encontrar os fragmentos corticais.

ADDISON, no seu trabalho «*princips*» já havia descrito um caso de atrofia simples essencial. Depois dele SIMMONDS, BITTORFF e outros apresentaram casos duma forma criptogenética de hipocorticismo.

BRENNER, em 1924 e depois GUTTMAN, em 1930, estudam, de novo, casos idênticos sob a denominação *atrofia* ou *retracção cortical*.

Fenómeno considerado misterioso durante muitos anos, começa a ser, hoje, melhor explicado, desde que o conceito de doenças por auto-anticorpos, começou a ter «a moda» que é conhecida. Com efeito, estes casos de retracção cortical, explicam-se-iam por um mecanismo de auto-imunização.

Se bem que nos países latinos esta etiologia não seja de frequência dominante, outro tanto não sucede nas estatísticas anglo-saxónicas onde aparece em 16% nos casos de GUTTMAN; em 41% dos de DUFFIN e em 50% dos de THORN.

Na época de ADDISON a causa mais comum da destruição suprarrenal era a invasão neoplásica. No último quarto de século a tuberculose



teve lugar dominante e parece que, agora, a atrofia ou retracção cortical começa a ser reconhecida, universalmente, como uma causa de frequência crescente.

Ao lado destas duas causas, há outras com incidência muito menor.

Enquanto que na descrição clássica de ADDISON a invasão neoplásica tinha um lugar muito importante, hoje, admite-se que a invasão maligna, bilateral, das glândulas é uma causa rara do hipocorticismismo orgânico.

A amiloidose, embora rara é etiologia mais frequente do que a neoplásica.

A cirrose pigmentar do fígado, a histoplasmose, a torulose, a intoxicação pelo moranyl, a sífilis, a doença do HODGKIN, etc. são afecções que podem estar na base duma insuficiência suprarrenal.

A suprarrenalectomia bilateral, realizada com fins terapêuticos, origina, evidentemente, um quadro de insuficiência suprarrenal.

### C — Manifestações clínicas

A doença de ADDISON aparece em todas as idades, sendo, no entanto, predominantemente, uma doença dos adultos jovens. Em idades inferiores aos 10 anos, só raramente se encontra.

Em regra o seu início é insidioso, sendo a astenia o sinal de começo mais frequente. O doente pode arrastar-se durante anos com este sintoma até que o aparecimento de outros, nomeadamente, a melanodermia, faz equacionar o diagnóstico. Outros sinais clínicos se juntam, pelo geral: anorexia, emagrecimento, perturbações gastro-intestinais, hipotensão que impõe o diagnóstico.

A melanodermia é um sintoma que se constitui progressivamente e é um sinal bastante precoce de insuficiência córticosuprarrenal.

Por vezes, a doença revela-se, súbitamente, num indivíduo até aí aparentemente são, a quando duma situação de «stress»: infecção, intervenção cirúrgica, choque físico ou psíquico, etc..

Quando os quatro sinais clássicos, cardiais, da afecção estão presentes o diagnóstico quase se torna evidente: astenia, melanodermia, hipotensão e perturbações gastro-intestinais.

Estudaremos sucessivamente as alterações clínicas e laboratoriais da doença de ADDISON.



## 1 — Alterações da pigmentação cutânea

A melanodermia é um sintoma quase sempre presente (94% dos casos segundo THORN) e é um elemento capital para o diagnóstico clínico, quando presente.

Começa, progressivamente, pelas regiões descobertas da pele (face, dorso das mãos) e normalmente pigmentadas (mamilos, órgãos sexuais externos), estende-se às pregas de flexão (joelhos, cotovelos, pregas palmares), às zonas de fricção, às cicatrizes antigas.

Tem uma intensidade variável e, em geral, em relação com a gravidade da afecção. Contudo, a tonalidade depende, igualmente, do terreno, pois nos louros há formas graves sem pigmentação notável.

A melanodermia não é uniforme e para além das localizações preferenciais já citadas, aparecem sobre um fundo uniforme cor de café com leite ou sépia, manchas mais acastanhadas como grãos de café ou como tabaco.

Por vezes associa-se vitiligo — 15 a 20% dos casos. A despigmentação associada à hiperpigmentação pode ser tão pronunciada que se torne um sinal evidentiíssimo de doença de ADDISON.

Outras vezes, mas raramente, a extensão grande do vitiligo cria um quadro de despigmentação.

Há casos francos de doença de ADDISON sem melanodermia. São, em geral, indivíduos louros. Frequentemente estas formas clínicas são mais graves do que as com melanodermia.

Ao lado da pigmentação cutânea, há uma hiperpigmentação mucosa, menos constante, mas característica. Localiza-se à mucosa bucal, às mucosas ano-genitais e às conjuntivas oculares sob a forma de manchas castanho-azuladas ou negras.

Nos casos em que a melanodermia é discreta deve ser procurada na pálpebra inferior, nas faces laterais do pescoço ao longo do esternocleidomastoideo, nos mamilos, nos órgãos genitais, nos rebordos ungueais, nas linhas palmares.

A melanodermia das insuficiências córticosuprarrenais crónicas é de origem melânica. Trata-se, por conseguinte, dum aumento da pigmentação normal. Ela é a resultante dum desequilíbrio a nível do efector — melanócito — entre a hormona estimulante da melanogénese — a M. S. H. hipofisária e os seus inibidores fisiológicos: cortisol e cortisona.

Na doença de ADDISON há as condições hormonais para que a melanodermia se produza: por um lado insuficiência de cortisol, por outro lado aumento da M. S. H., que por o mecanismo de «feed-back» deixa de ser frenada pelo cortisol.



## 2 — Astenia

A astenia é um sintoma não específico mas sempre presente na doença de ADDISON.

Torna-se, particularmente, acentuada durante o tempo quente quando o doente transpira muito e sobretudo se não recebe, na dieta, uma quantidade adequada de sal.

Anda intimamente ligada à fadiga que apresenta de característico o ser uma fadiga de esforço. Aparece, progressivamente, ao longo do dia e está ausente pela manhã depois do repouso nocturno.

A fadiga pode ser tão intensa que impossibilite o doente de fazer as tarefas usuais e, por vezes, o simples falar pode ser um esforço incapaz de se vencer.

Ao lado desta fadiga física, há uma astenia psíquica, com depressão, irritabilidade, abulia.

A astenia agrava-se regularmente e de forma progressiva com a evolução das lesões córticosuprarrenais. Há, no entanto, certos doentes que apenas exibem este sintoma a quando de esforços grandes ou na altura dum surto agudo da doença.

Mesmo nas fases mais avançadas da doença não há paralisias musculares, nem sinais neurológicos, sendo os reflexos normais.

O estudo da excitabilidade neuro-muscular mostra, de forma paradoxal, uma hiperexcitabilidade muscular. Em certos casos esta hiperexcitabilidade pode originar fasciculações e um acréscimo da intensidade do reflexo idio-muscular.

## 3 — Hipotensão arterial

A hipotensão arterial, tal como DE GENNES afirma, é o menos fiel dos sintomas fundamentais da doença de ADDISON. É uma hipotensão tanto sistólica, como diastólica com cifras da primeira à volta de 10 ou mais baixas.

Se o doente era, previamente, um hipertenso, pode ao desenvolver a insuficiência suprarrenal apresentar valores tensionais normais. Deste modo o grau de hipotensão depende não somente da intensidade da insuficiência, como, também, do nível tensional anterior.

O índice oscilométrico e o pulso estão diminuídos de amplitude. Sinais de astenia circulatória podem associar-se quando o doente está de pé: vertigens, lipotímias, zumbidos.

Ao exame radiográfico pode apreciar-se uma diminuição do volume cardíaco, que apresenta o aspecto dum «figo seco», segundo a comparação



clássica. De resto, à auscultação cardíaca nada se nota de anormal, a não ser, por vezes, um sopro inorgânico, sistólico, situado na região médio-cardíaca.

Há formas clínicas *com hipertensão* em que, em geral, há associação de lesões renais ou que resultam do efeito isquémico, tipo GOLDBLATT, da peri-suprarrenalite, sobre o pedículo renal.

Algumas vezes, após a substituição do tratamento hormonal substitutivo, surge hipertensão arterial. Num estudo realizado sobre 56 casos por BRICAIRE e col. concluem que a hipertensão é menos frequente nos doentes tratados com a associação cortisona-D. O. C. A., do que nos doentes só tratados com D. O. C. A.

Em estudos estatísticos, recentes, mostrou-se que a incidência de hipertensão na população em geral, em face da idade, era semelhante à dos pacientes com doença de ADDISON, mas nos casos só tratados com a D. O. C. A. a percentagem de hipertensos era, significativamente, mais elevada.

Admite-se que o tratamento hormonal permite exteriorizar a hipertensão já existente antes do aparecimento da insuficiência suprarrenal.

#### 4 — Alterações digestivas

Vómitos, diarreia, dores abdominais violentas são sintomas que podem revestir certa severidade, nas fases agudas da doença, sendo então sinal de situação muito grave.

Normalmente, fora dessas fases agudas, estes sintomas não assumem grande significado, notando-se, quando muito, uma certa tendência para a diarreia, se bem que em certos casos se note obstipação. Os autores anglo-saxónicos não dão relevo à sintomatologia digestiva que é, de facto, inconstante, pelo menos nas fases inicial e crónica da doença.

Um sintoma quase sempre presente é a anorexia, de intensidade variada e por vezes com um carácter selectivo para as proteínas e gorduras, estando conservado o apetite para os hidratos de carbono.

O doente com manifestações sub-clínicas da doença, não apresenta a avidez pelo sal, descrita, classicamente. Contrariamente ao que sucede no rato suprarrenalectomizado que procura àvidamente o sal, tal sintoma não aparece no *addisoniano*.

Em certas fases os doentes podem apresentar adipsia, e MARAÑON afirma que o doente não bebe água.

A sintomatologia digestiva intensa com náuseas, vômitos incoer-síveis, diarreia e dores violentas lombo-abdominais ou do tipo solar são



um sinal de gravidade, pois indicam uma fase aguda que pode ser fatal, a menos que se mobilizem os recursos terapêuticos de que, hoje, felizmente, se dispõe.

#### 5 — Emagrecimento

O emagrecimento é um sintoma constante.

A perda de peso é progressiva e está em relação com a duração da doença e com a sua gravidade. Em geral, não há um estado caquético e o aspecto do doente depende, igualmente, do estado de nutrição anterior à doença. O que é característico é que o doente tenha perdido peso num passado recente e que essa perda de peso tenha sido rebelde às terapêuticas banais.

O emagrecimento ou perda de peso deve-se por um lado à desidratação ligada à fuga do sódio, cloretos e água e por outro à anorexia.

Há, no entanto, doentes em que o peso se mantém constante e alguns com obesidade, apesar da insuficiência suprarrenal. A regra é, contudo, o emagrecimento e aquelas eventualidades são deveras raras.

#### 5 — Manifestações hipoglicémicas

Na grande maioria dos casos de doença de ADDISON surgem sintomas de hipoglicémia que podem apresentar graus variados: sensação de fome, fadiga, cefaleias, ansiedade, suores, tremores, sensação de frio, perda de iniciativa. Num grau mais avançado aparecem perturbações da visão, diplopia, midríase e depois estado sincopal e perda da consciência com ou sem convulsões.

É sobretudo pela manhã, ao acordar, que estes sintomas mais aparecem. Podem, igualmente, instalar-se algumas horas após as refeições, sobretudo, se houve ingestão abundante de glicídeos.

Estes acidentes hipoglicémicos são menos devidos à diminuição da glicémia em valor absoluto, do que a uma baixa do limiar da sensibilidade do organismo às variações dos níveis da glicose.

Aliás, fora das fases agudas, os valores da glicémia não são, comumente, muito baixos.

Os fenómenos hipoglicémicos podem ser desencadeados por agressões intercorrentes: traumatismos, infecções. Uma simples gripe pode lançar o *addisoniano* numa hipoglicémia mortal.



A aparição de perturbações psíquicas nas afecções do córtex suprarrenal e mais particularmente nos hipocorticismos, tem sido assinalada desde o século passado. A pouco e pouco com os progressos da bioquímica, a glândula suprarrenal tornou-se uma glândula «vedette» e tomou um lugar de grande relevo em endócrino-psiquiatria.

Nos hipocorticismos pode haver psicoses agudas e psicoses crónicas. As primeiras observam-se nas situações de insuficiência suprarrenal aguda. Nestas psicoses agudas há, como factor comum, uma dissolução mais ou menos acentuada da consciência. O doente apresenta-se em estado de grande prostração e depois de confusão. A confusão mental, de intensidade variável, acompanha-se de excitação, alternando com fases de torpor. As alucinações também são frequentes.

As alterações psíquicas são, por vezes, isoladas, mas mais frequentemente associam manifestações neurológicas, originando formas neuro-psiquiátricas, denominadas por KLIPPEL encefalopatia addisoniana.

Têm sido descritas formas apopléticas, convulsivas e meningíticas de insuficiência suprarrenal aguda.

Em geral, não há paralelismo entre a intensidade das alterações mentais e a gravidade da afecção. A evolução pode fazer-se para um coma flácido, com hipotonia e arreflexia, levando à morte. No geral, no entanto, há uma regressão, ou expontânea ou sob a influência da terapêutica, de toda a sintomatologia não havendo sequelas nestas psicoses agudas.

As psicoses crónicas aparecem na evolução do hipocorticismo crónico. Delírio crónico de perseguição e desconfiança; agressividade e ideias de perseguição são alterações psicopáticas observadas no intervalo de episódios confusionais, por BEAUJARD.

SERGENT descreveu delírios interpretativos.

CORNAN observou dois casos com psicose paranoide. CHATAGNON cita estereotípias e uma tendência à perversão. ANTON-MEYER afirma que não há, na doença de ADDISON, nem esquisofrenia, nem psicose maníaco-depressiva.

Os estudos anatómicos dos cérebros destes doentes mostram, apenas, alterações banais.

O E. E. G. é normal em 30%. Os outros apresentam alterações que veremos mais à frente.



## 8 — Alterações genitais e sexuais

As alterações genitais são frequentes, mas não constituem uma regra, apesar da carência das hormonas sexuais córticossuprarrenais.

A libido diminui, podendo, mesmo, desaparecer. No homem pode haver impotência sexual e na mulher estabelecer-se frigidez, oligomenorreia ou amenorreia.

Contudo, a gravidez pode dar-se e ser levada a bom termo. A menopausa estabelece-se, em geral, precocemente.

Nas fases iniciais da doença pode haver rarefacção das pilosidades axilar e púbica na mulher. A intensificação da insuficiência leva à acentuação destes sinais. No homem estas alterações dos pelos não se observam tão frequentemente, como na mulher, não havendo alterações dos caracteres sexuais secundários.

Há casos francos de doença de ADDISON, com valores baixos dos 17 - CS urinários e que se acompanham de libido e sexualidade normais.

## 9 — Febre e dores difusas

Na doença de ADDISON há, habitualmente, apirexia.

Quando existe, concomitantemente, uma tuberculose evolutiva noutra departamento orgânico, aparece, então temperatura elevada. No entanto, nas fases agudas da doença há elevação térmica, independente de qualquer processo infeccioso coexistente. Esta febre não cede, naturalmente, com antibióticos, mas desaparece rapidamente com a terapêutica hormonal substitutiva.

A elevação da temperatura é, usualmente, sinal de gravidade, obrigando a reforçar as doses terapêuticas hormonais para que não se chegue à situação de insuficiência suprarrenal aguda.

Dores difusas encontram-se, não raras vezes, na doença de ADDISON. Além das crises dolorosas abdominais pode haver mialgias difusas ou dores localizadas à região epigástrica e lombalgias despertadas por pressão no ângulo costo-vertebral (sinal de ROGOFF).

Às vezes as mialgias acompanham-se de artralgias paroxísticas.

O exame clínico do doente pode pôr em evidência uma hiperplasia linfóide generalizada com adenopatias, aumento do volume das amígdalas e persistência do timo.



Fenómenos alérgicos — Em cerca de 10% segundo THORN e FORSHAM: asma, rinite, urticária. Mas, como acentuam aqueles mesmos autores, esta percentagem é idêntica à encontrada na população normal.

#### D — Elementos laboratoriais

Descreve-se, classicamente, um síndrome humoral típico consistindo numa baixa de sódio e cloro plasmáticos, elevação da kaliémia, aumento da urémia ligado à hemoconcentração e diminuição do volume sanguíneo e hipoglicémia. Na realidade estas alterações humorais não se encontram nas insuficiências crónicas, a não ser nas formas muito graves ou durante as crises agudas. Não se pode pois contar com todo este cortejo de alterações que, de facto, apenas se encontram após suprarrenalectomia total ou nas insuficiências agudas.

A hipoclorémia plasmática e a hiponatrémia são, ainda assim, alterações não muito inconstantes. Os valores do cloro globular, em geral, não se modificam.

A hiperkaliémia é, entre as alterações bioquímicas, aquela que com maior frequência se encontra e está ligada à fuga do sódio e à desidratação. A perda de sódio, que contrasta com a reabsorção acrescida de potássio, faz baixar a pressão osmótica do plasma e migrar a água para dentro das células. Origina-se, assim, a desidratação extra-celular, diminuição da massa sanguínea, hipotensão arterial e a elevação da potassémia.

Fora das crises evolutivas não se pode contar, como já dissemos, com a hiponatrémia ou hiperkaliémia acentuadas, mas somente com uma baixa da relação Na/K (inferior a 16). Na doença de ADDISON não tratada a relação normal  $\text{Na/K} = 142/4,5 \text{ m Eq.}$  passa para  $\text{Na/K} = 120/7 \text{ m Eq.}$

A hipoglicémia é bastante inconstante e raramente atinge valores muito baixos. Resulta da diminuição da neoglicogénese e da desinibição da hexoquinase. As reservas de glicogénio hepático, estão também, diminuídas.

A urémia está quase sempre normal.

Tal como afirma DE GENNES «Dans l'ensemble ce syndrome humoral de la maladie d'ADDISON reste inconstant, contingent, toujours incomplet, sauf au moment des poussées aigues, et l'on ne saurait fonder sur lui pour établir un diagnostic, que les éléments cliniques suffisent, en général, à imposer».

Ao lado destas alterações tão contingentes assumem lugar da maior importância as alterações hormonais geradas na insuficiência córticosuprarrenal.



Estas alterações podem ser postas em evidência das formas seguintes:

a) *Determinação da quantidade de cortisol segregado*

Não é, evidentemente, um processo de rotina, pois implica o emprego de cortisol marcado pelos isótopos radioactivos. A determinação do cortisol que a glândula, realmente, elabora, é o método ideal do estudo das afecções córticosuprarrenais, mas tem sido mais utilizado no estudo dos hipercorticismos, tal como veremos.

b — *Concentração do cortisol plasmático*

Os níveis do cortisol plasmático, num dado momento, são um excelente meio de apreciar o estado funcional do córtex suprarrenal, mas é um método não corrente, porque não acessível a todos os laboratórios.

c — *Excreção urinária dos esteroides*

Avalia-se o estado funcional do córtex suprarrenal pela dosagem dos 17 - CS e dos 17 - OHCS cuja origem e significado já conhecemos.

Há factores que devem ser considerados a quando da apreciação dos valores, para não se cair em erro, pois por ex. a insuficiência hepática, a gota levam a uma diminuição dos valores dos 17 - CS. No primeiro caso a transformação dos precursores dos 17 - cetosteroides em 17 - CS não se dá; no segundo caso, por razões ainda não conhecidas, há baixa dos 17 - CS sem que haja insuficiência córticosuprarrenal. Doentes com deficiência proteica podem ter, igualmente, eliminações baixas dos 17 - CS.

A determinação dos 17 - OHCS na urina é o meio mais específico para avaliar a função do córtex suprarrenal, nos doentes em que se suspeita de doença de ADDISON. Naquelas condições em que as cifras dos 17 - CS se alteram, as dos 17 - OHCS não são influenciados, continuando a ser bom guia diagnóstico. É pela sua dosagem que se deve, portanto, começar.

d — *Provas dinâmicas*

*Prova de estimulação*

A determinação estática dos 17 - CS e dos 17 - OHCS, embora de grande valor no diagnóstico das insuficiências suprarrenais primitivas ou orgânicas, necessita, muitas vezes, para as distinguir das secundárias ou hipofisárias duma exploração dinâmica — a prova de estimulação pela A. C. T. H.



A estimulação do córtex pela A. C. T. H., no caso de doença de ADDISON, mostra-se negativa: os valores dos 17 - CS e dos 17 - OHCS que se obtêm após a administração do A. C. T. H., mantêm-se idênticos aos obtidos na determinação de base, isto é baixos.

Os protocolos da prova já foram estudados.

É evidente que outros tipos de esteroides podem ser medidos, já nas urinas, já no sangue e apreciar o seu comportamento sob a prova de estimulação. Contudo, no caso de doença de ADDISON, tais determinações afiguram-se, absolutamente, dispensáveis uma vez que na insuficiência suprarrenal crónica, há uma anulação funcional total da glândula e com os valores dos 17 - CS e dos 17 - OHCS obtêm-se um reflexo positivo desse estado funcional, sobretudo se coerentemente conjugados com os dados da clínica.

O teste da metopirona que, também, já tivemos oportunidade de estudar, pode ser usado no diagnóstico diferencial entre insuficiência suprarrenal primitiva e secundária. A sua indicação põe-se nos casos em que se suspeita que o hipocorticismismo seja de origem hipofisária.

Quando a sintomatologia clínica e a prova de estimulação são a favor de doença de ADDISON é descabido fazer o teste da metopirona que para ser interpretado necessita de ser seguido ou precedido da prova de estimulação pela A. C. T. H.. Com efeito, se com a metopirona se inibe a 11 $\beta$  - hidroxilase e não há um aumento dos 17 - CS e dos 17 - OHCS pode-se estar tanto em face dum hipocorticismismo central, como periférico. Para fazer a distinção é necessário fazer a prova de estimulação que, se for acompanhada do aumento da eliminação daqueles esteroides, prova que há uma deficiência de adrenocorticotropina e que o doente tem um hipopituitarismo.

\*  
\*       \*

No estudo das insuficiências suprarrenais crónicas há, ainda, outras provas diagnósticas que se podem revestir de certa importância.

Algumas delas, no entanto, devem ser completamente abandonadas pelos perigos que as podem acompanhar: *prova de sobrecarga de potássio* (teste de HARROP e CUTLER), *prova de restrição sódica* e *prova da sensibilidade à insulina*.

Como se sabe o *addisoniano* tem uma grande sensibilidade à intoxicação pelo potássio e a sua administração agrava, perigosamente, os sintomas da doença. Embora o emprego do cortisol ou cortisona possa aliviar,

Não fazer  
↓



de certo modo, os perigos da prova, o que é certo é que ela é, quase sempre, perigosa e deve ser abandonada.

A prova da sensibilidade à insulina é obsoleta como processo de diagnóstico duma insuficiência suprarrenal. Os riscos que pode trazer podem ser diminuídos com o cortisol endovenoso.

A prova de restrição sódica (teste de WILDER) é, igualmente, perigosa e hoje, absolutamente, contra-indicada. As suas indicações são outras, que não a doença de ADDISON, como já tivemos ocasião de ver.

*A prova da hiperglicémia provocada e a prova da sobrecarga hídrica, são dois testes dinâmicos que podem trazer benefícios no diagnóstico das insuficiências suprarrenais orgânicas.*

#### Prova da hiperglicémia provocada

Como vimos as alterações do equilíbrio glicídico só são notáveis nos doentes com formas graves de doença de ADDISON. Na maioria dos casos a glicémia é normal ou só ligeiramente baixa. A alteração da glicémia, que é sempre potencial, pode ser posta em evidência pelo teste de tolerância à glicose.

Esta prova deve, em princípio utilizar a via endovenosa, uma vez que a absorção intestinal da glicose está comprometida na insuficiência córticosuprarrenal.

A prova mostrará uma curva glicémica plana. Uma hipoglicémia reaccional pode aparecer por volta da terceira hora após a administração da glicose, acompanhada duma hiperpirexia, que começa 8 a 16 horas após o início do teste. Esta manifestação secundária de hipoglicémia é mais característica da insuficiência suprarrenal do que o próprio achatamento da curva glicémica e traduz a falta das hormonas glicocorticoides.

Um outro meio capaz de pôr em evidência a alteração do metabolismo hidrocarbonado é a chamada prova do jejum.

Esta prova põe em evidência a instabilidade glicémica em presença duma carência prolongada de glicose. É uma prova simples:

Num indivíduo em jejum desde a véspera doseia-se a glicémia todas as três horas, a partir das oito horas. Notar-se-á, no *addisoniano*, uma queda progressiva da glicémia, enquanto que no indivíduo são, esta se mantém em níveis normais.



Evidentemente que a prova não pode ser prolongada durante muito tempo para que não acarrete complicações hipoglicémicas graves.

Está, naturalmente, contra-indicada nas formas de hipocorticismo com manifestações hipoglicémicas de relevo.

### Prova de sobrecarga hídrica

Na insuficiência suprarrenal há uma alteração do metabolismo hídrico traduzida por uma oligúria e por um atrazo de eliminação após a ingestão duma certa quantidade de água. Esta alteração, de patogenia complexa, pode ser posta em evidência pela prova de sobrecarga hídrica.

Dispensamo-nos de descrever a prova como inicialmente foi proposta por ROBINSON, POWER e KEPLER por não ser já, praticamente, utilizada, dada a sua morosidade e complexidade de execução.

Várias modalidades desta prova têm sido postas em prática.

DE GENNES executa-a da forma seguinte:

Ingestão de 1 litro de água, com o doente em jejum desde a véspera, durante meia hora, com esvaziamento prévio da bexiga. O paciente urina, em seguida, todas as meias horas durante 4 horas. O volume de cada micção é medido e a densidade determinada.

Considera-se normal a prova, quando a urina das 4 horas é igual ou superior a 750 c. c. e se a máxima diurese se situa nas primeiras duas horas.

A densidade deve baixar à volta de 1005 durante a prova.

Nos hipocorticismos orgânicos, as quantidades de urina eliminadas no mesmo tempo oscilam entre 200 e 250 c. c. e em nenhuma amostra a densidade cai abaixo de 1005.

\*

\*

\*

### TESTE DE THORN e eosinófilos

Como se sabe THORN propôs uma prova de exploração do córtex suprarrenal que consistia em administrar, por via intramuscular, 25 mg. de A. C. T. H. e apreciar o comportamento do número de eosinófilos sanguíneos, do ácido úrico do soro em relação à creatinina e por fim dos 17 - CS e dos 17 - OHCS, antes e após a estimulação suprarrenal.

O estudo da relação ácido úrico/creatinina não dá elementos válidos e seguros, devendo, por isso ser abandonado.



No que respeita os eosinófilos há nos indivíduos normais uma queda de 50 %, apreciável à 6.<sup>a</sup> hora (por vezes só à 24.<sup>a</sup> hora).

DE GENNES considera a dose proposta por THORN insuficiente e aconselha 100 mg. Afirma, igualmente, que a não modificação do número dos eosinófilos foi quase constante em todos os seus casos de doença de ADDISON.

Por vezes, doentes sem hipocorticismos, podem não mostrar uma baixa dos eosinófilos; doentes suprarrenalectomizados podem apresentar uma diminuição significativa dos eosinófilos. A resposta não é, do mesmo modo, conclusiva nos casos em que a cifra base de eosinófilos é menor do que 100.

Nada se pode concluir nos casos em que há eosinofilia em relação com uma alergiã ou com parasitismos.

Por todas estas razões, e porque, igualmente, é a prova da estimulação com A. C. T. H. que considera as variações hormonais aquela que dá os resultados mais positivos, o teste que usa as variações dos eosinófilos após a administração de corticotropina passou a ser pouco usado e pouca confiança se tem nele na doença de ADDISON.

\*

\*

\*

Para completarmos as alterações patológicas que se podem encontrar no hipocorticismos orgânico, devemos, ainda, referir os resultados de outros exames complementares de diagnóstico:

Por vezes a radiografia, sem preparação, das regiões suprarrenais, mostra pequenas calcificações uni ou bilaterais, que correspondam a antigas lesões bacilares, invadidas por um processo fibro-calcáreo.

É um sinal clássico, mas inconstante e sem grande importância.

R. X do tórax — pode mostrar, nalguns casos, lesões fibrosas ou calcificadas pulmonares ou sinais de pleurisia antiga.

O coração mostra diminuição das suas dimensões, dando a imagem clássica de coração «em gota» ou de «figo seco». Sobretudo se existe um exame radigráfico antigo, a comparação das dimensões cardíacas mostra, nitidamente, essa diminuição de volume. Por outro lado com a terapêutica substitutiva assiste-se a um aumento progressivo (para a normalização) do volume cardíaco.



O metabolismo basal pode estar diminuído.

O E. C. G. está alterado em 6 % dos casos, segundo DE GENNES. Há baixa voltagem dos acidentes e alongamento de PR e de QT. Anomalias de T e de ST também, por vezes, aparecem. Estas modificações são características e de interpretação difícil.

Modificações hematológicas — Na doença de ADDISON pode haver alterações variadas do quadro hematológico. Na série branca há leucopenia moderada, com neutropenia. Há linfocitose relativa e uma eosinofilia que pode variar desde valores ligeiramente superiores ao normal até cifras de 300 a 500 por mm<sup>3</sup>. Há casos com eosinopenia. Ligeira anemia da ordem dos três a quatro milhões pode completar o quadro hematológico.

Alterações electroencefalográficas — Como já tivemos oportunidade de referir o E. E. G. é normal em 30 % dos casos. Nos outros 70 % há desaparição do ritmo alfa e aparecimento do ritmo teta e de ondas delta. Estas variações são mais frequentes nas regiões frontais e não têm quaisquer relações com as manifestações psíquicas que podem surgir no quadro da doença de ADDISON.

#### E — Anatomia patológica

Entre as causas da doença de ADDISON ocupam lugar de primeira plana a tuberculose e a chamada retracção ou atrofia cortical que consideremos, agora, no aspecto anatomopatológico.

A tuberculose das suprarrenais apresenta-se, na grande maioria dos casos, como afecção isolada, coincidindo, raramente, com lesões pulmonares (ou outras) em actividade.

Se há coexistência de manifestações elas são, preferentemente, osteo-articulares, urinárias, genitais ou ganglionares.

Pode haver exteriorização simultânea das duas manifestações (suprarrenal e extra-suprarrenal) mas, por regra, a revelação dum segundo foco tuberculoso é posterior ao desenvolvimento da doença de ADDISON. GUINET lembra-nos a este respeito «que tout addisonien bien équilibré et qui fait une défaillance surrénale aiguë ou voit s'exagérer sa demande en cortisone, sans raison évidente, doit être tenu pour suspect de reviviscence bacillaire d'un foyer inapparent».

As lesões tuberculosas da doença de ADDISON são do tipo fibro-caseoso e bilaterais. As glândulas mostram-se aumentadas de volume,



deformadas, invadidas na quase totalidade por focos caseosos separados por septos de esclerose. No meio destas lesões, vêm-se às vezes nódulos calcificados.

De vez em quando, mas não frequentemente, as glândulas apresentam o aspecto de suprarrenalite caseosa supurada, constituindo o abcesso frio.

Histologicamente nota-se infiltração eosinófila e linfocitária, tubérculos com centros caseosos e foliculos com células epitelioides e gigantes.

Ao lado destas lesões que destróem quase por completo todo o parênquima suprarrenal, veem-se adenomas reaccionais, onde as células com citoplasma abundante se dispõem em cordões fasciculados. Estes focos reaccionais formam-se de tecido suprarrenal aberrante situado perto do córtex ou até na própria glândula em regiões bem irrigadas e como que protegidas por um invólucro conjuntivo. Estes adenomas reaccionais têm um significado muito importante e são a base da possibilidade, sempre potencial, mas raríssima, da cura definitiva da doença de ADDISON.

À volta da glândula há lesões correspondentes à extensão do processo tuberculoso para fora do córtex: reacção inflamatória do tecido conjuntivo e esclerolipomatose do tecido adiposo retroperitoneal.

À distância, com sede ganglionar, hepática, esplênica, pulmonar ou genito-urinária, podem encontrar-se lesões tuberculosas residuais.

A hiperplasia linfoide do tecido ganglionar, das amígdalas, do timo e da tireoide, também pode ser encontrada não como consequência do processo tuberculoso, mas sim do hipocorticismismo.

As lesões hipofisárias descritas por CROOKE e RUSSEL — diminuição das células eosinófilas e basófilas e aumento das células cromófobas e as alterações observadas por MORETTI nos basófilos — vacuolização e hialinização, seriam a tradução morfológica da hipersecreção da A. C. T. H. cujos níveis estão elevados, como se sabe, na doença de ADDISON.

A retracção cortical é um processo bilateral e simétrico em que as duas suprarrenais se apresentam com um volume muito pequeno. A medula suprarrenal é respeitada e o córtex aparece nos cortes como uma delgada camada: a zona reticulada desaparece por completo; a fasciculada está reduzida a algumas fiadas de células e a glomerular está mais conservada.

As células, com um núcleo em vias de destruição e com um citoplasma cheio de vacúolos e pobre em lipídeos, apresentam o aspecto degenerativo.

Há zonas reaccionais com hiperplasia e hipertrofia celulares. Infiltração linfocitária e ausência de alterações vasculares e de reacção esclerosa completam o quadro histológico.



Nos outros órgãos encontram-se as lesões próprias do hipocorticismo: hiperplasia do tecido linfóide e reacção celular da antehipófise.

#### F — *Formas clínicas*

O estudo da sintomatologia clínica e laboratorial que fizemos nos parágrafos anteriores é, evidentemente, uma enumeração das alterações maiores ou menores que se podem encontrar na forma completa da doença ADDISON. Não é, obviamente, necessário encontrar toda essa sintomatologia para se fazer o diagnóstico e nem toda essa sintomatologia se vai encontrar num caso, mesmo franco e típico, de doença de ADDISON.

Já procurámos valorizar os sintomas e já fizemos a crítica das diversas provas dinâmicas que é preciso pôr em marcha para confirmar o diagnóstico.

Se o estado clínico é sugestivo de doença de ADDISON com astenia, anorexia, marcada hipotensão, melanodermia e perda de peso, a situação deve ser encarada como uma urgência médica.

Tal como afirma NABARRO: se em tal situação «the Na is low and k and urea high, a diagnosis of ADDISON's disease is likely and further delay in treatment to collect for example a 24 - hour urine sample, may allow the patient to slip into an irreversible Addisonian crisis.»

Numa forma de doença, como esta, sub-aguda, o tratamento não se deve fazer tardar. Se algumas dúvidas diagnósticas existiam, a prova terapêutica poderá esclarecê-las e até mais tarde se poderão realizar os exames complementares indispensáveis.

Mas, geralmente, o quadro clínico não é tão grave e o doente pode ver mais exaustivamente estudado.

Ao lado da forma típica e franca da doença de ADDISON há outras formas clínicas que nos interessa ter presentes e que estudaremos em seguida:

- *formas incompletas*
- *formas frustes ou infra-clínicas*
- *formas associadas*
- *formas da criança*

#### 1 — *Formas incompletas*

Nestas formas ou não há um dos sintomas maiores da doença de ADDISON ou há predominância dum determinado sintoma.



Há, assim, formas clínicas sem melanodermia (sem que se trate, necessariamente, de casos de insuficiência suprarrenal de origem hipofisária); formas sem hipotensão, sem alterações digestivas ou sem emagrecimento.

Tal como GILBERT-DREYFUS sublinha não há formas clínicas sem astenia.

Pode haver preponderância das alterações digestivas (são hipocorticismos em vias de evolução grave para crises agudas), da melanodermia, da hipotensão, das alterações hipoglicémicas, da anemia ou da astenia.

## 2 — *Formas frustes ou infra-clínicas*

Antes que a doença apresente a sintomatologia típica do hipocorticismo crónico, há um período, maior ou menor, em que os sintomas são inaparentes ou em que há, apenas, um certo grau de astenia, uma fadiga pouco típica, uma ligeira pigmentação ou ligeira anorexia e emagrecimento.

Sucedo mesmo que num indivíduo aparentemente são, um «stress» infeccioso, tóxico, cirúrgico ou traumático, faça surgir um quadro grave de insuficiência suprarrenal aguda, exteriorizando-se, assim, de forma dramática um estado de insuficiência infra-clínica.

Formas frustes de hipocorticismismo foram estudadas, aliás sem critério biológico e mesmo anátomo-clínico, por SERGENT, BERNARD, GUILLHOT e BOINET, nos indivíduos tuberculosos, sob a designação de *addisonismo*.

Estas formas infra-clínicas não são de todo excepcionais. Como afirmam DE GENNES e BRICAIRE «c'est surtout l'ère de la chirurgie pulmonaire que nous a avertis du caractère fréquent et grave de ces cas et nous a enseigné les précautions à prendre lorsqu'il s'agit d'opérer un sujet quelconque, et singulièrement un tuberculeux dont les surrénales sont si souvent touchées sans signes apparents de maladie d'ADDISON».

Os sinais clínicos têm uma importância capital e por isso a sua pesquisa reveste-se do mais alto interesse.

São, ainda, DE GENNES e BRICAIRE que afirmam: «il est assez rare cependant que l'on ne puisse retrouver à posteriori, instruits par la survenue des grands accidents, quelques signes discrets qui auraient pu prévenir».

Entre estes sinais discretos é preciso saber-se valorizar um emagrecimento, uma astenia e uma pigmentação pois são os mais frequentes.

A hipotensão é um mau guia para nos por na pista duma insuficiência suprarrenal latente.



Em raros casos, verificou-se febre nas primeiras semanas de administração do ALDOMET. Nalguns casos, a febre foi associada a anormalidades verificadas no estudo das funções hepáticas, tais como a fosfatase alcalina, transaminase e a prova de Bromosulftaleína. Em nenhum destes casos se encontrou qualquer evidência clínica de alteração hepática. Aconselha-se que se proceda com intervalos regulares, durante as primeiras 6-8 semanas de tratamento a determinações da função hepática e a contagens diferenciais de glóbulos, ou quando se manifestar febre inexplicável. Nos casos em que se verificou febre, tanto a temperatura como qualquer anormalidade da função hepática voltaram rapidamente ao normal, depois da suspensão do medicamento. Contudo, se a febre se manifestar na ausência de infecção o medicamento deve ser interrompido.

Quando utilizado em combinação com outros medicamentos pode verificar-se potencialização da acção. Como acontece com qualquer novo medicamento os doentes devem ser vigiados cuidadosamente, para se despistarem reacções secundárias ou manifestações raras de idiosincrasia medicamentosa.

#### APRESENTAÇÃO

Frascos de 30 e de 100 comprimidos, doseados a 250 mg. de metildopa.

Representantes e distribuidores em Portugal:

Soc. Com. CROCKER, DELAFORCE & C<sup>a</sup> S.A.R.L.

Rua D. João. V. 2-2<sup>o</sup> LISBOA

Farmacêutico Responsável:

Dr. M.A. Rosendo Teixeira, Inscrita, No. 4.101

**MERCK SHARP & DOHME LTD**

HODDESDON, HERTS

Subsidiária de Merck & Co. Inc., Rahway, N.J., U.S.A.

COMPRIMIDOS

**'ALDOMET'**

Metildopa



O ALDOMET (metildopa), incedível composto anti-hipertensor, resultou de um programa fundamental de investigação, orientado para a síntese de antagonistas da transformação bioquímica de alguns aminoácidos em aminas pressoras. A descarboxilação enzimática da dihidroxifenilalanina (dopa) conduz à biosíntese da noradrenalina e adrenalina.

O ALDOMET é um inibidor da descarboxilase; inibe a descarboxilação da dopa, interferindo portanto com a formação da dihidroxifenetilamina (dopamina) precursora da noradrenalina; a serotonina (5-hidroxitriptamina) é formada de modo semelhante a partir do 5-hidroxitriptofano (5-HTP).

Apesar da inibição da descarboxilação pelo ALDOMET ter sido demonstrada com êxito no homem, ainda não está demonstrado definitivamente que o efeito útil sobre a pressão sanguínea resulte da acção bioquímica.

#### INDICAÇÕES CLÍNICAS

O ALDOMET está recomendado nos doentes com hipertensão mantida e nos casos de hipertensão lábil que não respondem à terapêutica sedativa. Não tem utilidade nos doentes com feocromocitoma.

#### DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

O ALDOMET reduz tanto a pressão sanguínea erecta como a supina; a baixa eficaz da pressão supina pode ser obtida pelo ALDOMET com menor hipotensão postural sintomática, o que não acontece com a maioria dos outros medicamentos anti-hipertensores. Nos doentes tratados com ALDOMET raramente se manifestam hipotensão de exercício e variações da pressão sanguínea diurna. A hipotensão matinal pode ser evitada, sem sacrificar o controle da pressão sanguínea noturna, fazendo o ajustamento da dosagem.



O ALDOMET, utilizado em doses eficazes, usualmente não reduz o índice de filtração glomerular ou o fluxo de sangue renal. O débito cardíaco é geralmente mantido, sem aceleração cardíaca; nalguns doentes o ritmo cardíaco é lentificado.

O ALDOMET é administrado oralmente em doses diárias de 500 mg. a 2 gm. A terapêutica oral pelo ALDOMET começa geralmente pela administração de 250 mg., três vezes ao dia, durante as primeiras 48 horas.

Depois, as doses diárias podem ser ajustadas, diminuindo ou adicionando 1 ou 2 comprimidos, de preferência com intervalos não inferiores a dois dias, até se obter uma resposta adequada.

Uma vez alcançado o nível da dosagem eficaz, verifica-se na maioria dos doentes uma resposta regular da pressão sanguínea, em 12 a 24 horas. Se com a posologia de 2 gm. diários não for possível manter o controle eficaz da pressão sanguínea, recomenda-se a adição de um diurético tiazídico ao regimen.

Os médicos podem decidir adicionar uma tiazida logo de início, ou em qualquer dosagem de ALDOMET, por se ter verificado que as tiazidas complementam a eficácia do ALDOMET. Apesar de ocasionalmente alguns doentes terem respondido a doses mais elevadas não parece ser útil exceder a dose diária máxima de 3 gm.

O ALDOMET é excretado em percentagem elevada pelos rins e, portanto, os doentes com função renal comprometida podem responder a doses mais reduzidas do medicamento que os doentes com função renal normal.

Como o ALDOMET tem uma duração de acção curta a suspensão da administração é seguida do rápido retorno aos níveis de pressão anteriores, em geral ao fim de 24 a 48 horas, o que não é complicado com sobre-elevação da pressão sanguínea.

A terapêutica com o ALDOMET pode ser iniciada na maioria dos doentes já em tratamento, terminando com toda a medicação anterior, excepto as tiazidas, que podem continuar a ser administradas. Diminuindo gradualmente as doses dos medicamentos de bloqueio ganglionar e de guanetidina, e adicionando gradualmente ALDOMET, pode obter-se uma terapêutica de transição suave.

## REACÇÕES SECUNDÁRIAS

Uma das características mais notáveis do ALDOMET é a ausência geral de reacções secundárias graves.

Em geral os doentes sentem-se bem e melhoram sintomaticamente.

Muitos doentes passam por um período de sedação transitória de dois ou três dias de duração, quando é iniciada a terapêutica pelo ALDOMET ou quando a dose é aumentada.

Usualmente e sedação desaparece depois de ter sido alcançada a dose de manutenção eficaz. Quando se aumenta a dosagem pode ser desejável começar com a dose noturna, para reduzir ao mínimo o efeito sedativo, sem exagerar a hipotensão postural matinal. Nalguns doentes ansiosos e apreensivos este efeito tem sido vantajoso.

Certos sintomas associados com a baixa eficaz da pressão sanguínea, tonturas e vertigens, raramente se verificam com o ALDOMET. Os sintomas de hipotensão ortostática são menores e menos graves com o ALDOMET que com outros medicamentos hipotensores. Contudo, se estes sintomas se manifestarem, sugere-se a redução das doses, o que se faz simplesmente eliminando 1 ou 2 comprimidos ao esquema diário anterior à altura em que se espera o aparecimento desses sintomas. Ocasionalmente, podem manifestar-se ligeira secura da boca e sintomas gastro-intestinais incluindo distensão, flatulência, diarreia, que em geral podem ser aliviados reduzindo a dosagem. Náuseas e vômitos foram raramente observados apenas nalguns doentes. O aumento de peso e edema são raros, passando porém com a administração de um diurético tiazídico.

Verifica-se, raramente, o escurecimento da urina exposta ao ar, o que é resultante da desintegração do metildopa ou dos seus metabólitos. Também foram assinaladas, raramente, impotência, leve artralgia e depressão reversível. Ocasionalmente foram relatados também casos raros de febre medicamentosa e de função hepática anormal. (ver Precauções).

## PRECAUÇÕES

São pouco frequentes os efeitos secundários devidos ao ALDOMET. Estudos efectuados em gerações sucessivas de ratos não mostraram qualquer anormalidade fetal. Como acontece com todos os novos medicamentos deve considerar-se a possibilidade de efeitos prejudiciais ao desenvolvimento fetal.

Como a experiência clínica e a sequência de observação na gravidez têm sido limitadas não se recomenda ainda o emprego do ALDOMET nas grávidas. Raramente se tem verificado redução no número de glóbulos brancos com efeito primário sobre os granulócitos, aliás sempre reversível. A contagem voltou sempre rapidamente ao normal, depois da suspensão do medicamento



A astenia isolada é, por vezes, difícil de ser distinguida da que pode apresentar um indivíduo com distonia neuro-vegetativa. É, no *addisoniano*, uma astenia vespéral e que aumenta com o esforço.

As alterações digestivas resumem-se, na maioria das vezes, numa simples anorexia, de interpretação, evidentemente, difícil.

Os exames complementares, sobretudo as provas dinâmicas da exploração do córtex suprarrenal, dão a última palavra, quer a sintomatologia seja já bastante sugestiva, já que seja apenas evocadora dum hipocorticismismo fruste.

Há circunstâncias em que mesmo uma investigação clínica profunda e demorada não revela qualquer sintoma de hipocorticismismo. Estas formas infra-clínicas, verdadeiramente assintomáticas clinicamente, são bastante raras. Suspeita-se da sua existência quando, por ex., o choque pós-operatório não está em relação com o tipo de operação, sendo, particularmente, intenso.

Nalguns casos a seguir a um colapso surgem os sintomas próprios do hipocorticismismo: tensão baixa, a pigmentação patológica aparece, as perturbações digestivas agravam a desidratação. Muitas vezes após o tratamento de urgência do colapso e em casos confirmados laboratorialmente não é necessário prosseguir-se o tratamento cortisónico indefinidamente, porque o doente se sente bem e não há sintomas. Nestas situações qualquer «stress» pode desencadear nova crise de insuficiência córticosuprarrenal.

Como já acentuámos o único critério válido para confirmar as formas infra-clínicas de hipocorticismismo são os exames biológicos.

Evidentemente que não se pode contar com as alterações electrolíticas e da glicémia que, como já se acentuou, faltam na própria doença de ADDISON, a não ser que seja uma forma grave.

É nas dosagens de esteroides e na prova de estimulação com a A.C.T.H. que se podem encontrar os elementos válidos de diagnóstico.

As dosagens estáticas dos 17 - OHCS e dos 17 - CS têm valor limitado e como se sabe há doenças de ADDISON em que os valores desses esteroides estão, absolutamente, normais. Deve-se, então, procurar por em evidência a *não resposta córticosuprarrenal à estimulação corticótrópica*.

Em determinadas situações de insuficiência fruste ou infra-clínica, os próprios resultados da prova dinâmica de estimulação são de interpretação difícil. Assim os valores de base dos 17 - OHCS e dos 17 - CS podem ser baixos, mas elevarem-se um pouco ou até mesmo subirem a níveis normais após a A. C. T. H.. Pode, por outro lado, acontecer que os valores estáticos dos esteroides sejam normais ou ligeiramente baixos e que a A. C. T. H. fique sem resposta. No primeiro caso, há ainda, no córtex



suprarrenal elementos celulares capazes de elaborar as hormonas necessárias para uma vida calma, mas incapazes de fazerem face a uma agressão. No segundo caso a suprarrenal só consegue uma produção hormonal normal ou levemente baixa graças a uma estimulação máxima pela A. C. T. H. endógena. Compreende-se, fàcilmente, que a mínima solicitação leve à situação de crise aguda, pela impossibilidade de resposta do córtex, já a trabalhar no máximo das suas possibilidades.

Em face destas realidades que a experiência clínica dia a dia vai confirmando, há que seguir os conselhos de DE GENNES quando diz: «Aussi nous paraît-il de bonne règle de faire entrer dans les examens de routine l'exploration aujourd'hui facile et simple de la fonction corticosurrénale avant tout acte opératoire sérieux».

### 3 — *Formas associadas*

A doença de ADDISON pode associar-se a outras doenças ou a situações fisiológicas (gravidez) apresentando, então, aspectos particulares quer fisiopatológicos, quer sintomatológicos, quer de conduta terapêutica.

#### a) *Doença de ADDISON e gravidez*

A doente portadora dum hipocorticismo lesional pode não só engravidar, como levar a gestação a bom termo, dando à luz um filho normal. Esta afirmação não era possível há uma boa dúzia de anos, pois o aparecimento duma gravidez numa mulher com a doença de ADDISON equivalia a um prognóstico quase sempre fatal e legitimava, legalmente, nalguns países, o aborto terapêutico. Está-se hoje, bastante longe da estatística de DANDELLOT com 17 mortes em 26 casos.

A situação presente foi criada pelos progressos da bioquímica dos esteroides que permitiu não só uma terapêutica substitutiva adequada, como possibilidades de diagnóstico precoce e por outro lado pelo conhecimento da fisiopatologia especial da doença de ADDISON a quando da gravidez. Esta deixou de ser considerada como um elemento agravante da doença para, pelo contrário, se reconhecer que, em determinado período da gestação, o estado da doente até melhora.

A possibilidade de levar a bom termo a gravidez implica o conhecimento prévio da existência do hipocorticismo por um diagnóstico precoce e a administração de quantidades adequadas de hormonas durante os períodos críticos.

Há, com efeito, no decurso da gravidez duas fases críticas: uma inicial e outra terminal, separadas por uma outra fase, durante a qual se assiste a uma melhoria significativa da doença.



A primeira fase crítica corresponde aos três primeiros meses de gravidez e é uma fase, sobretudo, vomitiva.

A segunda fase crítica situa-se no final da gravidez, na altura do parto.

Nos três primeiros meses, os vômitos agravam o quadro da insuficiência ao criarem ou acentuarem a desidratação e hiponatremia. É uma fase muito perigosa, durante a qual a ameaça de uma crise de insuficiência aguda está sempre presente. A gravidade desta fase está em relação directa com a frequência e quantidade dos vômitos.

A segunda fase crítica corresponde a uma situação de «stress» intenso e implica tratamento intenso com doses elevadas de cortisol e reanimação conveniente.

Do 4.º ao 9.º mês situa-se o período inter-crítico em que a doente sente uma notável melhoria de todos os sintomas e em que, por vezes, as doses terapêuticas se podem reduzir consideravelmente, chegando-se até à sua supressão. A melhoria desta fase faz-se sentir não só nos sinais clínicos, como, igualmente, nas alterações biológicas, havendo elevação espontânea das cifras dos esteroides urinários.

O mecanismo pelo qual se opera esta fase foi, ultimamente, esclarecido, graças aos trabalhos de JAYLE e col.. Admitiu-se durante muito tempo que durante o estado de gravidez havia um hiperfuncionamento.

Elementos clínicos, anatómicos e biológicos estiveram na base deste conceito. Clinicamente há, durante a gravidez, uma remissão de certas formas de reumatismo, agravamento duma diabetes mellitus pré-existente, aparecimento de sugilações, por vezes, vermelhas, obesidade e hirsutismo, transitórios.

Estes elementos clínicos são a favor da interpretação que durante a gravidez há um hiperfuncionamento do córtex suprarrenal.

O aumento de volume das glândulas foi diversas vezes observado, durante a gravidez.

Na urina os 17 - OHCS estão aumentados, outro tanto acontecendo no plasma. A aldosterona urinária e outros esteroides estão, igualmente, elevados.

Há, portanto, todo um conjunto de argumentos a fundamentar o conceito de hiperfuncionamento na gravidez. No entanto, este conceito provou-se estar errado, e resulta duma interpretação falsa de todos esses elementos e também das imperfeições analíticas de certos métodos de dosagens hormonais. Sabe-se que na doença de ADDISON as suprarrenais estão tão lesionadas que, praticamente, não existem.

Procurou-se responsabilizar as suprarrenais do feto. Está, contudo, demonstrado que o aparelho endócrino fetal não produz hormonas em



quantidades detectáveis (BAULIEU, JAYLE, DE VIGAM, etc.) e a elevação dos esteroides durante a gravidez é, de facto, muito significativa.

A responsabilidade da placenta também foi considerada até porque se admite as grandes possibilidades endócrinas deste órgão, em que, na realidade, há apenas uns traços de corticosteroides ali acumulados por um processo de concentração específico dos esteroides circulantes.

Os métodos mais recentes e perfeitos de análise dos esteroides provaram que a placenta não elabora verdadeiros corticosteroides, o que não significa, tal como afirma BAULIEU, que não haja esteroides placentares dotados de propriedades biológicas e químicas semelhantes às dos verdadeiros corticosteroides. BAULIEU chama àqueles esteroides, ainda, mal conhecidos, *esteroides «paracorticoides»*, tendo o seu estudo analítico sido já iniciado por vários investigadores.

A melhoria observada na *fase inter-crítica*, resulta não só desta acção placentar, como, também, das alterações do metabolismo normal dos corticosteroides. No que respeita ao cortisol a sua biossíntese é normal, mas há uma lentidão no seu metabolismo, durante a gravidez: a semi-vida está duplicada. Deste modo o aumento dos níveis do cortisol, no sangue e na urina, não significa uma hipersecreção. A *transcortina* aumenta durante a gravidez o que explica a retenção do cortisol no sangue e a diminuição do seu catabolismo hepático. O aumento dos esteroides do grupo da progesterona, de origem placentar, saturam os sistemas enzimáticos redutores do fígado o que contribui, igualmente, para o retardo do catabolismo do cortisol.

No final da gravidez há *hiperaldosteronismo secundário*.

Durante este estado há elevação dos valores globais dos 17 - CS urinários. Este facto resulta da imperfeição analítica das técnicas da sua dosagem. Com efeito, a reacção de ZIMMERMANN doseia, do mesmo modo, os esteroides cetónicos derivados da progesterona e doutros pregnanoesteroides que estão aumentados na gravidez.

Os estudos cromatográficos mostraram que os principais 17 - CS estão normais ou até baixos, tanto na urina, como no plasma.

A compreensão do que se passa na gravidez permite-nos entender melhor a razão de ser do alívio sintomático da fase inter-crítica da *addisoniana* grávida. É sobre a secreção placentar de substâncias hormonais de acção tipo cortisólica que se pode contar, uma vez que o outro mecanismo — retardo do metabolismo do cortisol, pouca acção tem, uma vez que na doença de ADDISON não se produz praticamente cortisol.

A secreção dos esteroides «paracorticoides» é irregular. Por esta razão, a diminuição das doses do tratamento substitutivo a que a doente estava



a ser submetida, não se pode fazer senão com grande prudência e de preferência, em meio hospitalar. Se há casos em que se pode suspender a terapêutica e outros em que a sua redução pode chegar a menos de metade das doses prévias, há muitos casos em que não é possível modificar o esquema terapêutico a que a paciente estava a ser submetida.

Nos dois períodos críticos da gravidez da *addisoniana* e muito especialmente no último, deve sempre, ter-se presente da possibilidade de se desencadear uma crise aguda e portanto não ser parco nas doses hormonais, fazendo-se o tratamento que indicaremos a propósito da insuficiência suprarrenal aguda.

#### b) *Doença de ADDISON e diabetes*

A coexistência destas duas doenças é rara e até certo ponto paradoxal. Contudo, tem sido descrita e contam-se pouco mais de 70 casos na literatura médica mundial. A raridade da associação pode, por ex. documentar-se com a experiência de JOSLIN que, apenas, a encontrou três vezes.

Na maior parte das vezes trata-se de diabéticos nos quais aparece, secundariamente, a doença de ADDISON. Na estatística de GITTLER que reuniu 70 casos desta associação, 50 correspondem a este esquema: primeiro diabetes e aparecimento ulterior do hipocorticismismo. Este influencia favoravelmente a diabetes. Deste modo as doses de insulina diminuem, a sensibilidade à insulina aumenta; há uma maior instabilidade da glicémia, com maior tendência para ocorrerem acidentes hipoglicémicos.

Mas, desde o momento em que a doença começa a ser tratada com o cortisol, o benefício da associação desaparece e as quantidades de insulina têm que ser aumentadas. Torna-se possível o aparecimento de acidose e acetonúria.

Quando num diabético as quantidades de insulina até aí necessárias para o seu equilíbrio se reduzem consideravelmente e esta redução é acompanhada de hipotensão deve pensar-se na possibilidade da presença de doença de ADDISON.

Há, no entanto, outras situações que podem trazer uma melhoria à diabetes: adenoma dos ilhéus do pâncreas, insuficiência hepática, hipopituitarismo, hipotireoidismo, doença de KIMMELSTIEL-WILSON.

A segunda possibilidade de associação — doença de ADDISON a que se vem associar a diabetes açucarada, é muito mais rara.

A diabetes agrava o hipocorticismismo, obrigando ao aumento das doses cortisónicas.



#### c) *Doença de ADDISON e doença de BASEDOW*

Esta associação tem sido, igualmente, descrita.

O hipertireoidismo conserva, em geral, a sintomatologia característica, vindo agravar de forma substancial a insuficiência suprarrenal, colocando o doente sob a ameaça duma crise aguda, mais frequentes vezes.

RUPP e col., em 1957, apresentaram um caso e na revisão da literatura que fizeram, encontraram 15, dos quais só 8 consideraram autênticos.

#### d) *Doença de ADDISON e mixedema*

Esta associação é rara. A hipótese de que as duas formas de insuficiência associadas, sejam devidas a um mecanismo de auto-imunização, tem sido sustentada, ultimamente, tanto mais que se vê no mixedema primário do adulto uma fase mais avançada de tereoidite por auto-anticorpos.

Tivemos oportunidade de observar um exemplar no LONDON HOSPITAL, em 1963.

#### 4 — *Doença de ADDISON da criança*

Considera-se a doença de ADDISON como uma afecção que só muito raramente aparece em idades inferiores aos 10 anos. A sua raridade é sublinhada, por ex. pelo trabalho de JAUDON que só encontrou 97 casos publicados até 1946. Destes 97, 21 eram prováveis e 14 duvidosos.

Quando, em 1855, ADDISON descreve a doença os casos apresentados eram, apenas, de adultos. Mas nesse mesmo ano SARTIN apresentou um caso de criança.

WELCH, em 1957, junta aos 62 casos autênticos da estatística de JAUDON, mais 29 publicados e um pessoal. Posteriormente mais uma vintena de casos foram publicados entre outros por GREENBERG, HARLEM, CARTER, etc..

Actualmente o número de casos publicados ultrapassa largamente a centena.

No que respeita à *etiologia* da forma da criança da doença de ADDISON assiste-se à mesma ordem de ideias referidas a propósito da forma do adulto. Assim a proporção de casos de natureza não tuberculosa está a crescer. Nas observações iniciais fazia-se muita referência à etiologia tuberculosa, mas o certo é que todos esses casos eram de idade superior a 10 anos.

JAUDON apresenta 53 casos de etiologia tuberculosa, mas dos 62 casos só 13 tinham menos de 10 anos. Abaixo desta idade a tuberculose



torna-se mais rara. Em 9 casos, TALBOT apenas refere um caso de etiologia tuberculosa. WELCH em 30 encontra 3.

A retracção cortical e a hipoplasia congénita das suprarrenais têm o lugar proeminente.

Raramente se encontra a provocar doença de ADDISON, na criança, lesões tumorais, quistos, etc..

A retracção cortical, tal como no adulto, caracteriza-se, macroscopicamente, por as pequenas dimensões das suprarrenais. É um processo bilateral e simétrico. A superfície da glândula é nodulada. Microscopicamente à superfície da medula suprarrenal, nota-se os restos do tecido cortical, com células de aspecto degenerativo. Infiltração linfocitária. Ilhéus pseudo-adenomatosos.

Na hipoplasia congénita, aos cortes, apenas, se observam algumas pequenas fiadas de células, que têm aspecto normal. Não há infiltração linfocitária.

Clinicamente pode haver um quadro crónico ou agudo, tal como sucede no adulto.

As *perturbações digestivas* ocupam o primeiro plano do quadro clínico: vômitos, anorexia e por vezes diarreia, que agravam o estado geral, pela maior desidratação e hiponatrémia que determinam.

As dores abdominais não são tão frequentes como no adulto.

BLANCHER sustenta que a sintomatologia digestiva se encontra em 85 % dos casos.

A *melanodermia*, não muito intensa, é um sintoma tão frequente na criança como no adulto. Pode ser o primeiro sinal da afecção e preceder de muitos anos o aparecimento da restante sintomatologia. Em geral, no entanto, a hiperpigmentação surge posteriormente à sintomatologia digestiva que inaugura o quadro clínico.

A *astenia* é difícil de notar-se na criança, mas manifesta-se, sobretudo, pela grande fatigabilidade que revela durante esforços físicos.

A *hipotensão* aparece, em geral, nas fases agudas.

Não há dados positivos sobre a influência da doença de ADDISON no crescimento da criança. Têm sido apresentados casos com crescimento normal, outros com atraso e BIE tem uma observação com estatura superior à média normal.

Atraso no desenvolvimento genital parece ser a regra.

A evolução da doença opera-se de forma paralela ao que acontece no adulto: crises agudas por ocasião de situações de «stress». Sem tratamento o coma surge rapidamente após um quadro de perturbações digestivas graves e de caquexia progressiva.



As modificações *bioquímicas* são semelhantes às do adulto. O ionograma só está alterado nos períodos agudos. WILKINS valoriza sobretudo a hiperkaliémia.

As perturbações *hormonais* têm um lugar de primeiro plano no diagnóstico, embora se tenha sempre que entrar em linha de conta com os valores normais da idade respectiva da criança, para que os dados laboratoriais possam ser devidamente valorizados.

A terapêutica assenta nas mesmas linhas gerais da terapêutica substitutiva do adulto.

Nos casos de insuficiência suprarrenal por hipoplasia suprarrenal congénita o quadro clínico é caracterizado pela sua aparição precoce.

Após um período de latência de uma a três semanas, a doença, revela-se por vômitos incoersíveis e uma desidratação acentuada e alarmante. O diagnóstico diferencial com a estenose hipertrófica do piloro deve ser posto e o exame radiográfico será normal. A evolução grave da situação, aliada à ineficácia da reanimação electrolítica podem orientar para o diagnóstico.

As alterações humorais são as da insuficiência aguda com predomínio da hipoglicémia.

A não existência de alterações dos órgãos genitais externos (e quando possível a normalidade dos 17 - CS) afastam a hipótese de síndrome de DEBRÉ-F BINGER.

Sem o tratamento a morte surge, inevitavelmente, em curto espaço de tempo.

Com o tratamento hormonal apropriado pode vencer-se a fase aguda e entrar-se num quadro de insuficiência suprarrenal crónica a reclamar a terapêutica substitutiva por toda a vida.

#### G — *Evolução da doença de ADDISON*

A doença de ADDISON tem uma evolução espontânea mortal, no prazo de um a dois anos. A morte dá-se na altura duma crise de insuficiência suprarrenal aguda.

Presentemente, o panorama mudou completamente e a doença deixou de ser, necessariamente, mortal. Os progressos terapêuticos são notáveis e o doente pode não só ter uma longevidade acrescida, como fazer uma vida familiar e profissional quase normais, desde que respeite um certo número de normas, aliás, fáceis de seguir, mas sobre as quais nunca é demasiado insistir.

Com uma terapêutica adequada os sintomas desaparecem e o doente sente um bem estar geral e uma capacidade de trabalho físico e intelectual até aí completamente impossíveis.



O peso aumenta, a tensão arterial normaliza-se, a melanodermia esbate-se ou desaparece, outro tanto sucedendo com a restante sintomatologia.

Sempre que o tratamento se torna insuficiente para conservar um bom estado geral, deve procurar-se a razão com um exame clínico completo.

O doente deve ser bem esclarecido da necessidade de prolongar o tratamento por tempo indefinido e de *duplicar ou quadruplicar as doses* sempre que haja uma situação de «stress»: infecção, mesmo banal, intoxicação, esforços físico ou intelectual, traumatismos, etc.. Nunca é demais vincar este ponto, porquanto o *addisoniano* é um indivíduo sem reservas nas suprarrenais e assim incapaz de cobrir, por si, a mínima necessidade cortisólica. É preferível pecar por excesso do que por defeito.

Um problema que até à data não recebeu resposta satisfatória é o de se saber se a doença de ADDISON pode curar, num doente submetido a terapêutica substitutiva, com ou sem terapêutica anti-tuberculosa. Tanto num caso, como no outro, a terapêutica hormonal substitutiva daria o tempo de vida necessário para a cura das lesões e sobretudo para se dar uma regeneração parcial da glândula ou uma hipertrofia dos adenomas reaccionais. É certo que alguns doentes podem estar, por vezes, um ou dois anos sem necessidade da terapêutica substitutiva, conservando aparente boa saúde. Contudo, isto não significa que estejam curados, até porque dum momento para o outro mostram sinais de necessidade terapêutica.

Seguindo DE GENNES «Il n'est donc pas encore permis, à la heure actuelle, de parler de la guérison de la maladie d'ADDISON. Il est déjà for beau de pouvoir affirmer qu'aujourd'hui par le traitement combiné de DOCA et de cortisone, la survie de ces malades est assurée dans un état voisin de la normale qui leur permet de reprendre un métier et une activité sociale satisfaisante».

#### H — Fisiopatologia

Depois do estudo que já fizemos das hormonas do córtex suprarrenal e das suas funções, a fisiopatologia da doença de ADDISON, compreende-se facilmente.

A reprodução da sintomatologia *addisoniana* realizada, inicialmente, no campo experimental no animal, pode, graças à terapêutica actual, obter-se no homem a quando da suprarrenalectomia bilateral total, realizada com finalidades terapêuticas.

Como se sabe é a falta do córtex suprarrenal que determina a morte, uma vez que a medula suprarrenal não é indispensável à manutenção da vida.



A destruição, mais ou menos completa, do córtex suprarrenal, base anátomo-patológica da doença de ADDISON acarreta à sua anulação ou diminuição funcional. Deste modo as hormonas córticosuprarrenais ou deixam de ser elaboradas ou são produzidas em quantidades tão ínfimas que são incapazes de realizarem as funções vitais que lhes compete. «C'est bien la carence hormonale qui explique clairement tous les signes de la maladie».

A carência de cortisol altera um dos mecanismos fisiológicos reguladores da libertação da A. C. T. H. — mecanismo de «feed-back» — que assim aparece em níveis elevados no sangue.

Há, além disso, por idêntica razão, um aumento da M. S. H. que permite compreender o aparecimento da *melanodermia*. Esta melanodermia é, como já atrás vimos, de origem melânica e não é mais do que um aumento da pigmentação normal. A origem hipofisária da melanodermia é, hoje, universalmente, aceite, tendo sido postas de lado outras teorias, nomeadamente a simpática e a de SZENT-GYORGI, para quem a baixa do ácido ascórbico no sangue seria factor da hiperpigmentação, ao não exercer as suas acções de redutor e de inibidor da melanogénese. Estes fenómenos estão mais ou menos esclarecidos. As *melaninas* são pigmentos de peso molecular elevado, que provêm de substractos incolores sob acção enzimática. No homem o substracto parece ser só a *tirosina*. Esta converte-se em D. O. P. A. (dihidroxi-fenil-alanina) e esta em quinona sob a acção da *tirosinase* em presença do oxigénio. O coenzima é o cobre.

A tirosinase encontra-se nos melanócitos sob uma forma inactiva — a *protirosinase* e é a própria D. O. P. A. que a activa.

A estas fases enzimáticas da melanogénese segue-se a ciclização da D. O. P. A. - quinona, em um leuco-composto, depois em D. O. P. A. - -cromo, que tem um núcleo indol, transformando-se, em seguida, em 5-6-dihidroxi-indol. Há, posteriormente, a polimerização destas moléculas, originando-se a melanina que se fixa imediatamente a uma proteína.

A regulação da pigmentação é complexa e há por um lado factores de comando da melanogénese, sobretudo, físico-químicos e por outro regulação da melano-dispersão a cargo, essencialmente, de factores hormonais. Se duma forma geral se pode dizer que a maior parte das glândulas endócrinas tem um certo papel são, sobretudo, a suprarrenal e a hipófise que têm funções de maior relevo.

A adrenalina e derivados, como a melanina, provêm da tirosina e da D. O. P. A. e com base em dados experimentais e clínicos comporta-se como inibidora da M. S. H. a nível do melanócito e estimula, a nível central, a produção da A. C. T. H.. Na ausência de adrenalina ou a quando da



sua diminuição há acentuação da melanodermia *addisoniana* «qui est effectivement plus intense lorsqu'à l'atteinte du cortex surrénalien s'associe celle de la médullaire» FORSHAM.

O papel da tireoide é ainda um pouco misterioso, mas sabe-se que há formas de hipertireoidismo com melanodermia. Sabemos que a tiroxina está na base da melanogénese, da adrenalinogénese e da tireoidogénese. Não é difícil, pois, admitir que um funcionamento tireoideo se possa repercutir nos outros polos de actuação da tirosina. Se, fisiologicamente, as hormonas tireoideas têm papel a jogar na melanogénese é questão não perfeitamente esclarecida.

A progesterona, os estrógenos e os andrógenos parece que intervêm nessa regulação.

No caso concreto da *melanodermia addisoniana* o fulcro da alteração está no eixo hipófiso-córticosuprarrenal.

A carência dos mineralocorticoides, dos andrógenos, do cortisol, estão na base da maior parte da sintomatologia da doença de ADDISON.

A falta de aldosterona intervém de forma decisiva e muito provavelmente exclusiva, na fuga do sódio, na retenção do potássio e atraso da eliminação hídrica.

A aldosterona urinária está sempre diminuída na doença de ADDISON, tal como tem sido demonstrado por vários autores (LUETSCHER, CURTIS, ROBSON, etc.). Há, assim, uma verdadeira diabetes sódica que arrasta consigo o cloro e deste modo diminuição da água intracelular, como extracelular. Se bem que fenómenos vaso-motores periféricos estejam, igualmente, em causa, são estas alterações hidroelectrolíticas as responsáveis pela hipotensão arterial. O emagrecimento, a anorexia e a hipocloridria gástrica daí derivam, igualmente.

A hipoglicémia, o aumento da sensibilidade à insulina e a diminuição das reservas glicídicas do fígado e tecidos estão em relação com a falta das hormonas reguladoras do metabolismo glicídico: o cortisol e a corticosterona.

Como tivemos oportunidade de focar o colorido sintomatológico da esfera sexual não é muito marcado na insuficiência córticosuprarrenal.

A carência das hormonas sexuais corticais pouca responsabilidade tem nas manifestações da doença de ADDISON.

### I — *Terapêutica*

Pode afirmar-se que o tratamento das insuficiências suprarrenais está hoje bem codificado, embora, existam, ainda, alguns pontos em que não há opinião unânime.



Contudo os pontos essenciais estão assentes numa base sólida e assim uma doença que era sempre mortal, passou a ser uma enfermidade curável, por meios, relativamente simples, conferindo-se ao paciente uma sobrevida, que longe de complicações, se pode considerar bastante longa.

O primeiro ponto litigioso surge na necessidade e eficiência dum *tratamento etiológico*. É evidente que naqueles casos em que a causa da insuficiência suprarrenal orgânica é um processo mórbido acessível a tratamento que ele deve ser realizado.

No caso de se tratar duma retracção cortical é óbvio que não há armas para uma situação que mais ou menos se desconhece.

O litígio roda, sobretudo, à volta dos casos de doença de ADDISON de etiologia tuberculosa e põe-se a questão de sim ou não se fazer um tratamento específico.

Grande número de autores são da opinião que o estado anátomo-patológico das lesões tuberculosas córticosuprarrenais, a quando das manifestações sintomatológicas da doença de ADDISON, é tal que já não beneficia de tratamento específico.

Só o utilizam nos casos em que há a existência dum processo tuberculoso em actividade noutro departamento orgânico.

Nós fomos «educados» nesta ordem de ideias e, em geral, não temos feito terapêutica específica nos casos que temos tratado. Esta foi a orientação que encontramos, em Paris, nos Serviços dos Profs. DECOURT, DE GENNES e GILBERT-DREYFUS e em Londres no New End Hospital, com R. GREENE e no London Hospital com S. MASON.

A este respeito escreve L. DE GENNES: «Beaucoup de nos malades ont été soumis, à propos de lésions bacillaires autres que surrenales, à des traitements prolongés par la streptomycine, par l'acide para-amino-salicylique et par l'isoniazide. Ces antibiotiques ont correctement agi sur les lésions en cours, mais nous n'avons jamais observé qu'ils aient eu quelque influence sur les lésions surrenales, ni sur la marche de la maladie d'ADDISON».

Num outro polo e com argumentos, igualmente lógicos e mais ou menos fundamentos, se colocam outros autores que, assim, preconizam o tratamento específico anti-tuberculoso. Pretendem com tal tratamento obter a regressão de certas lesões reversíveis de tipo tóxico ou edematoso; conferir ao parênquima suprarrenal não lesado a possibilidade de realizar uma hipertrofia compensadora e não o deixar ser invadido pelo processo tuberculoso e finalmente lutar contra o foco específico suprarrenal que exerceria uma acção agravante sobre a insuficiência suprarrenal crónica.



Os defensores do tratamento específico argumentam, ainda, que os casos em que ele falha, se deve ao seu abandono demasiado precoce.

No entanto, todos sabemos que os casos de doença de ADDISON de etiologia bacilar, manifestam a sua sintomatologia só quando perto de 90 % do parênquima está destruído e que tratamentos específicos demorados têm sido efectuados sem que os benefícios desta terapêutica tenham sido significativos.

O tratamento da doença de ADDISON é um *tratamento substitutivo*.

É necessário fornecer ao organismo aquelas hormonas córticosuprarrenais que são indispensáveis à vida e que vão por em marcha todos os processos vitais, que na sua ausência não são possíveis, arrastando, inevitavelmente à morte.

As duas hormonas do córtex suprarrenal que são essenciais à vida são, como bem se sabe, o cortisol e a aldosterona. Na prática, portanto, é às hormonas glicoprotídicas e hidroelectrolíticas que se tem que recorrer.

Estamos, felizmente, longe da época em que a terapêutica da doença de ADDISON se reduzia à administração de cloreto de sódio e também da fase, mais avançada, em que só se dispunha do acetato de desoxicorticosterona ou D. O. C. A. Hoje temos ao nosso alcance não só o cortisol, como a aldosterona e a 9- $\alpha$ -flúor-hidro cortisona e toda uma série de derivados da cortisona e cortisol — os chamados corticosteroides de síntese. É por se ter, presentemente, muito por onde escolher, que inevitavelmente, surgiu um ponto litigioso na terapêutica da doença de ADDISON. Com efeito, muitos autores recorrem aos derivados da cortisona e do cortisol, para obterem as correções metabólicas que a falta da hormona natural — o cortisol, determinou. A bioquímica dos esteroides têm-se desenvolvido de forma notável e todos sabemos que a obtenção da gama de substâncias, hoje, existentes, se deveu ao desejo de se obterem derivados cortisónicos cada vez menos *hormona*, isto é, desprovidos dos efeitos metabólicos, já prótido-glicídico, já hidroelectrolítico, que eram assim efeitos indevejáveis para quem queria beneficiar das propriedades anti-inflamatórias de tais substâncias. Os corticosteroides, sucessivamente, sintetizados foram obtidos com a finalidade de se lhe aumentar cada vez mais as propriedades anti-inflamatórias (o que traz consigo também um aumento da acção supressora sobre a A. C. T. H.), diminuindo-se-lhes paralelamente as propriedades metabólicas. A sua utilização no tratamento duma afecção em que o que se deseja são precisamente acções metabólicas afigura-se já, pelo menos no plano lógico, absolutamente incoerente. Contudo, muitos autores, a eles tem recorrido, sobretudo à prednisona e têm conseguido compensar os seus doentes. Este facto deve-se à

TRATAMENTO



circunstância de que, apesar de tudo, a prednisona possui, ainda, ações metabólicas. O emprego de corticosteroides como a dexametasona e esteroides vizinhos é que se afigura absolutamente sem qualquer base científica, quando nestas drogas se eliminou «totalmente» os tais efeitos metabólicos indesejáveis. Autores de grande autoridade têm-nos utilizado e ao que parece com sucesso ...

Noutro campo, no entanto, se colocam outros autores e nomeadamente toda a Escola Francesa. Utilizam, somente, as hormonas (cortisona ou cortisol) e consideram perigosos os tratamentos mesmo com a prednisona, que é um corticosteroide relativamente perto da cortisona. Sempre temos tomado este campo, a princípio só com base no raciocínio, mas depois alicerçados na única base válida das «verdades» médicas — a experiência.

Como já acentuámos a terapêutica da doença de ADDISON visa fornecer ao organismo as hormonas que é incapaz de elaborar e que são indispensáveis à vida e funcionamento normal do organismo. O tratamento consiste pois em administrar por via bucal e de forma indefinidamente prolongada cortisona ou hidrocortisona. As doses médias são, na maioria dos casos, da ordem dos 25 mg. por dia para o cortisol e de 30 mg. para a cortisona, administradas fraccionadamente ao longo do dia.

Em 75 % dos casos estas doses são suficientes e dão ao organismo as quantidades necessárias de glicocorticoides e de mineralocorticoides para que uma compensação seja obtida e assim toda a sintomatologia desapareça, progressivamente, dando ao doente possibilidades de reintegração social completa.

Em 25 % dos casos, contudo, os efeitos mineralocorticoides do cortisol ou da cortisona não são suficientes para restabelecer o equilíbrio. O doente fica assim, à mercê de graves acidentes e sente-se sem forças e sem a sensação de bem estar geral, que caracteriza o *addisioniano* equilibrado. Nestes casos tem que se recorrer a um mineralocorticoides que se associa ao cortisol. Desde há muitos anos que podemos dispor da D. O. C. A. ou acetato de desoxicorticosterona, administrada por via parenteral ou em implantações subcutâneas. Em geral 5 a 10 mg. de D. O. C. A. duas vezes por semana, são suficientes para completarem o equilíbrio do doente. Hoje, contudo, dispomos duma outra substância a 9 - alfa-flúor-hidrocortisona, composto de grande potência mineralocorticoide e que na dose média de 50  $\gamma$  por dia é capaz de restabelecer o equilíbrio, não alcançando só com o cortisol. Tem a grande vantagem de se poder administrar por via oral, mas o inconveniente de, facilmente, se atingir uma dose demasiado elevada, que para além dos 100  $\gamma$  diários origina cefaleias e edemas profundos e periféricos. Administrada com critério a 9 - alfa -flúor-hidro-

Docamar 10mg  
Pacoten 10mg



cortisona é o outro elemento ideal do binário em que acenta hoje a terapêutica da doença de ADDISON.

O uso isolado da D. O. C. A. ou só da 9 - alfa-flúor-hidrocortisona, mostra-se incapaz de realizar as vantagens terapêuticas da sua associação com cortisol.

Muito embora, ainda, entre nós se recorra mais frequentemente à D. O. C. A. do que à 9 - alfa-flúor-hidrocortisona, uma noção que devia ficar acente é a dos perigos e insegurança de equilíbrio, que as implantações sub-cutâneas de desoxicorticosterona trazem consigo. Contudo, em países de economia sanitária acanhada, muitas vezes, ainda, a elas se tem que recorrer.

Nenhum dos dois mineralocorticoides apontados é, tal como se sabe, a hormona mineralocorticoide. Esta — a aldosterona, só há relativamente pouco tempo começou a ser utilizada, pois só agora se fabrica em larga escala. Os primeiros ensaios terapêuticos na doença de ADDISON foram realizados por MACH, em 1954 e por PRUNTY, em 1955. Chegou-se à conclusão que a sintomatologia da doença desaparece com doses diárias de aldosterona da ordem dos 0,2 a 0,4 mg.. Contudo a sua acção é muito pouco duradoira e há a necessidade de se repartirem as doses. Sob a forma de acetato de aldosterona em soluto oleoso é suficiente uma administração diária. As formas para administração oral, ainda, estão em estudo. Afirma-se em geral, que os riscos de dose excessiva, com consequente aumento da tensão arterial, cefaleias e edemas é menor do que com a D. O. C. A. e a 9 - alfa-flúor-hidrocortisona.

ALBEAUX-FERNET tratou alguns doentes só com aldosterona e afirma ter obtido perfeito equilíbrio tanto no sector glicoprotídico, como no hidromineral. O facto é um tanto paradoxal uma vez que está provado ser a aldosterona uma hormona desprovida de efeitos glico-protido-reguladores.

Vemos, assim, que, pelo menos por enquanto, não podemos contar com a aldosterona na terapêutica substitutiva da doença de ADDISON, pelas dúvidas que, ainda, a rodeiam.

Desta forma, o tratamento da insuficiência suprarrenal lenta fica a cargo do cortisol ou cortisona e nalguns casos é preciso associar-se-lhe um mineralocorticoide que no momento presente poderá ser ou a D. O. C. A. ou a 9 -  $\alpha$  - flúor-hidrocortisona.

Assim tratados ficam os doentes em condições de ter uma vida normalmente prolongada e com possibilidades dum bem estar geral e de realização de trabalho. Deve acentuar-se que as doses quer da cortisona, quer do mineralocorticoide não são, rigidamente, fixas. Devem ser aumen-



tadas sempre que surge algum «stress» ou situação anormal. Deste modo a quando de uma doença infecciosa ou viral, traumatismo, fractura, operação, choque psíquico, as doses habituais tornam-se demasiado pequenas e devem ser quaduplicadas e até decuplicadas.

Como se verá, estas doses aproximam-se daquelas que é necessário aplicar nos casos de insuficiência suprarrenal aguda. É necessário subir a cortisona ou cortisol a doses de 300 a 400 mg. por dia, ao mesmo tempo que por via endovenosa se administra hemisuccinato de cortisol e soros fisiológico e glicosado e se necessário injeções de desoxicorticosterona.

É essencial no tratamento da doença de ADDISON ter bem presente esta noção do papel agravante de toda a situação de «stress» e actuar enèrgicamente, não deixando que o doente caia numa crise de insuficiência suprarrenal aguda. Deve-se ser pródigo nas doses de cortisol administradas, regulando as demais medidas terapêuticas de acordo com a situação, tomando como critérios o pulso, a tensão arterial, o estado digestivo, o aspecto geral do doente.

Será conveniente, na medida do possível, informar o doente dos perigos a que pode estar sujeito e a habituar-se a regular, por si, as doses de que necessita, à semelhança do diabético.

Nos casos em que se queira ou tenha que recorrer a implantações de D. O. C. A., chamamos a atenção para a necessidade absoluta de associar a cortisona ou o cortisol, diàriamente, uma vez que, como já frizámos, a desoxicorticosterona é incapaz por si só de equilibrar um *addisoniano*. Implantam-se, subcutâneamente, em geral, 4 a 6 comprimidos de 100 mg.. Esta dose, se não surgem complicações, mantém o doente sob mineralocorticoides, durante um período à volta de 6 meses. As injeções de micro-cristais, a 25 mg., exercem as suas acções, em média, durante 4 a 6 semanas.

Duma forma geral não devemos confiar muito nas cortinas de extracção que, com efeito, salvo muito poucas excepções, não contém senão doses ínfimas de cortisona e não podem constituir, desta forma, uma terapêutica segura da doença de ADDISON.

No que respeita ao uso da A. C. T. H., é evidente, dada a fisiopatologia da doença, que ele não tem qualquer indicação na doença de ADDISON. «Toutefois, dans certaines aplasies corticales, on s'est efforcé, le plus souvent sans succès, de réveiller la surrénale par des injections d'A.C.T.H., ce qui est théoriquement plausible mais pratiquement inopérant. Les observations comme celles de COSTE et DELBARRE, ou l'A. C. T. H. a pu ranimer la sécrétion cortisonique chez un addisonnien, sont tout à fait exceptionnelles».



## 2 — INSUFICIÊNCIAS SUPRARRENAIS SECUNDÁRIAS (I. S. S.)

A insuficiência suprarrenal secundária ou hipofisária surge por faltar a estimulação fisiológica do córtex suprarrenal por carência da A. C. T. H. ou hormona adrenocorticotrófica.

É uma insuficiência suprarrenal sem melanodermia, que já havia chamado a atenção dos médicos há muito tempo. Tem uma sintomatologia própria, que se afasta da da doença de ADDISON e a sua evolução caracteriza-se pela possibilidade de sobrevida longa, mesmo na ausência de terapêutica e pela tendência a acidentes agudos de hipoglicémia.

Integra-se no quadro duma insuficiência pluriglandular, associando-se, assim, à sintomatologia de insuficiência cortical, os sinais de insuficiência gonadal e tireoideia.

Com efeito, em geral, as situações em que há insuficiência de A.C. T. H. criam, igualmente, insuficiência das outras tropinas. A I. S. S. faz parte do quadro clínico da insuficiência ante-hipofisária total ou panhipopituitarismo, que tem sido estudada desde os trabalhos iniciais de SIMMONDS, por SHEEHAN, SUMMERS, DECOURT, DE GENNES e muitos outros.

A insuficiência ante-hipofisária ou panhipopituitarismo pode ter uma etiologia orgânica e funcional ou hipotalâmica. A etiologia mais frequente é, sem dúvida, a necrose hipofisária do *post-partum*, que foi bem estudada por SHEEHAN, recebendo, por isso, o hipopituitarismo que a tem por causa, o nome de doença de SHEEHAN. Entre as outras etiologias orgânicas tem papel de relevo, essencialmente, as formações tumorais hipofisárias ou da sua vizinhança, mas com extensão suficiente para a destruírem ou inibirem.

O doente com hipopituitarismo tem um aspecto bastante diferente do portador da doença de ADDISON. É um indivíduo, não necessariamente magro, com cor pálida, marmórea, com aspecto envelhecido, com o rosto sulcado de pequenas pregas cutâneas, sem pelos púbicos, nem axilares, não suando, sem libido e se mulher amenorreica. Com tensão arterial baixa, com pulso lento, sendo, igualmente, lento nas suas actividades física e psíquica. As manifestações comatosas que podem surgir são dominadas pelo hipoglicémia, pela hipotermia ou colapso intenso. As perturbações do metabolismo glicídico são típicas com glicémia em jejum baixa e curva de hiperglicémia plana após injeção endovenosa de glicose. A sensibilidade à insulina é muito pronunciada, estando, por isso, absolutamente, contra-indicado o seu emprego, como prova, nestes doentes.

O metabolismo hidroelectrolítico não está alterado ou então só, levemente, perturbado constituindo isto uma das razões da possibilidade de sobrevida destes doentes, mesmo na ausência de terapêutica substitutiva.



Como se sabe a regulação fisiológica da aldosterona é, relativamente, independente da hipófise.

As alterações determinadas pela insuficiência do córtex suprarrenal, aparecem, assim, misturadas com as que derivam, da insuficiência da tireoide e das gónadas.

Sob o ponto de vista laboratorial há uma baixa acentuada da eliminação urinária dos 17 - CS e dos 17 - OHCS. Contudo, após estimulação pela A. C. T. H., esses valores sobem significativamente a taxas normais. Por vezes não basta uma simples estimulação do córtex com A. C. T. H., sendo necessárias várias perfusões da hormona corticótropa para que a suprarrenal responda e seja vencida a «sonolência» em que se encontrava.

Para além do aspecto do doente e de toda a sintomatologia clínica que já era pronunciadamente diferente da da doença de ADDISON, a prova de estimulação com A. C. T. H., mostra comportamento diametralmente oposto: impossibilidade de resposta na doença de ADDISON, elevação dos níveis dos esteroides urinários na insuficiência suprarrenal secundária.<sup>1</sup>

Ao lado do panhipopituitarismo, descrevem-se formas dissociadas de hipopituitarismo em que há insuficiência de algumas tropinas e normalidade das outras. São hipopituitarismos muito discutidos e de mais difícil diagnóstico e em que há insuficiência de A. C. T. H., com produção normal de tireoestimulina e mesmo de gonadestimulinas.

A terapêutica da insuficiência suprarrenal secundária é uma terapêutica substitutiva.

Ela acompanha a terapêutica substitutiva das outras glândulas periféricas, no caso do doente ter um panhipopituitarismo. É, assim, necessário dar, diariamente, ao doente, cortisol e hormonas tireoideias, para que a sintomatologia dominante desapareça. A terapêutica substitutiva sexual é facultativa, pois o sexo é uma função de luxo. Não é necessário dar a estes doentes mineralocorticoides pois, como já vimos, o sector hidrónico não está comprometido.

Em dois casos recentes de doença de SHEEHAN que tivemos ocasião de seguir e tratar nos Serviços de Patologia Médica, nos H. U. C., a dose de manutenção de cortisol foi de 25 mg/dia.

Na terapêutica da insuficiência hipofisária não se empregam as estimulinas, porque ao fim de algum tempo deixam de ter acção, por mecanismos complexos, entre os quais a formação de anticorpos anti-hormona

---

<sup>1</sup> A prova da metopirona põe em evidência a falta da A. C. T. H..



deve ter papel essencial. São por outro lado mais caras e a sua administração mais complicada por requererem a via parenteral.

### 3 — INSUFICIÊNCIAS SUPRARRENAIS FUNCIONAIS (I. S. F.)

São aquelas em que uma doença geral provoca alterações, reversíveis, dos mecanismos normais de elaboração das hormonas corticais, criando-se desta forma, uma situação de insuficiência.

Sob esta designação tem sido descrito um grupo bastante heterogêneo de estados onde o factor dominante é constituído por um ou vários sinais clínicos que se podem filiar numa insuficiência córticosuprarrenal.

Contudo, devem observar-se um certo número de condições para que o diagnóstico possa ser feito, uma vez que por ex., sintomas como astenia que é dominante, pode aparecer nas mais diversas situações.

A I. S. F. tem que ter um carácter transitório e desaparecer só com o tratamento da afecção causal. Tem que haver coexistência obrigatória de sinais clínicos (hipotensão, pigmentação, emagrecimento) e sinais laboratoriais (hiponatremia, eliminação diminuída dos esteroides urinários, etc.).

Têm sido descritas na doença de Biermer, no mixedema, em doentes do tubo digestivo com vômitos e diarreia abundantes.

DECOURT e MICHARD chamam a estas insuficiências, *insuficiências suprarrenais deuteropáticas*.

### 4 — INSUFICIÊNCIAS SUPRARRENAIS IATROGÊNICAS

A administração de cortisona a ratos determina atrofia do córtex suprarrenal, ao deprimir a síntese e libertação da A. C. T. H. <sup>1</sup>. A injeção simultânea da corticotropina é capaz de manter a capacidade funcional da córticosuprarrenal, mas a produção de A. C. T. H. endógena continua comprometida. Estes trabalhos experimentais foram realizados entre outros por INGLE, por KITAY e col. e por HOLUB e col..

Dados idênticos têm sido obtidos no homem após a administração prolongada de corticosteroides.

De facto, o largo uso dos corticosteroides no tratamento das mais diversas doenças, arrasta consigo para além doutras possíveis e confirmadas perturbações, a uma insuficiência córticosuprarrenal, que se pode manifestar, por vezes, de forma dramática.

---

<sup>1</sup> Este efeito manifesta-se por intermédio do C. R. F., uma vez que os corticosteroides actuam sobre o hipotálamo.



Clinicamente esta atrofia cortical é responsável pela fadiga muscular, fadigabilidade física e intelectual que aparece após tratamentos prolongados com as drogas cortisónicas, quando o tratamento é suspenso bruscamente.

A corticoterápia provoca uma insuficiência latente que se pode manifestar por graves acidentes de colapso cardio-vascular ou choque, quando o indivíduo é vítima dum traumatismo, duma infecção bacteriana ou viral, ou a quando de intervenção cirúrgica. Em caso de morte a autópsia tem revelado, com frequência significativa, glândulas suprarrenais atrofiadas. Os estudos anatomopatológicos de BENNETT mostram anomalias não só a nível de córtex suprarrenal, mas, igualmente, da ante-hipófise em doentes que morreram após uma semana de tratamento cortisónico.

Idênticas alterações se encontraram muitos meses após a administração dos corticosteroides de síntese.

A aplicação da prova da metopirona, com finalidade de avaliar as reservas ante-hipofisárias de A. C. T. H., em doentes submetidos ao tratamento pelos corticosteroides, mostra quase sempre diminuição significativa dessas reservas. Contudo, a capacidade funcional da hipófise, avaliada por este teste, mostra estar dependente da dose de corticosteroides administrada. Assim num estudo recente de J. de ANDRADE (1964) verifica-se haver actividade no eixo hipófiso-cortical, em doentes com artrite reumatóide e tratados, há pelo menos 2 anos, com 5 mg. diários de prednisolona. LIDDLE e col. em doentes com doses de 2,5 mg. de 8 em 8 horas encontrou uma resposta ao teste da metopirona, inferior à dos indivíduos normais. Com 15 mg. de prednisona não havia resposta.

Para fazer face a esta temível complicação do tratamento pelos corticosteroides tem-se aconselhado administrar simultaneamente A. C. T. H. e fazer a supressão da droga progressivamente, com doses cada vez mais pequenas. A junção de A. C. T. H. exógeno é capaz de manter o córtex em actividade, mas nada faz quanto à insuficiência de A. C. T. H. endógeno que sempre, em maior ou menor grau, se verifica.

Últimamente, aproveitando as propriedades do estradiol, J. KITAY, tentou experimentalmente, fazer face à depressão hipófiso-cortical que a corticoterápia determina. Como vimos o estradiol estimula não só a secreção de A. C. T. H. como a corticoidogénese. Os dados obtidos, permitem concluir que o estradiol, dado conjuntamente com a cortisona, previne, pelo menos em parte, o efeito depressor da cortisona não só da função hipofisária, como córticosuprarrenal. A aplicação deste método ao homem afigura-se promissora.



Por enquanto a quando de corticoterápia prolongada aconselha-se a administração regular de A. C. T. H. (20 a 40 U. numa forma de acção prolongada, duas vezes por semana).

Há autores que aconselham esta «cura» pela A. C. T. H., após o tratamento cortisónico. No entanto está provado que uma vez a atrofia estabelecida a junção de A. C. T. H. aos esteroides parece menos eficaz. Prefere-se, pois, em geral, o tratamento simultâneo.

BAYLISS recomenda tratar, como se de doença de ADDISON se tratasse, todo o doente que vai sofrer uma intervenção cirúrgica, menos de 2 anos após o fim dum tratamento pelos corticosteroides.

«De telles précautions seraient vraisemblablement superflues si l'involution du cortex surrénal était prévenue par l'usage concomitant d'A. C. T. H.» CRABBÉ e MEAKIN.

## 5 — INSUFICIÊNCIAS SUPRARRENAIS DISSOCIADAS

Durante muito tempo julgou-se que a claudicação funcional do córtex suprarrenal era sempre total, envolvendo todas as suas funções. Contudo, numerosas observações clínicas e sobretudo os progressos das dosagens hormonais mostraram que pode haver insuficiências suprarrenais incompletas ou dissociadas, havendo apenas falência de um ou de dois dos três grupos hormonais que, classicamente, se consideram no córtex: h. glicocorticoides, mineralocorticoides e sexuais.

Estas insuficiências dissociadas estão melhor individualizadas na criança do que no adulto.

Na criança o tipo mais demonstrativo da capacidade de dissociação das funções córticosuprarrenais é representado por formas particulares da *hiperplasia suprarrenal congénita*, sendo o *síndrome de DEBRÉ-FIBIGER* a mais representativa.

Nas hiperplasias suprarrenais congénitas, como veremos, há uma perturbação hereditária da biossíntese do cortisol. Gera-se desta forma uma hiperprodução de A. C. T. H., por alteração do mecanismo de «feed-back», que cria uma hiperplasia das suprarrenais e assim um aumento das hormonas andrógenas.

No síndrome de DEBRÉ-FIBIGER há, ao lado da hiperandrogenia, um síndrome de perda de sal, semelhante, no plano clínico e nas medidas terapêuticas, ao da doença de ADDISON.

É um síndrome mais ou menos raro havendo publicados umas três centenas de casos. Predomina no sexo feminino, mas alguns autores admitem



que esta preponderância é artificial e resulta da maior facilidade de diagnóstico na criança deste sexo.

Transmite-se recessivamente.

Clinicamente há a associação de hiperfunção andrógena a um síndrome de perda de sal ligado, pelo menos em aparência, a uma insuficiência mineralocorticoide<sup>1</sup>.

O aspecto é diferente consoante o sexo.

Assim, no sexo feminino, o quadro clínico aparece após um *intervalo livre* de duração variável — dias a semanas. Dominam vômitos, perda de peso, desidratação, atrepsia, diarreia, colapso. Como característico para o diagnóstico notar-se-ão alterações morfológicas sexuais — *pseudo-hermafroditismo* e alterações biológicas plasmáticas e urinárias.

As alterações sexuais são de intensidade variada: hipertrofia do clítoris; clítoris peniforme e grandes lábios hipertrofiados e em parte soldados; existência de *sinus urogenital*. Para alguns autores a existência do *sinus* urogenital é fundamental para o diagnóstico do síndrome.

Na urina os 17 - CS estão bastante elevados (>2 mg/litro; habitualmente os valores situam-se à volta dos 10 mg/litro).

O *pregnantriol* está elevado, nas urinas, a traduzir a alteração metabólica característica do síndrome.

Com a administração de cortisona desaparece não só a elevação dos 17 - CS, como a *pregnantriolúria*.

No plasma, o ionograma é típico: o sódio, o cloro e os bicarbonatos estão baixos, o potássio está elevado.

Nas urinas há uma contínua eliminação de sódio e cloro.

As dosagens de aldosterona, mostram que ela é normal ou até elevada o que, necessariamente, é contra a hipótese de hipofunção mineralocorticoide.

Na criança do sexo masculino o diagnóstico é mais difícil, porquanto a dominante clínica é o síndrome da perda de sal, sendo as alterações sexuais menos exuberantes do que no sexo oposto.

É só nas formas de evolução lenta e tardia que a *macrogenitosomia precoce* se manifesta (por volta dos 2-3 anos): o peso e a estatura crescem rapidamente; a idade óssea e a altura estão muito à frente da idade real. Os órgãos sexuais desenvolvem-se: o penis aumenta de dimensões; os testículos podem ser pequenos, havendo então um contraste entre as

---

<sup>1</sup> Desta forma o síndrome tanto se pode estudar no capítulo das insuficiências, como dos hipercorticismos.



dimensões do penis e a dos testículos. Estes, no entanto, podem ser volumosos. A próstata e as vesículas seminais desenvolvem-se e o toque rectal deve fazer-se nestes doentes para apreciar essas modificações.

Os pelos surgem na face, no púbis e nas axilas.

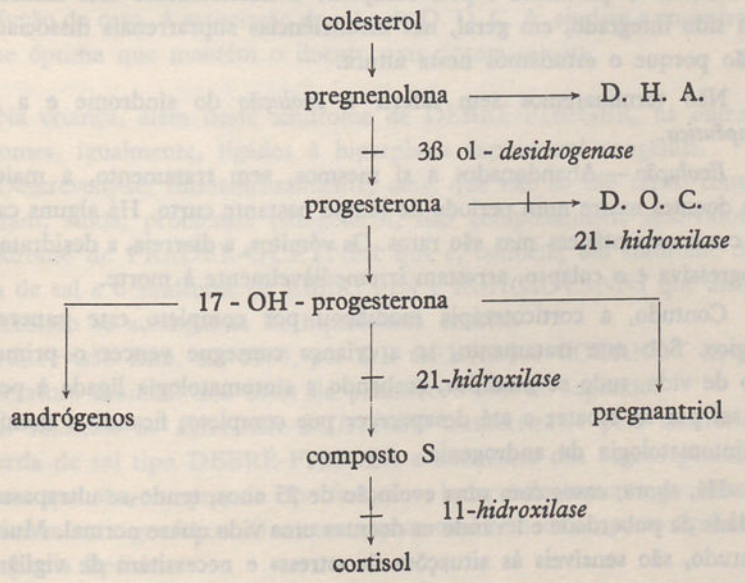
A existência de líbido é rara, mas tem sido apontada.

Nalguns casos raros, desde as primeiras semanas que se notam as alterações sexuais e JOLLY descreve dois casos em que o penis era já grande na altura do nascimento.

Mas, como afirmámos, na criança do sexo masculino é o síndrome de perda de sal que predomina, arrastando a alterações idênticas às descritas no sexo feminino.

A *patogenia* do síndrome é complexa, mas nalguns pontos apresenta alterações idênticas à da hiperplasia virilizante pura. Assim, os valores elevados dos 17 - CS urinários, o aumento dos níveis da A. C. T. H. circulante e a elevação da pregnantriolúria mostram que a alteração se deve situar a nível da 21-hidroxilação. Não há formação de cortisol o que pelo mecanismo de «feed-back» condiciona o aumento da A. C. T. H. que vai estimular as funções córticosuprarrenais não bloqueadas, isto é a função andrógena.

A falta da 21-hidroxilação leva à formação de grandes quantidades de 17-hidroxiprogesterona que se metaboliza originando o pregnantriol e também andrógenos:





Se o mecanismo citado explica a androgenia própria do síndrome deixa, contudo, de lado, o síndrome de perda de sal. Durante muito tempo foi explicado pela insuficiência da função mineralocorticoide num mecanismo e com consequências idênticas às da doença de ADDISON.

Contudo, numerosas objecções se levantaram a esta explicação patogénica e essencialmente os níveis normais e até elevados da aldosterona que são encontrados na afecção.

Recorre-se, por isso, na falta de explicação mais válida ao, ainda, não completamente elucidado «factor excretor de sódio» isto é o S. E. F. dos autores ingleses.

Também, ultimamente, se admite que «o excesso de progesteroides que é habitualmente produzido compete com as quantidades produzidas de aldosterona ao nível do túbulo distal renal, originando formas moderadas e ocasionais de síndromes de perda de sal» IGNÁCIO SALCEDO. Este mecanismo pode associar-se ao anteriormente descrito para se criar um síndrome intenso de perda de sal.

Vemos, desta forma, que no estado actual dos nossos conhecimentos o síndrome de DEBRÉ-FIBIGER é insuficiência suprarrenal dissociada apenas na aparência clínica, porquanto, na realidade, é um síndrome de hipercorticismismo no plano biológico, uma vez que há hiperandrogenia e aumento de S. E. F.. Contudo, sob o ponto de vista patogénico grande parte das alterações são originadas porque há insuficiência na formação do cortisol. O problema é pois complexo e classicamente este síndrome tem sido integrado, em geral, nas insuficiências suprarrenais dissociadas, razão porque o estudámos nesta altura.

Não terminaremos sem referir a *evolução* do síndrome e a sua *terapêutica*.

*Evolução* — Abandonados a si mesmos, sem tratamento, a maioria dos doentes morre num período de tempo bastante curto. Há alguns casos de curas espontâneas mas são raros. Os vômitos, a diarreia, a desidratação progressiva e o colapso, arrastam irremediavelmente à morte.

Contudo, a corticoterapia modificou por completo este panorama trágico. Sob este tratamento, se a criança consegue vencer o primeiro ano de vida, tudo se modifica, acabando a sintomatologia ligada à perda de sal por se esbater e até desaparecer por completo, ficando a dominar a sintomatologia da androgenia.

Há, agora, casos com uma evolução de 25 anos, tendo-se ultrapassado a idade da puberdade e levando os doentes uma vida quase normal. Muitos, contudo, são sensíveis às situações de «stress» e necessitam de vigilância



aturada, para que em face duma situação anormal se tomem as medidas terapêuticas indispensáveis.

*Terapêutica* — Foi WILKINS que iniciou a terapêutica da hiperplasia suprarrenal congénita, com perda de sal, utilizando, com sucesso a cortisona.

Em geral, esta terapêutica tem que ser feita num serviço especializado e ela será diferente consoante a situação é aguda ou se pelo contrário o síndrome tem uma evolução progressiva. No primeiro caso terão que se administrar soros glicosado e salino a 5 % e 20 %, respectivamente, e cortisol endovenoso.

L. DE GENNES recomenda o seguinte esquema:

- soro glicosado a 5 %: 2 litros.
- soro salino a 20 %: 80 c. c.
- hemisuccinato de cortisol: 25 mg.

50 c. c. deste soluto por kg. de peso na 1.<sup>a</sup> meia-hora; depois a mesma quantidade na hora e meia seguinte; por último 150 c. c. por kg. de peso no resto das 24 horas.

Por via intramuscular — D. O. C. A. na dose de 0,5 mg. por kg. de peso.

Depois de vencida a crise aguda, o tratamento resume-se à administração de cortisona ou cortisol.

As doses são um pouco difíceis de estabelecer, sendo necessário recorrer frequentes vezes aos exames laboratoriais para se ir acompanhando a evolução do caso. A associação de sal e de D. O. C. A. ajudam a encontrar a dose óptima que mantém o doente sem sintomatologia.

Na criança, além deste síndrome de DEBRÉ-FIBIGER, há outros síndromes, igualmente, ligados à hiperplasia suprarrenal congénita.

Descrevem-se, fundamentalmente, dois, que não só são raros, como levantam, ainda, problemas patogénicos, não completamente resolvidos: o síndrome de PRADER-GURTNER que é, também, um síndrome de perda de sal e o síndrome de EBERLEIN e BONGIOVANNI que além do virilismo se acompanha de hipertensão arterial.

Na revisão feita, em 1960, por DE GENNES e COURNOT havia na literatura mundial dez casos do primeiro e oito do segundo.

O *síndrome de PRADER-GURTNER* caracteriza-se pelo síndrome de perda de sal tipo DEBRÉ-FIBIGER e anomalias dos órgãos genitais externos que são, sempre, do tipo feminino, independentemente dos sexos cromossómico e gonádico. O córtex suprarrenal tem um aspecto lipóide-hiperplasia lipóide.



A patogenia é, ainda, incerta mas parece que a alteração hormono-genética se situa na passagem de pregnenolona a progesterona, isto é dos esteroides  $\Delta_5$  a  $\Delta_4$ . Há, deste modo, a impossibilidade de formação dos três grupos hormonais córticosuprarrenais. Na urina vão aparecer esteroides tipo pregnenolona e D. H. A..

No testículo embrionário haveria idêntica perturbação na linha biogenética andrógena, gerando-se desta forma a inter-sexualidade.

Segundo outros autores a perturbação seria mais anterior e consistiria na deficiência do sistema enzimático que leva à cisão da cadeia lateral do colesterol. Haveria assim «um bloqueio precoce e total da hormonogênese incompatível com a vida extra-uterina, e de que resulta o síndrome, descrito por PRADER, da hiperplasia lipóide, a atingir especialmente a supra-renal, os testículos ou os ovários. Como consequência da falta de androgêneos, o sistema mulleriano intra-uterino é mantido indefinidamente, mesmo nos fetos genotípicos masculinos do que resulta um quadro de pseudo-hermafrodita masculino com órgãos sexuais externos femininos» I. SALCEDO.

O *síndrome de EBERLEIN e BONGIOVANNI* associa virilismo, com hipertensão arterial.

Sob o ponto de vista patogénico há uma perturbação do metabolismo do cortisol a nível da  $11\beta$  - hidroxilação. Tal como se pode ver no esquema anterior esta alteração enzimática arrasta à produção exagerada de D. O. C. e de substância S. Há, assim, retenção de sódio que condiciona a hipertensão arterial e na urina aparece grandes quantidades de tetrahydro-S. A hiper-secreção andrógena traduz-se pela elevação dos 17 - CS urinários.

Descrevem-se, ainda, uma *forma hipoglicemiante* e outra *com febre periódica*, sendo contudo raras e não suficientemente bem esclarecidas.

No *adulto* as formas de insuficiência suprarrenal dissociada são menos bem conhecidas do que na criança.

Têm sido descritas formas com insuficiência isolada de cada um dos três grupos hormonais.

A insuficiência exclusiva da função mineralocorticoides foi objecto, últimamente, de alguns trabalhos, nomeadamente em França. Tratar-se-ia, assim, dum hipoadosteronismo.

Em 1956, LICHTWITZ, PARLIER, HIOGO e DELAUVILLE apresentam a primeira observação, mas sem dosagem da aldosterona. Posteriormente aparecem outras com estudo metabólico e hormonal completo.



MIROUZE considera que são necessárias as seguintes condições para se poder afirmar o diagnóstico:

- a) integridade funcional das glândulas endócrinas;
- b) provas funcionais clássicas da exploração do córtex suprarrenal normais;
- c) hiperkaliémia, ligada a hipoaldosteronismo;
- d) hipoaldosteronúria, com prova de estimulação da secreção da aldosterona à angiotensina negativa;
- e) prova terapêutica pela 9 $\alpha$ -flúor-hidro cortisona (ou aldosterona).

## 6 — INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL AGUDA

Em 1894, VOELCKEL relacionou certas formas de púrpura aguda com a insuficiência do córtex suprarrenal.

Em 1898, E. SERGENT e L. BERNARD individualizaram e caracterizaram o quadro clínico e formas da insuficiência suprarrenal aguda. No plano clínico nada há a juntar à descrição magistral destes autores franceses.

A insuficiência suprarrenal aguda surge sempre que há uma claudicação súbita das funções córticosuprarrenais.

Tem-se, hoje, um conhecimento completo da sua fisiopatologia e as possibilidades terapêuticas permitem na maior parte dos casos resolver a situação.

Sob o ponto de vista *etiológico* há várias causas da I. S. A.. Assim, pode haver a destruição súbita e total do córtex, por suprarrenalite hemorrágica bilateral, sob a acção toxinas microbianas, tal como acontece no síndrome de WATERHOUSE-FRIDERICHSEN.

A evolução da doença de ADDISON pode ser cortada por crises agudas que, felizmente, vão sendo cada vez menos frequentes, pelas precauções profilácticas que se tomam. Por vezes o acidente agudo pode revelar a doença, mas não frequentemente.

Na doença de ADDISON a insuficiência aguda pode surgir ou por um desvio terapêutico ou na altura dum «stress» (infecção, traumatismo, operação, gravidez, etc.). Tratando o doente que enfrenta estes «stress» como se já se encontrasse em plena crise de insuficiência aguda, constitui uma medida que não deve ser desconhecida pelo médico e até pelo doente que deve saber aumentar, pròdigamente, as suas doses terapêuticas a quando duma gripe, dum traumatismo, ainda, que pequeno e quando tenha que realizar esforços físicos ou intelectuais maiores que o habitual.



Na insuficiência córticosuprarrenal de origem pituitária, integrando o quadro mais completo de insuficiência ante-hipofisária, também podem aparecer surtos agudos. Em geral, há uma mistura de sintomas dependentes também da insuficiência tireoideia e assim a insuficiência cortical aguda participa nos mecanismos do coma pituitário.

Nas formas de hiperplasia suprarrenal congénita com síndrome de perda de sal, pode, igualmente, instalar-se um surto agudo.

A corticoterápia de longa duração pode estar muitas vezes, na origem de surtos de insuficiência suprarrenal aguda, manifestada ou por supressão brusca dos corticosteroides ou na altura dum «stress».

É evidente que a suprarrenalectomia total bilateral é potencialmente uma causa de insuficiência aguda suprarrenal se não se observarem os mesmos cuidados terapêuticos apontados e relativos à doença de ADDISON.

O quadro de insuficiência aguda pode aparecer durante o tratamento pelos anticoagulantes, especialmente a heparina. Há casos fatais e outros que evoluem para insuficiência suprarrenal crónica.

Nos casos fatais, à autópsia, foi encontrada hemorragia bilateral das suprarrenais. Esta complicação do tratamento anti-coagulante é, contudo, pouco frequente e há apenas uma dezena de casos descritos.

#### A — *Sinais clínicos*

O quadro clínico é bastante aparatoso e o aspecto do doente traduz a gravidade da situação.

Em geral os componentes digestivos, estão em plano dominante, com dores abdominais, vómitos e diarreia abundantes.

O pulso é rápido e fraco, muitas vezes imperceptível.

A tensão arterial é muito baixa, não existindo fraquentes vezes; colapso venoso. Adinamia, prostração, suores intensos, hipotermia, cianose da pele e mucosas.

O doente conserva-se durante algum tempo consciente e possuidor de grande angústia, com sensação de morte imediata.

A situação é rapidamente progressiva e o doente entra em colapso e inconsciência podendo a morte surgir dum momento para o outro.

O *coma addisoniano* é o aspecto mais grave da I. S. A., porquanto, em geral, o doente está consciente, sem delírio e com uma anidamia extrema em que a própria palavra é esforço que o doente é incapaz de realizar.

As *formas clínicas* da I. S. A. resultam da maior predominância de certos sintomas. Há assim *formas digestivas*, *formas cardio-vasculares*, *formas hipoglicémicas* e *formas nervosas*.



## B — Sinais biológicos

Os sinais humorais da insuficiência suprarrenal lenta, encontram aqui plena expressão. As alterações humorais que podem ser pesquisadas rapidamente, ajudam a confirmar o diagnóstico, em geral, já sugestivo não só pela sintomatologia clínica, como pela anamnese.

Há assim:

— Hipoclorémia plasmática e hiponatrémia. O cloro globular mantém-se constante, havendo assim uma elevação da relação Cl globular/Cl plasmático.

— Hiperkaliémia evidenciável não só por cifras à volta de 7 mEq. como pelos sinais electrocardiográficos.

— Hemoconcentração. Eosinofilia acentuada ( $> 100\text{mm}^3$ ).

— Hipoglicémia, hiperazotémia e acidose. A acidose é sinal de prognóstico gravíssimo.

A situação grave que é a I. S. A. não se compadece, em geral, com esperas laboratoriais e a terapêutica terá que ser realizada o mais rapidamente possível. É supérfluo afirmar que as dosagens hormonais, mormente na urina, e portanto com recolha destas durante 24 horas não têm cabimento nestes estados.

No sangue podem fazer-se colheitas quer para determinação dos 17-OHCS livres, quer do próprio cortisol.

As cifras são baixas e o seu valor, será, na maioria dos casos, apenas, documental, pois não é possível esperar-se por estes resultados para se afirmar o diagnóstico.

## C — Fisiopatologia

A fisiopatologia da I. S. A. é, hoje, conhecida e ajuda a melhor compreender-se a terapêutica. De resto, depois do estudo que já fizemos a propósito da doença de ADDISON a compreensão da sintomatologia e alterações humorais é quase evidente e não necessitamos de fazer repetições. Todo o quadro clínico e laboratorial resulta da anulação súbita e total das funções córticosuprarrenais: as alterações hidroelectrolíticas da falta da aldosterona e mesmo dos glicocorticoides; a hipoglicémia da carência de cortisol; o colapso gera-se na hipovolémia e em certa medida, ao que parece, na falta de adrenalina.



## D — Terapêutica

Já por várias vezes acentuámos a necessidade de se fazer o tratamento profiláctico da I. S. A. em todas as situações em que tal acidente é possível, encarando-as como se já de crise se tratasse.

O tratamento da insuficiência suprarrenal aguda deve ser dirigido, como deriva da sua fisiopatologia, no sentido de combater as alterações hidroelectrolíticas, do metabolismo glicídico e o colapso e em realizar a terapêutica hormonal substitutiva.

Ter-se-ão, desta forma, que administrar por via endovenosa grandes quantidades de soros salino e glicosado, sangue ou plasma e hormonas córticosuprarrenais.

As quantidades e o ritmo de administração serão ditadas pelo aspecto do doente, pulso, tensão arterial e «contrôle» humoral.

Em geral, é necessário fornecer 4 a 6 litros de líquidos nas 24 horas: soro fisiológico e soro glicosado a 5%. Na primeira hora 1 a 1,5 litros; 250 c. c. a 500 c. c. de sangue.

Junta-se à perfusão dos soros 150 a 300 mg. de cortisol nas primeiras horas e depois, e de acordo com a evolução, o cortisol é administrado por via intramuscular. Associa-se D. O. C. A. — 20-50 mg., por via endovenosa e depois por via intramuscular à razão média de 10 mg./24 horas. Nora-drenalina, nas perfusões, em quantidades não fixas e em relação com o colapso.

Medidas complementares, como aquecimento, repouso absoluto no leito, oxigenoterápia, devem ser associadas.

No caso de estado infeccioso-antibióticos.

O valor dos tonicardíacos é discutível e, em geral, não se prescrevem. A neosinefrina pode ser útil.

Ao fim das primeiras horas de tratamento, quando o colapso já mostra sinais de esbater-se, convém fazer um estudo biológico para que não surjam complicações derivadas da própria terapêutica: hidratação excessiva, a condicionar uma hipokaliémia, perigo de edema agudo do pulmão, a reclamar prudência na administração do acetato de desoxicorticosterona.



## 9.º CAPÍTULO

### HIPERCORTICISMOS

Dá-se o nome de hipercorticismo a todo o síndrome que resulta da hiperactividade funcional do córtex suprarrenal. Os hipercorticismos dividem-se em várias categorias consoante o tipo de hormonas elaboradas em excesso, a natureza das lesões anátomo-patológicas da glândula e ainda os sintomas e sinais porque se exteriorizam.

Com base no primeiro critério há três tipos de hipercorticismos:

- 1 — *Hipercorticismos metabólicos ou síndrome de CUSHING* resultante do excesso do cortisol;
- 2 — *Hipercorticismos andrógenos ou síndrome adrenogital* em que entre outras alterações há a predominância dos andrógenos córticosuprarrenais;
- 3 — *Hipercorticismos mineralocorticoides ou aldosteronismos* em que a responsabilidade vai para a aldosterona.

O córtex suprarrenal elabora, ainda, normalmente, progesterona e estrógenos, mas sob o ponto de vista patológico a sua importância não é grande, salvo os casos, raros, de *tumores feminizantes*, em que há excesso de elaboração dos estrógenos corticais.

Todas as situações consideradas, com excepção dos tumores feminizantes, podem ser condicionadas ou por uma neoplasia, benigna ou maligna ou por um estado de hiperactividade funcional — *hiperplasia*, que pode ou não ser acompanhado duma verdadeira hiperplasia anatómica. Este último tipo é muito frequente no síndrome de CUSHING, no síndrome adrenogenital tipo «cortisol-deficiente» e por vezes no aldosteronismo.

O tumor benigno, em geral, elabora um só tipo hormonal, enquanto que o cancro tem uma actividade hormonal múltipla: cortisol, substância S, andrógenos e progesterona.

Vamos estudar, separadamente, cada um dos três tipos de hipercorticismo, fazendo, ainda, referência aos tumores feminizantes.

#### I — SÍNDROME DE CUSHING

Antes de mais impõe-se que acentemos na terminologia do *síndrome metabólico*. De um modo geral pode-se-lhe chamar síndrome de CUSHING,



reservando-se para a hiperplasia suprarrenal a denominação de doença de CUSHING<sup>1</sup>.

Como se sabe foi HARVEY CUSHING que, em 1933, apresentou um trabalho de 14 observações, duas das quais pessoais, relativo à doença que viria a ter o seu nome.

Os autores soviéticos chamam-lhe síndrome de ITSENKO-CUSHING em homenagem ao autor russo que, igualmente, estudou pela primeira vez a afecção<sup>2</sup>.

Os doentes estudados por CUSHING sob a denominação de «síndrome de basofilismo» («syndrome of basophilism») ou basofilismo pituitário tinham como denominador comum sintomatológico: obesidade, amenorria, sugilações, hirsutismo, impotência sexual, hipertensão arterial, arterioesclerose, glicosúria e «osteomalácia». Em 11 observações «a definite or possible» adenoma basófilo da hipófise anterior foi demonstrado; havia um «tumor eosinófilo?» e as duas restantes observações estão interrogadas neste aspecto.

Depois desta monografia de CUSHING (1933) uma série de observações semelhantes foram publicadas, em todo o mundo, em que não só havia sintomatologia característica como «recognizable pituitary lesion».

Em 1939, EISENHARDT e THOMPSON fazem a revisão dos casos comunicados ao «Brain Tumor Registry». Com base em 39 casos estes autores legitimam a descrição da entidade feita por CUSHING e afirmam que «comumente mas não de forma invariável é associada a um adenoma basófilo da adenohipófise».

Estes mesmos autores, em 1943, descrevem os achados autópsicos de 98 casos recolhidos até 1940 e concluem que 60 % têm adenoma pituitário: a maior parte basófilo, mas, também, havendo outros tipos. Concretamente em 60 adenomas 49 eram basófilos e 21 doutro tipo.

Presentemente, esta frequência, tão alta, de tumores hipofisários nos casos de doença de CUSHING, não é observada, o que leva a olhar toda a literatura inicial com certas reservas.

O esclarecimento do síndrome tem-se feito progressivamente e para isso grandemente contribuiu não só o melhor conhecimento do córtex suprarrenal, como as possibilidades da sua exploração funcional.

---

<sup>1</sup> Portanto quando se empregar o termo síndrome, tanto se pode tratar da hiperplasia, como de adenoma ou de carcinoma córticosuprarrenais.

<sup>2</sup> J. DECOURT cita uma observação publicada em 1913, por SICARD e REILLY em que se historiava os padecimentos dum doente que tinha sintomatologia típica de s. de CUSHING e que atribuíram a um tumor hipofisário tendo proposto para tratamento a roentgenterapia. A observação passou, contudo, despercebida.



Sabe-se, hoje, que o síndrome de CUSHING pode resultar dum tumor córticosuprarrenal, geralmente unilateral — adenoma ou carcinoma, ou duma hiperplasia bilateral das suprarrenais. Esta hiperplasia é secundária à produção excessiva de A. C. T. H. «Mais le substratum anatomique de l'hyperactivité antéhypophysaire est, à son tour, variable. La constation d'une tumeur reste l'exception. La notion du basophilisme hipofisaire, mise en avant par CUSHING, ne peut plus être retenue aujourd'hui». DECOURT.

Há tumores com localizações diversas (pulmão, timo, pâncreas, etc.) que podem acompanhar-se dum síndrome de CUSHING, que aliás, apresenta características especiais, na maior parte das vezes. Constitui-se o que se chama um *síndrome de hipercorticismo paraneoplásico*.

Certas drogas são, igualmente, capazes de desenvolverem um quadro clínico e biológico, sobreponível ao síndrome de CUSHING.

Consideraremos estas diferentes eventualidades começando por descrever os aspectos clínicos e laboratoriais do síndrome.

### 1 — *Sintomatologia do síndrome de CUSHING*

O quadro clínico do síndrome de CUSHING típico é rico em sinais morfológicos e em sintomatologia, tanto clínica, como laboratorial, mas na maior parte das vezes o clínico não se vai encontrar perante formas completas. Se em algum dos casos, raros, pode afirmar o diagnóstico após o exame do doente e vai recorrer ao laboratório mais para chegar ao tipo etiológico, do que para confirmar o diagnóstico, na maioria a situação é diferente, pois o doente apresenta um ou outro sinal e sintoma e é o laboratório que irá confirmar o próprio diagnóstico da afecção e num segundo tempo a sua razão causal.

Em geral, é mais fácil perante um doente que faz lembrar o síndrome de CUSHING negar o diagnóstico, do que afirmá-lo, tomando em conta só a sintomatologia clínica. Com efeito, há doentes com morfologia que recorda a do CUSHING, com mais ou menos sintomas também encontráveis naquela afecção e que, no entanto, não podem entrar dentro daquela afecção. Poder-nos-emos explicar melhor afirmando que ao lado de síndromes de CUSHING autênticos, há toda uma gama de situações que fazem com que as suas fronteiras não sejam perfeitamente demarcadas. Os critérios de definição do síndrome de CUSHING são difíceis de estabelecer e tanto mais, quanto é certo que a patogenia das formas hiperplásicas, sobretudo, levanta problemas que estão longe de estarem solucionados.



O problema, como se compreende, não é só de interesse teórico, mas, sobretudo, prático, porquanto ter-se-á que tomar uma decisão terapêutica imediata se não se quer ver por ex. por detrás duma sintomatologia pouco exuberante, um carcinoma córticosuprarrenal que rapidamente sairá fora das possibilidades cirúrgicas. Mesmo nas hiperplasias a situação pode agravar-se de forma rápida e as medidas terapêuticas válidas não devem ser deixadas para uma fase em que muitas das manifestações do síndrome já são irreversíveis.

Como diz DECOURT, que moldou o nosso espírito nestes problemas, «le diagnostic positif de la maladie de CUSHING n'est pas toujours facile. Il repose sur une série de symptômes dont aucun n'est caractéristique à lui seul et qui ne valent que par leur groupement ... Aux stades précoces de la maladie ils ne sont jamais au complet».

#### A — Sintomatologia clínica

A sintomatologia clínica do síndrome de CUSHING é rica. Mornex, em 1962, com base em 417 doentes de diversos autores encontrou as seguintes frequências de sintomas:

|  | Autores: | CUSHING | PLOTZ | COPE | SPRAGUE | HINMAN | SOFFER |
|--|----------|---------|-------|------|---------|--------|--------|
| 1) obesidade fácio-troncular com eritrose facial ..... |          | 100 %   | 97 %  | 66 % | 92 %    | 97 %   | 92 %   |
| 2) Hipertensão arterial...                             |          | 100     | 85    | 75   | 90      | 84     | 88     |
| 3) Hirsutismo .....                                    |          | 100     | —     | 25   | 74      | 71     | 84     |
| 4) Sugilações ou vergões purpúreos .....               |          | 100     | —     | —    | 64      | 66     | 50     |
| 5) Astenia com atrofia muscular .....                  |          | 100     | 50    | 68   | —       | 66     | 58     |
| 6) Alterações funcionais sexuais .....                 |          | 100     | 71    | 46   | 35      | 78     | 72     |
| 7) Sinais cutâneos (secura, pigmentaç.)                |          | 66      | —     | —    | 77      | 54     | —      |
| 8) Osteoporose .....                                   |          | 100     | —     | 27   | —       | —      | 56     |



|   |    |    |    |    |    |    |
|---|----|----|----|----|----|----|
| 9) Púrpura .....                                      | 45 | 23 | 35 | 62 | 41 | 68 |
| 10) Alterações psíquicas                              | 0  | —  | 29 | —  | 49 | 40 |
| 11) Edemas m. inferiores                              | —  | 27 | 17 | —  | 44 | 66 |
| 12) Glicosúria ou alterações do metab. dos H. C. .... | 41 | —  | 65 | —  | —  | 84 |

O começo da doença faz-se, em geral, duma forma insidiosa, progressiva. Frequentemente este início revela-se por uma *astenia* crescente, uma *amenorreia* ou por alterações morfológicas da face — *facies lunar*. Por vezes os sinais reveladores são *dores dorso-lombares* ou aparecimento de *pilosidade excessiva*. Só muito raramente o começo da afecção é ou *hipertensão arterial* ou *diabetes*.

É ao fim de alguns meses, por vezes anos, que o quadro clínico se torna, progressivamente, evidente.

Há, contudo, formas de evolução muito rápidas em que a sintomatologia se pode estabelecer completamente em pouco tempo (um mês, por vezes).

O síndrome de CUSHING pode aparecer em todas as idades, mas é mais frequente entre os 20 e 40 anos. É muito raro na criança e no lactente. Antes dos 10 anos está invariavelmente ligado a um tumor maligno córtico-suprarrenal; depois dos 10 anos a hiperplasia bilateral engloba 40 % dos casos.

Seja qual for a causa e a idade, o síndrome é 4 a 5 vezes mais frequente no sexo feminino que no masculino.

Tal como se pode ver na estatística de MORNEX o valor semiológico dos diferentes sintomas é diferente. Veremos que a alteração fundamental é o *hipercortisolismo*, quer dizer a hipersecreção de cortisol e os níveis sanguíneos elevados de cortisol. Há sintomas que dependem, unicamente, desta *hipercortisolémia* e outros que lhe estão menos especificamente condicionados.

As características sintomatológicas são as seguintes:

### 1 — Obesidade

A obesidade do síndrome de CUSHING desenvolve-se, em geral, rapidamente e sem razões evidentes de ordem dietética. Clássicamente fala-se de obesidade, mas na realidade esta nunca é muito marcada (da



ordem dos 8-10 kg.). É preferentemente uma distribuição anormal das gorduras, que imprime uma marca morfológica típica. Há uma preponderância fácio-troncular, respeitando os membros, tanto superiores, como inferiores, que estão, pelo contrário, bastante magros devido às atrofias musculares.

O aspecto da face é característico: a hiperprofia da gordura sub-cutânea e da bola de BICHAT, torna-a redonda e os olhos e a boca — «fish mouth», parecem retraídos; por vezes, de frente, as orelhas são inaparentes. A este «facies lunar» junta-se uma *eritrose facial*: pele fina e coloração carminada, por vezes violácea a nível das maçãs do rosto, bochechas e orelhas. *Varicosidades capilares* são frequentes nas maçãs do rosto.

O pescoço parece retraído e por vezes quase como não existe. Na parte inferior da nuca e continuando-se para o dorso, há uma saliência gordurosa, que por vezes tem o aspecto dum lipoma. É o que os autores de expressão inglesa chamam «buffalo-neck» ou «buffalo-hump».

A parede abdominal é rica em panículo adiposo e frequentemente cai sobre as coxas como um avental.

Apesar deste aspecto de obesidade, muitos doentes não ganham peso ou então o seu peso é muito inferior àquele que o aspecto do doente levava a formular. Há casos, raros, com grande obesidade, mas são situações em que, geralmente, há também, alterações hipotalâmicas. Alguns doentes não têm o aspecto descrito e apenas mostram um ligeiro facies lunar e um grau moderado de «buffalo-neck», sendo o tórax e o abdomen normais.

A magreza das pernas e braços, sobretudo, nas porções distais, dá um aspecto muito típico aos doentes.

Naqueles casos em que há grande grau de amiotrofias é possível fazer pregas grossas nas coxas, entre os dedos do explorador, o que para DECOURT é um sinal de certa importância. A pele das pernas ou é muito pálida ou cianosada. As mãos, em geral, têm um tom cianótico.

## 2 — Amiotrofia e astenia

Os doentes com síndrome de CUSHING têm diminuição da força muscular e queixam-se de fatigabilidade e astenia fáceis.

Estes sintomas estão em relação com uma diminuição das massas musculares, devido à amiotrofia provocada pelo cortisolismo.

Clinicamente, para além da sintomatologia subjectiva, as amiotrofias notam-se nos membros e nas nádegas. Os doentes têm as regiões nadegeiras planas e os membros delgados.

A radiografia das partes moles põe em evidência esta atrofia muscular.



### 3 — Tegumentos e fâneros

A pele é seca, fina e rugosa. Os cabelos são secos e caem progressivamente, apresentando alguns doentes alopecia difusa, mais ou menos pronunciada (53 % dos 34 casos de SOFFER).

Na parede abdominal, parte anterior e lateral, nas raízes nos membros e nos seios aparecem em 70 % dos casos *sugilações* que têm características morfológicas especiais. São vermelhas ou purpúreas, compridas e largas. Não são nem constantes, nem patognomónicas e não têm qualquer relação com o grau de obesidade.

Petéquias e equimoses são frequentemente observadas, já espontaneamente, já, preferentemente, após o menor traumatismo. As equimoses podem ter extensões enormes, tal como um caso que observámos no London Hospital em que se estendia praticamente a toda uma metade do tronco.

Pequenas ulcerações, acne facial e dorsal, uma mancha eritrósica na face anterior do tórax são sinais que podem estar presentes.

O *hirsutismo* do síndrome de CUSHING pode ser muito pouco pronunciado, localizando-se na face, ao mento e lábio superior e aos membros.

Os pelos são finos e moles, na maior parte dos casos.

Nalgumas situações o hirsutismo pode ser mais pronunciado localizando-se, também, ao tórax e abdomen onde os pelos púbicos passam a ter, na mulher, uma configuração de losango. Contudo isto não é típico do síndrome de CUSHING «puro».

### 4 — Hipertensão arterial

A tensão arterial está, em geral, elevada e às vezes precocemente. Contudo, nestes casos, as cifras tensionais nunca atingem os valores dos doentes com hipertensão maligna.

É uma hipertensão permanente, sisto-diastólica, moderada e que não cede aos simpaticolíticos.

Complica-se ao fim de tempo variável de acidentes que vão influenciar o prognóstico: arterioesclerose, insuficiência ventricular esquerda, raramente de insuficiência renal. Nesta fase as tensões atingem cifras muito mais elevadas.

### 5 — Manifestações genitais

Estas são dominadas pela *amenorreia* e *frigidez sexual*, na mulher e pela *impotência* no homem.



A amenorreia é precoce e frequente. Quase como regra a doente terá amenorreia durante a fase activa da doença. Uma vez que esta é dominada, os períodos menstruais instalam-se novamente e são frequentes os casos de gravidez levados a bom termo. Nós já tivemos oportunidade de acompanhar dois casos.

Não há sinais de virilização e assim o síndrome de CUSHING «puro» não apresenta glândulas mamária atrofiadas, hipertrofia do clítoris, nem modificação do timbre de voz.

#### 6 — *Osteoporose*

A osteoporose é um sintoma, relativamente, frequente e aparece, em geral, em 70 % dos casos.

Pode traduzir-se por dores de sede dorso-lombar, muitas vezes de grande intensidade ou por uma cifose dorsal, compensada pela projecção do pubis para a frente o que determina uma actitude de velhice precoce.

Radiologicamente mostra-se que predomina no crâneo e coluna raquídea.

Não são de todo raras as fracturas patológicas e a cifose dorsal tem nelas a sua origem.

#### 7 — *Alterações psíquicas*

As manifestações psíquicas são frequentes, podendo ser desencadeadas por uma infecção intercorrente ou até pela radioterapia hipofisária.

Na maioria dos casos trata-se de manifestações de pequena expressão (irritabilidade, impaciência, instabilidade, depressão, etc.). As psicoses são raras.

#### 8 — *Crescimento*

Se o síndrome de CUSHING se instala pelo período de crescimento este interrompe-se e há atraso nítido.

Nos casos em que o síndrome é tratado, com a reaparição ou aparição das menstruações iniciar-se-á, de novo, o crescimento, mas não da forma normal, de tal modo que a doente ficará sempre com uma estatura inferior.

«In other words, CUSHING's disease deprives the patient of the usual preadolescent growth spurt, and when menstruation begins after the disease has been eliminated, acceleration of epiphyseal closure due to beginning gonadal function will occur so that the anticipated growth can never be achieved» KUPPERMAN.



Estes doentes terão uma estatura pequena semelhantemente ao que acontece com as crianças que têm síndrome de puberdade precoce.

As crianças com idade inferior a 10 anos portadoras de síndrome de CUSHING apresentam atraso de crescimento não só por causa do hipercortisolismo, como em consequência das metástases oriundas do tumor maligno suprarrenal, que quase, uniformemente, tais crianças têm.

## 9 — *Diabetes*

Clássicamente fala-se em diabetes como uma situação frequente no síndrome de CUSHING mas, na realidade, a diabetes franca é rara. O que se observa com maior frequência, mas, ainda, menor do que a, geralmente, apontada é uma alteração do metabolismo dos hidratos de carbono.

As características desta diabetes «esteroídica» são as seguintes:

- hiperglicémia variável (ligeira ou marcada)
- não tem tendência acidósica
- o balanço azotado é negativo
- diminuição da sensibilidade à insulina

Tal como afirma CANIVET «Au total il faut remarquer que dans le tableau clinique du syndrome de CUSHING le diabète n'occupe qu'une place parmi bien d'autres symptômes et cette place est souvent modeste».

Depois desta enumeração dos sinais e sintomas clínicos do síndrome de CUSHING, podemos ver quanto o quadro clínico pode ser rico e por vezes, altamente, sugestivo. Se o típico síndrome de CUSHING pode ser diagnosticado «at a glance», como afirma PRUNTY, na maior parte dos casos é necessário recorrer ao laboratório para afirmar o diagnóstico, avaliar a severidade do síndrome e a sua etiologia.

## B — *Elementos laboratoriais*

As alterações biológicas do síndrome de CUSHING são várias e dizem respeito não só aos metabolismos hidroelectrolítico e hidrocarbonado, como a alterações hormonais.

### 1 — *Alterações hematológicas*

Estas alterações, não constantes, podem ser apreciadas pelo hemograma e hematócrito.

Em 50 % dos casos há policitémia (5 a 6 milhões).

O hematócrito está aumentado.



Esta policitemia e a pele fina são responsáveis pelo facies pletórico que os doentes podem apresentar.

Na série branca há quase sempre uma leucocitose à volta dos 12 000 com linfopenia (< 15 %), eosinopenia e neutrofilia.

O mielograma mostra uma medula rica em eritroblastos.

Com as possibilidades de investigação laboratorial que hoje existem no que respeita às avaliações dos esteroides hormonais, estas alterações hematológicas são de valor muito restrito e relativo.

O que se pode afirmar é que no CUSHING nunca há anemia.

No que respeita aos mecanismos da coagulação «there is no evidence to prove that the patient with CUSHING's syndrome shows any unusual bleeding tendency or has a deficiency of the clotting mechanism».

KUPPERMAN.

## 2 — *Electrólitos*

As alterações electrolíticas são inconstantes, mas podem revestir-se de alto significado diagnóstico.

O esquema geral dessas alterações é: hipernatremia, hipoclorémia, hipokaliémia e alcalose.

«Les bilans et les épreuves de charge indiquent une tendance à la perte de potassium et à la rétention de sodium» BAULIEU.

PRUNTY considera que aproximadamente 10 % dos doentes apresentam alcalose hipokaliémica. Recentemente este dado é considerado de grande valor e significativo de síndrome de CUSHING neoplásico, com cancro em órgãos que não a suprarrenal (brônquios, timo, pâncreas, etc.). A hipokaliémia acentuada é, desde BAGSAWE (1960), considerada como muito sugestiva de neoplasia visceral.

A forma mais sensível para apreciar esta tendência para a hipokaliémia é o estudo da relação *espaço*  $^{24}\text{Na}$  : *espaço*  $^{42}\text{K}$  cujo valor normal é de 0,8-1,0. Em três doentes de PRUNTY com alcalose hipokaliémica os valores situavam-se entre 1,8 e 2,0.

Evidentemente que é da máxima importância distinguir esta variedade de síndrome de CUSHING (com alcalose hipokaliémica), do aldosteronismo primário.

É, ainda, do autor inglês PRUNTY o seguinte relato:

«Two of our four severely hypokalaemic patients had complicating carcinomata, one bronchial and one mammary, with widespread metastases.



So far we have found the highest levels of cortisol secretion in these severely hypokalaemic patients».

O *cálcio* está, em geral, normal. Com relativa frequência, no entanto, há excessiva eliminação de cálcio pelas fezes e urinas, apesar da normalidade calcêmica.

O *fósforo inorgânico*, também, como regra geral, encontra-se nos limites fisiológicos.

A *fosfatase alcalina* pode estar normal, mas nalguns casos está elevada e como que em relação com a osteopose.

### 3 — *Proteínas*

A protidemia é, em geral, normal. Pode, ocasionalmente, observar-se baixa da albumina e inversão da relação albumina/globulina, com elevação das frações  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  das globulinas. As globulinas  $\beta$  e  $\gamma$  ou são normais ou elevadas.

### 4 — *Lípídeos*

Os lípídeos totais, o colesterol total e os ácidos gordos esterificados estão ligeiramente aumentados.

### 5 — *Glicídeos*

Duma forma geral pode afirmar-se que os doentes com síndrome de CUSHING apresentam uma diminuição da tolerância à glicose.

Com frequência elevada, a glicemia, em jejum, está dentro dos limites da normalidade.

«Na experiência de SOFFER, a diabete existia em 75 p. 100 das suas 40 observações, englobando os casos com alta glicemia em jejum, curvas de tolerância à glicose de tipo pré-diabético ou diabéticas e os de sintomatologia franca. Na série de SPRAGUE, KUALE e PRIESTLEY, referente a 50 doentes da *Mayo Clinic*, verificaram os autores que 34 de 43 doentes (79 p. 100) tinham uma tolerância glicêmica diminuída, sendo 10 casos de diabete franca (23 p. 100). Habitualmente, a diabete que se observa no síndrome de CUSHING não adquire excessiva gravidade (HIMSWORTH) e é relativamente resistente à insulina (ALBRIGHT, CONN)» IGNÁCIO DE SALCEDO.



Em 8 casos de síndrome de CUSHING (escolhidos agora ao acaso) observados por nós nos Serviços de Endocrinologia da Pitié (Prof. J. DECOURT) as glicémias, em jejum, eram as seguintes:

| Doentes     | idade e sexo | glicémia em jejum       | glicosúria              |
|-------------|--------------|-------------------------|-------------------------|
| 1) C. M. A. | 54 o         | 1,40 gr % <sub>00</sub> | 33,4 gr % <sub>00</sub> |
| 2) C. D.    | 30 o         | 0,92                    | 0                       |
| 3) G. G.    | 39 o         | 2,5                     | 29,6                    |
| 4) B. M.    | 38 o         | 1,41                    | +++                     |
| 5) V. C.    | 28 o         | N                       | 0                       |
| 6) L. R.    | 28 o         | 0,86                    | 0                       |
| 7) P. R.    | 52 o         | 0,51                    | 0                       |
| 8) G.       | 32 o         | 0,95                    | 0                       |

A prova da hiperglicémia provocada da doente 3 apresentou os seguintes valores:

1,10; 30 min. — 1,46; 1h. — 1,77; 2h. — 2,94; 3 h. — 2,06

A doente 4:

1,08; 1,64; 2,2; 2,70; 1,52

e

1,41; 2,82; 3,58; 3,12; 2,76

Vemos, assim, que só em três doentes havia glicosúria e num uma glicémia em jejum, significativamente, elevada.

A prova de hiperglicémia provocada, em dois, apresentava um perfil diabético.

Realmente, considera-se, agora, a diabetes do síndrome de CUSHING menos frequente do que, em geral, se tem afirmado.

## 6 — Alterações hormonais

As dosagens hormonais (hormonas ou metabolitos), quer no sangue, quer na urina, revestem-se de significativa importância não só no estabelecimento do diagnóstico de síndrome de CUSHING, como da sua etiologia. A sua importância é acentuada por todos os autores e sem elas não se pode chegar a um diagnóstico válido da afecção.

As dosagens simples e as provas de exploração dinâmica, têm uma importância que nunca será demais acentuar. No entanto, os resultados não são uniformes e o valor das provas é considerado diferentemente



pelos diversos autores. Contudo, as dosagens dos esteroides hormonais, as provas dinâmicas e os elementos clínicos, fornecem um conjunto de dados que devidamente interpretados permitem o esclarecimento diagnóstico da afecção.

As investigações hormonais visam por em realce o hipercortisolismo e as suas consequências metabólicas. As repercussões ou alterações dos outros sectores hormonais do córtex também podem fornecer indicações.

Vejam os quais as alterações e a forma das pôr em evidência.

### 1 — Esteroides urinários

A avaliação dos metabolitos do cortisol já fazendo a determinação dos 17 - hidroxicorticosteroides de PORTER e SILBER, já dos esteroides 17 - cetogéneos ou 17 - OHCS (NORYMBERSKY) é um método corrente e generalizado. Encontram-se, em geral, valores, significativamente, elevados o que pode constituir um sinal dos mais característicos do síndrome. No entanto, nem sempre assim acontece e podem encontrar-se valores no limite superior do normal. Não nos devemos esquecer que as oscilações diárias da eliminação dos 17 - OHCS é grande e que dum dia para o outro se podem encontrar valores muito diferentes. Nós temos observado essas variações e por ex. PRUNTY num doente em que realizou nove determinações encontrou para os esteroides 17 - cetogéneos cifras desde 11 a 40 mg/dia. Daqui a necessidade de, por vezes, se fazerem determinações repetidas e não nos contentarmos com um só valor, sobretudo se ele se afasta daquilo que pela clínica se podia esperar.

Em valor absoluto os 17 - OHCS não dão uma ideia válida da anomalia estrutural do síndrome, embora comumente, as cifras mais elevadas sejam observadas nos casos de carcinoma. Nas hiperplasias a elevação é, em geral, dupla da normal. Isto, contudo, não pode ser interpretado senão como esquema, porquanto a realidade pode ser bem diferente.

O valor diagnóstico dos 17 - CS é um pouco menor. Os 17 - cetosteroides estão frequentes vezes moderadamente elevados, mas podem estar diminuídos, normais e até muito aumentados, tal como acontece no carcinoma córticosuprarrenal.

A elevação dos 17 - CS está ligada aos 17 - CS que derivam dos corticoides — fracção C do método de JAYLE e ondas VI e VII do cromatograma de HUIS IN'T VELD, isto é, os 17 - CS oxigenados em C<sub>11</sub> (11-oxi-17-CS). Em valor absoluto e em percentagem, são pelo menos, o dobro do normal.



Desta forma a relação entre os 11-oxi-17-cetosteroides/11-desoxi-17-cetosteroides<sup>1</sup> está elevada.

Habitualmente, os outros componentes do cromatograma são normais. Contudo, a D. H. A. pode estar, frequentes vezes, elevada, tal como em muitos casos de BAULIEU e JAYLE, de JAILER e de KIRSCHNER.

Os 17 - CS têm flutuações diárias tal como os 17 - OHCS.

A relação 17 - CS/17 - OHCS baixa, dada a elevação quase constante dos últimos.

Na urina, pode investigar-se, igualmente, o comportamento da excreção do cortisol livre ou dum seu derivado. Pode avaliar-se já o *cortisol livre*, já a *cortisona*, já os seus *derivados tetrahidrogenados*. Todos podem estar significativamente elevados. COPE e BLACK (1959), consideram a elevação do cortisol urinário como a regra.

BEISEL *et al.* afirma (1964): «excretion of «free» cortisol in CUSHING's syndrome is consistently elevated two to ten times above the normal range. Em comparação os 17 - OHCS urinários de tais doentes podem mostrar apenas uma ligeira elevação ou cavalgar sobre os níveis normais». Contudo não se pode ter esta posição absoluta, porquanto muitos autores qualificados têm encontrado valores normais do cortisol.

A elevação do *tetrahydro-derivado da substância S* considera-se como característica do carcinoma córticosuprarrenal. O *tetrahydro S* estava elevado nos três casos estudados por TOUCHSTONE *et al.* e em todos os 13 casos de LIPSETT e WILSON que tinham, também, valores muito elevados dos 17 - OHCS urinários. Tal como afirma KIRSCHNER (1964), este metabolito «has served to differentiate CUSHING's syndrome due to carcinoma from that due to adenoma or hyperplasia».

Os valores da *aldosterona*, na urina, estão, habitualmente, normais (BAULIEU e LIEBERMAN e col.).

Os *estrógenos*, o *pregnandiol* e o *pregnantriol* são também eliminados nos limites fisiológicos.

A F. S. H. (gonadestimulinas) urinária é, como regra, normal.

## 2 — Esteroides plasmáticos

A determinação dos 17 - OH *corticosteroides plasmáticos* ou do *cortisol* fornece elementos idênticos: valores aumentados, normais ou no limite

---

<sup>1</sup> 11 - desoxi - 17 - cetosteroides: androsterona e eticolanolona



superior da normalidade. Esta noção parece *à priori* um pouco surpreendente, mas resulta das variações secretórias do cortisol ao longo do dia, e de dia para dia. Para se poder obter informação válida é necessário fazer as determinações sempre à mesma hora e sobretudo pela manhã entre as 8 e as 9 horas. Os doentes com síndrome de CUSHING deixam de apresentar, em geral, a queda dos níveis cortisólicos durante o dia e mantêm concentrações de cortisol elevadas, ainda que moderadamente, tanto durante a noite, como de dia.

DOE, ZIMMERMAN e col. encontraram sempre valores elevados do cortisol plasmático. No entanto, PRUNTY, em 12 doentes só encontrou 6 com valores de cortisol plasmático livre, doseado após cromatografia em papel, acima do limite superior do normal e afirma «in the interpretation of plasma levels, allowance must be made for the rapidity with which the level may fluctuate from day to day as the result of emotional and other stimuli, or from unknown causes».

### 3 — Secreção do cortisol

A determinação da secreção diária do cortisol só é possível com o emprego do cortisol marcado e usando os métodos de diluição isotópica. É, assim, um método bastante especializado. Tem-se usado ou o  $4\text{-}^{14}\text{C}$ -cortisol ou o  $1\text{-}2\text{-}^3\text{H}$ -cortisol em dose traçadora. Os valores encontrados por diferentes autores são: COPE e BLACK 14,5 mg/24 h.; PETERSON 14; MIGEON 21; GILBERT-DREYFUS  $15,1 \pm 3,6$ .

Em casos de s. de CUSHING encontram-se valores entre 39 e 420 mg/dia. Os valores mais elevados de COPE e BLACK (210 e 420 mg/dia) correspondiam a doentes com carcinoma brônquico com metástases.

Este método é muito mais sensível do que a determinação dos esteroides 17 - cetogéneos urinários, não havendo grande correlação entre estas duas determinações: aqueles autores obtiveram cifras normais dos 17 - OHCS, com valores elevados da secreção de cortisol.

GILBERT-DREYFUS e col. (1964) em 10 casos de síndrome de CUSHING (7 de hiperplasia e 3 de tumor) encontraram uma secreção de cortisol constantemente elevada e por vezes de forma muito marcada. Em dois casos os valores dos 17 - OHCS de PORTER e SILBER eram normais.

A correlação entre a secreção de cortisol e a eliminação urinária dos 17 - OHCS de P. e S. é expressa, por estes autores, por a relação entre 17 - OHCS/secreção. Encontram como valores normais  $0,23 \pm 0,035$ . Esta relação nos casos de síndrome de CUSHING estava nitidamente baixa



em 8 dos 10 casos, mostrando assim que o aumento dos 17-OHCS não é paralelo ao da secreção de cortisol.

Os autores estudaram também a eliminação do cortisol livre urinário e «son augmentation nous a paru très inconstante».

A secreção do cortisol «est donc le meilleur index d'hyperactivité de la surrénale. La mesure de la sécrétion devrait aider au diagnostic des formes peu sévères ou précoces d'hypercorticismes» GILBERT-DREYFUS e col. <sup>1</sup>.

#### 4 — Exploração dinâmica do córtex suprarrenal no síndrome de CUSHING

##### A — Prova de estimulação pela A. C. T. H.

Já nos ocupámos dos protocolos da prova e por isso aqui não temos mais do que fazer a análise dos resultados que ela fornece nos diferentes síndromes de CUSHING <sup>2</sup>. Devemos salientar que os resultados apresentados pelos diferentes autores se afastam uns dos outros, o que sem invalidar esta prova antes lhe dá o lugar que, em geral, a grande maioria das provas têm em Medicina: são mais um elemento a juntar a outros e que necessitam de interpretação criteriosa. A juntar, igualmente, que a prova de estimulação não é sempre realizada, com idênticos protocolos e pode aqui estar uma das várias razões possíveis para tais divergências.

Aceita-se, geralmente, e como base, que no síndrome de CUSHING com hiperplasia suprarrenal há uma resposta elevada à estimulação da A. C. T. H.. DECOURT fala mesmo em resposta «explosiva» dos 17 - OHCS urinários.

A análise de NABARRO e col. (1958) <sup>3</sup>, inscreve-se na mesma linha. BIRKE, DICZFALUZY e PLANTIN (1960) <sup>4</sup> apresentam relevantes dados estatísticos no mesmo sentido, outro tanto sucedendo com LAIDLAW BAULIEU, HINMAN, BATRINOS, MAUVAIS-JARVIS <sup>5</sup> e LIDDLE <sup>6</sup>.

<sup>1</sup> GILBERT-DREYFUS e col. «Études sur la sécrétion du cortisol» — Actua-  
lités Endoc. (5 ème série) p. 277, 1964. L'Expansion Ed.

<sup>2</sup> Embora nos ocupemos à frente das etiologias possíveis do síndrome sabemos  
que elas são, fundamentalmente, a hiperplasia suprarrenal bilateral, o adenoma e  
o carcinoma córticosuprarrenais.

<sup>3</sup> NABARRO, G. et al. — J. Clin. Endoc. and Met., 18: 586, 1958.

<sup>4</sup> BIRKE, G. et al. — J. Clin. Endoc. and Met., 20: 593, 1960.

<sup>5</sup> MAUVAIS-JARVIS, P. — Thèse Paris, 1960.

<sup>6</sup> citados por R. MORNEIX — Problèmes A. d'Endoc. et de Nutrition, série 5,  
1961.



Mas em 14 doentes de DYRENFURTH (1960)<sup>1</sup>, a diferença com o que se passava no indivíduo normal não era muito significativa.

PRUNTY em 9 doentes com hiperplasia também não notou diferença muito acentuada:  $100 \pm 31$  mg/dia (em 15 normais  $68 \pm 6,9$  mg/dia).

Pessoalmente, na maior parte dos síndromes de CUSHING que estudámos e que observámos, vimos resposta elevada à estimulação pela A. C. T. H. quando de hiperplasia se tratava.

Damos alguns exemplos: (casos estudados no Serviço do Prof. DECOURT)

| C. A. 54 anos    | ○<br>+ | base | A. C. T. H.<br>(perfusão de 25 U.) |
|------------------|--------|------|------------------------------------|
| 17 - CS mg/24 h. |        | 18   | 44,5                               |
| 17 - OHCS        |        | 41,5 | 123                                |
| D. C. 50 anos    | ○<br>+ |      |                                    |
| 17 - CS          |        | 13   | 26,6                               |
| 17 - OHCS        |        | 14,1 | 39                                 |

Portanto, como orientação diagnóstica, podemos esperar que na hiperplasia haja uma resposta elevada após estimulação pela A. C. T. H., sem que, contudo, se deva interpretar este facto em absoluto, pois tal hiper-resposta nem sempre é observada.

Considera-se (e ainda somente como base geral) que a resposta no caso de adenoma é mais fraca e que quando se trata de carcinoma não existe, dada a autonomia secretória do cancro. Contudo, vários são os autores que têm apresentado casos em que os factos são bem diferentes e em que os níveis dos esteroides urinários sobem em grau elevado após a estimulação pela corticotrofina, em caso de neoplasia.

<sup>1</sup> DYRENFURTH *et al.* — J. Clin. Endoc. and Met., 20: 735, 1960.



Nestas condições «it seems clear that this test cannot be used to distinguish between hyperplasia, adenoma and carcinoma with any certainty, as it is sometimes negative in hyperplasia and positive in neoplasms» PRUNTY<sup>1</sup>.

Tem-se afirmado que, por vezes, a glândula não responde ao estímulo por já estar a ser solicitada ao máximo, dado que os níveis sanguíneos de A. C. T. H. no síndrome de CUSHING são, em geral, elevados. Contudo há casos em que as determinações (A. C. T. H. sanguíneo, 17 - OHCS urinários) foram feitas e em que apesar dos altos níveis de corticotrofina há resposta ao A. C. T. H. exógeno nuns casos e não o há noutros. Outros factores devem, pois, estar em causa.

Após suprarrenalectomia bilateral total deixa de haver resposta à estimulação, outro tanto sucedendo quando é parcial, pois o tecido restante, em geral, fica já sob estimulação máxima por acção da A. C. T. H. endógena.

A apreciação da prova da estimulação pela A. C. T. H. pode fazer-se, também, tomando em consideração as variações dos corticoides plasmáticos. Tem sido um processo menos usado, mas, hoje, dada a generalização de métodos relativamente simples para a sua determinação, vê-se mais frequentes vezes utilizado.

Nem sempre há uma resposta elevada nos casos de hiperplasia. CHRISTY encontrou-a em todos os seus casos, mas SOFFER e col. só a apreciou em um de cada três casos.

DYRENFURTH após 8 horas de administração da A. C. T. H. não encontra valores diferentes do normal, mas ao fim de 48 horas obtém cifras que permitem distinguir o indivíduo com síndrome de CUSHING, do normal.

As variações do *cortisol livre urinário* nas mãos de CRABBÉ, THORN e col. mostra-se um bom teste de hipercorticismo, aumentando de 90 vezes no síndrome de CUSHING por hiperplasia, ao passo que os 17 - OHCS só quadruplicavam.

Vemos, pois, as várias modalidades que a prova da estimulação pode ter, e como, seja qual for o parâmetro que se considere, não há uma uniformidade de resultados. A prova tem valor conjugada com outros elementos

---

<sup>1</sup> PRUNTY, in the Adrenal Cortex, Pitman, 1961.



e tal como diz LIPSETT (1964) «hiperresponsiveness to A. C. T. H. by itself is of limited value in distinguishing hyperplasia from neoplasia».

### B — Prova de supressão ou frenação

Esta prova tem grande valor não só para o diagnóstico do síndrome de CUSHING como para diferenciar a hiperplasia, da neoplasia.

No entanto, o seu valor não é, também, absoluto e resultados muito diferentes têm sido achados.

Para além da interferência de factores, possivelmente, desconhecidos, não há dúvida que muitas diferenças resultaram não só do corticosteroide empregado, como, sobretudo, da sua dose.

Duma forma geral, a hiperplasia mostra uma certa resistência à supressão, isto é os valores após a administração do corticosteroide baixam relativamente pouco. Devemos, contudo, considerar o comportamento diferente dos 17 - CS e dos 17 - OHCS. Assim, os primeiros, em geral, ficam invariáveis ao passo que os segundos apresentam valores residuais variáveis em relação com o estado evolutivo da doença. Uma forma avançada de hiperplasia mostra maior resistência que uma forma menos evoluída.

Com o protocolo que utilizámos nos Serviços do Prof. DECOURT (3 mg de dexametasona/dia, durante 5 dias) os níveis dos 17 - OHCS urinários, não experimentam grande variação, nos casos de hiperplasia.

Contudo, com doses maiores, outros autores têm observado uma baixa acentuada desses esteroides. Assim, por ex. LIDDLE com 0,5 mg. de dexametasona ou 9 $\alpha$  - fluor-hidrocortisona de 6 em 6 horas, durante oito dias, não obteve supressão dos 17 - OHCS nos casos de hiperplasia. Contudo, o aumento da dose para 2 mg de 6 em 6 horas já mostrou um decréscimo de pelo menos 50 %.

Nos casos de adenoma ou carcinoma há, como regra, uma invariabilidade de valores, embora por vezes este facto não se observe.

LIPSETT utiliza, em geral, 8 mg/dia de dexametasona, durante 6 dias, e considera que é próprio da hiperplasia uma supressão da eliminação esteroídica.

NABARRO obteve resultados variáveis e afirma que uma prova positiva é um bom argumento a favor de CUSHING com hiperplasia, mas que uma prova negativa em nada exclue esta etiologia.

Há, pois, resultados divergentes e por isso a interpretação da prova por cada um, não pode ser feita senão na base dos protocolos pessoais que se usam, uma vez que, sem dúvida, a dose tem uma importância grande.



Nesta ordem de ideias e sempre como base, temos raciocinado da forma seguinte: há na hiperplasia uma resistência maior ou menor dos 17 - OHCS e resistência nítida dos 17 - CS e autonomia secretória nos casos de adenoma e hiperplasia. Contudo, já vimos supressões em adenomas, tal como em hiperplasias.

Alguns exemplos pessoais estudados no Serviço do Prof. DECOURT:

| C. A. 54 anos ♀  | base | dexametasona<br>(3 mg/dia × 5) |
|------------------|------|--------------------------------|
| 17 - CS mg/24 h. | 18   | 15                             |
| 17 - OHCS        | 41,5 | 39,5                           |
| V. C. 28 anos ♂  | 24   | 26                             |
| 17 - CS          |      |                                |
| 17 - OHCS        | 13,4 | 12,2                           |

Estes dois casos eram de hiperplasia (a resposta à A. C. T. H. era consideravelmente elevada).

| G. G. 39 anos ♂ | base | A. C. T. H. | Dexametasona |
|-----------------|------|-------------|--------------|
| 17 - CS         | 5,5  | 7,5         | 5,5          |
| 17 - OHCS       | 15,6 | 33,4        | 15,5         |

Este caso era de adenoma.

#### C — Teste da metopirona

O teste da metopirona, nas modalidades já estudadas (via oral ou endovenosa) tem sido aplicado no síndrome de CUSHING com a finalidade de fazer o diagnóstico diferencial entre hiperplasia e neoplasia.



Nos casos de hiperplasia haverá um aumento da eliminação dos 17 - OHCS, ao passo que nos casos de carcinoma não há variação, dada a autonomia do tumor.

Embora os resultados obtidos no síndrome de CUSHING ainda não sejam em número grande, pode dizer-se que os valores obtidos se inscrevem dentro do esquema acima apontado, começando, contudo, já a surgirem algumas divergências.

Assim LIDDLE, HENKE, GOLD, DE GENNES, NORMAN encontram um aumento dos 17 - OHCS em casos de hiperplasia. Mas MORNEX e REVOL notam baixa dos 17 - OHCS e valores inalteráveis dos esteroides 17 - cetogêneos e dos 17 - CS em dois casos de síndrome de CUSHING com hiperplasia.

### *Exame radiológico*

Não queremos acabar este capítulo dos dados laboratoriais, sem nos referirmos aos exames radiológicos.

O raio X do crâneo e mais especificamente da cela turca pode por em evidência um tumor hipofisário, que aliás é raro.

A tomografia das suprarrenais de frente e de perfil após pneumoretroperitoneu e urografia descendente, constitui o melhor método de exploração radiológica das suprarrenais.

Frequentemente, não se encontram alterações nem na forma, nem no volume o que, em princípio, elimina a hipótese de tumor e pode ser argumento a favor da hiperplasia. Outras vezes há alterações de volume e forma, unilaterais e bilaterais, que devidamente interpretadas nos podem revelar ou uma neoplasia ou hiperplasia bilateral.

### *2 — Etiopatogenia e anatomia patológica*

O síndrome de CUSHING na imensa maioria encontra-se associado a uma hiperplasia bilateral das suprarrenais ou a um adenoma ou carcinoma córticosuprarrenais, em geral, unilaterais. Desta forma, há, sob o ponto de vista etiopatogénico, essencialmente, três tipos de síndrome de CUSHING.

A hiperplasia suprarrenal é *em aparência primitiva* e já não se admite hoje a ideia que estaria sempre condicionada a um tumor hipofisário ou pelo menos a um basofilismo hipofisário.

Há, contudo, casos de síndrome de CUSHING com hiperplasia bilateral e que apresentam um tumor hipofisário (adenoma basófilo, adenoma cromóforo, adenoma eosinófilo ou tumor maligno).

Têm-se descrito síndromes de CUSHING em relação com outras causas intracerebrais, nomeadamente: após traumatismo ou *associados* a



lesões como hiperostose frontal interna, tumores ou lesões inflamatórias cerebro-meníngicas, tumores da epífise, lesões hipotalâmicas, que podem agir criando uma hiperactividade da hipófise anterior no sector da A.C.T.H..

Últimamente tem-se chamado uma atenção particular para o síndrome de CUSHING associado a neoplasias malignas de outros órgãos: cancro brônquico, tímico, pancreático, etc.. Este *síndrome de hipercorticismo paraneoplásico* integra-se dentro do grupo das manifestações paraneoplásicas, de que as endocrínicas constituem um sector importante.

Em geral, o síndrome de hipercorticismo paraneoplásico desenvolve-se um tempo maior ou menor após a neoplasia, mas pode coincidir ou precedê-la.

Trata-se, quase sempre, de hiperplasia bilateral e a sintomatologia clínica é idêntica à do CUSHING em geral, salvo a sua grande tendência para a alcalose hipokaliémica. Admite-se que os tumores são capazes de elaborar substâncias «A. C. T. H.-like» que seriam, assim, responsáveis pelo desenvolvimento da hiperplasia córticosuprarrenal. Esta hiperplasia córticosuprarrenal tem um comportamento idêntico à comum hiperplasia da doença de CUSHING no que respeito às suas alterações hormonais.

O emprego de certas drogas, nomeadamente, corticosteroides, A. C. T. H., salicilatos, isoniazida, são capazes de desenvolver um *síndrome de CUSHING iatrogénico*.

A sintomatologia é bastante idêntica ao do síndrome de CUSHING espontâneo, mas as alterações metabólicas não são tão acentuadas. A hipertensão e as alterações do metabolismo dos hidratos de carbono, em geral, não se observam. A paragem do tratamento ou a redução das doses são, por vezes, suficientes para que toda a sintomatologia desapareça.

Alguns autores têm proposto, para impedir o desenvolvimento dum síndrome de CUSHING secundário, uma dieta rica em proteínas e com quase total exclusão de hidratos de carbono. Ao mesmo tempo recomendam suplementos de potássio na dieta (80 a 120 mEq/dia).

Mas, em face dum síndrome de CUSHING, na imensa maioria dos casos está-se ou perante uma hiperplasia bilateral com ou sem tumor hipofisário (a última hipótese a mais frequente) ou dum adenoma ou carcinoma das suprarrenais.

Para FORSHAM 30 % são devidos a neoplasias, com 15 % para os adenomas e 15 % para os carcinomas (que podem dar metástases com localizações variadas).



Em geral, estas neoplasias são unilaterais e o córtex suprarrenal oposto encontra-se atrofiado.

Os adenomas quase, como regra, nunca se encontram no homem.

Em 75 % a 60 % o síndrome de CUSHING tem hiperplasia bilateral macro ou microscópica. Nos casos mais frequentes há hipertrofia bilateral e o peso das glândulas duplica ou triplica. Noutros casos, as dimensões são normais e até sob o ponto de vista microscópico as alterações são mínimas, donde o dever-se interpretar a palavra «hiperplasia» num sentido funcional e não anatómico.

Quando há lesões histológicas elas afectam as camadas reticulada e fasciculada, poupando, em geral, a glomerular que, aliás, está reduzida. No seio da hiperplasia desenvolvem-se, por vezes, nódulos de dimensões variadas, constituindo-se a *hiperplasia multinodular*. Insiste-se sobre o o facto de estes nódulos não serem, de facto adenomas, embora numa revisão recente de COHEN este autor encontre «no sharp distinction between the two conditions». Para MOSIER esta hiperplasia multinodular seria a transição entre a hiperplasia pura e o adenoma.

Casos de hiperfunção córticosuprarrenal que no plano biológico apresentam características comuns à hiperplasia e ao tumor, levantam a questão de se são dois processos distintos ou estadios dum contínuo crescimento da glândula. «Several case reports suggest that long-standing adrenal hyperfunction in man can precede the development of tumors» KIRSCHNER.

Na hipófise, por vezes, não se observam, sob o ponto de vista anátomo-patológico, quaiquer alterações, quer haja ou não hiperplasia. Se alterações aparecem elas são classificadas, comumente em primitivas e secundárias. Ao primeiro grupo pertencem as formações tumorais, quer se trate de adenoma basófilo macroscópico (raro), quer microscópico (estas alterações também se observam entre 4-15 % das autópsias sem que haja síndrome de CUSHING), de adenoma cromóforo ou outro tumor.

As lesões secundárias são as *células de CROOKE*: células basófilas ante-hipofisárias, com hialinização do citoplasma, hipertrofia dos vacúolos, aspecto vesiculoso do núcleo. Estas células não têm o significado patogénico que lhes foi atribuído por aquele autor e são a consequência do hipercortisolismo metabólico e não a sua causa. Com efeito, essas células encontram-se mesmo nos casos de síndrome de CUSHING não hiperplásico e até fora deste síndrome. Por outro lado, mesmo no próprio síndrome não são constantes.



A gênese da hiperplasia córticosuprarrenal do síndrome de CUSHING domina a patogenia deste síndrome. Com efeito, o esclarecimento da sua patogenia tem ilações terapêuticas fundamentais e está-se perante o problema de se saber se a doença é local (córtex suprarrenal) se central (hipófiso-córticosuprarrenal). Sabemos como, inicialmente, o problema foi resolvido de forma simples admitindo-se que havia ou um tumor hipofisário ou um «basofilismo». Os estudos ulteriores provaram que os factos eram outros e que o adenoma hipofisário no síndrome de CUSHING era uma raridade.

Os progressos realizados no campo da regulação funcional hipófiso-córticosuprarrenal, com a inclusão dum elemento essencial — a participação do hipotálamo por intermédio duma neuro-hormona — a C. R. F., veio lançar melhor luz sobre o problema, sem que, contudo, ficasse inteiramente esclarecido.

Considera-se que a «hiperplasia» do síndrome de CUSHING se deve a uma desregulação hipotálamo-hipofisária em que há hiperprodução de A. C. T. H. (apreciável por dosagens desta no sangue, estando os seus níveis bastante elevados). A «hipertonía» hipotálamo-hipofisária faz com que o mecanismo fisiológico de «feed-back» se deixe de verificar e que assim a hipercortisolémia de síndrome do CUSHING seja incapaz de frenar a produção da A. C. T. H.. A resistência, em geral, verificada ao teste de supressão pelos corticosteroides, melita, igualmente, em favor desta alteração «central» que leva à hiperprodução da A. C. T. H..

A prova da metopirona tem, também, reforçado esta ideia da hiperactividade hipofisária na doença de CUSHING.

Assim, a alteração estaria nos centros hipotalâmicos responsáveis pela produção da C. R. F., que sabemos igualmente estarem funcionalmente dependentes de estruturas cerebrais mais superiores. Os elos fisiológicos da cadeia córtex cerebral-hipotálamo-hipófise-córtex suprarrenal, são conhecidos e por isso se pode compreender, que a hiperfunção hipotálamo-hipofisária esteja na base da hiperplasia córticosuprarrenal.

Tem-se admitido, igualmente, que o córtex suprarrenal pudesse ter uma sensibilidade anormalmente elevada à A. C. T. H. (JAILER e col.). Como explicação única da hiperplasia não é admitida, mas pode ajudar a compreender o facto da estimulação do córtex suprarrenal pela A. C. T. H., na doença de CUSHING, se acompanhar de resposta anormalmente elevada. Como os níveis de A. C. T. H. endógeno são elevados podião-se esperar que a glândula já estivesse a trabalhar no máximo das suas possibilidades. A capacidade de ainda responder a um estímulo exógeno ou mostra que as suas reservas não estão esgotadas só com a A. C. T. H. endógena ou que a sua sensibilidade à corticotrofina está exagerada.



Mas, em certos casos, ainda que raros, há um tumor hipofisário e hiperplasia suprarrenal.

Recentemente (1964), DECOURT observou dois casos e com base nos estudos feitos conclui que não há razões para, sob o ponto de vista patogénico, se separarem as doenças de CUSHING sem tumor hipofisário e aquelas em que o tumor se desenvolve. Com efeito, aqueles tumores não eram dotados de autonomia funcional, pois que sob a acção da dexametasona havia frenação da sua actividade e eram extremamente sensíveis à administração exógena de C. R. F.. Os autores admitem que a hiperprodução contínua e prolongada de C. R. F. pudesse determinar uma proliferação das células hipofisárias produtoras de A. C. T. H. e ao mesmo tempo um aumento da sua sensibilidade à C. R. F. «de telle façon que, même après le retour éventuel du diencéphale à une activité normale, la tumeur soit toujours hypersécrétante». Esta hipótese é sustentada por vários factos. Assim, por vezes (mas não tão frequentemente como certos autores afirmam) desenvolve-se um tumor hipofisário após suprarrenalectomia bilateral total realizada no tratamento da doença de CUSHING.

«Il semble qu'en pareil cas l'ablation des surrénales ait provoqué l'eclosion de la tumeur, ou tout au moins donné un coup de fouet à une petite tumeur préexistante» DECOURT.

A doença de ADDISON, a suprarrenalectomia experimental ou a administração de anfenona (droga anti-suprarrenal) provocam o desenvolvimento e hiperplasia das células hipofisárias produtoras de A. C. T. H.. Esta acção implica a participação de centros hipotalâmicos (a acção frenadora dos corticosteroides exerce-se no hipotálamo, como já vimos).

Podemos, pois, concluir que a patogenia da doença de CUSHING se centra à volta duma alteração funcional hipotálamo-hipofisária no sentido de hiperfunção mas cuja natureza não é conhecida. O hipotálamo exerce uma acção estimulante contínua, com hiperprodução de C. R. F. que origina a hipersecreção de A. C. T. H. (e até hipertrofia e proliferação celular hipofisária) e esta a hiperplasia córticosuprarrenal. Contudo, muito é desconhecido e outros factores podem estar envolvidos.

McCULLAGH aponta os seguintes mecanismos possíveis do síndrome de CUSHING: «(1) Stimulation from the hypothalamus via the pituitary to the adrenal cortex with adrenal hyperplasia; (2) hypothalamic stimulation plus pituitary tumour; (3) autonomous pituitary tumour; (4) adrenal hyperactivity due to inherent adrenal abnormality as well as the known and (5) autonomous adrenal cortical tumours».



A alteração dominante do síndrome de CUSHING é o *hipercortisolismo*, que por si só explica quase toda a semiologia clínica e biológica do síndrome.

A obesidade própria do CUSHING, com a distribuição anormal das gorduras, tem a sua causa na hipersecreção das hormonas glicocorticoides. Contudo, nos casos, raros, em que há uma grande obesidade, que pode mesmo persistir após suprarrenalectomia (que aliás faz desaparecer a distribuição anómala das gorduras) um compromisso diencefálico deve estar associado.

As amiotrofias, a osteoporose, a diabetes (quando existe) são condicionadas pelo grande catabolismo protídico resultante da hipercortisolémia. «Le diabète serait également lié à d'autres facteurs, car il est inconstant et d'intensité variable pour des sécrétions identiques».

É, ainda, o hipercortisolismo que explica a fragilidade da pele, dos capilares e a tendência às infecções.

O acne e o hirsutismo que podem ser devidos a uma hipersecreção concomitante dos andrógenos, podem ser provocados só pelo cortisol.

A amenorreia parece não ser devida à hiperandrogenia, mas não recebeu, ainda, explicação suficientemente válida.

As alterações hidroelectrolíticas podem ser influenciadas pela hipersecreção de aldosterona (nem sempre presente) ou serem só devidas aos efeitos hidro-iónicos do cortisol.

A hipertensão arterial pode ser explicada pelo excesso de cortisol e D. O. C. ou mais provavelmente por um metabolito do tipo do composto S.

Vemos, deste modo, que a fisiopatologia do síndrome de CUSHING não oferece, duma forma geral, grandes enigmas e que tudo está condicionado pela hipersecreção de cortisol e eventual reforço de acção pelas outras hormonas córticosuprarrenais que, também, podem ser elaboradas em níveis patologicamente altos.

É provável que os níveis elevados de A. C. T. H. também possam ter a sua parte na sintomatologia observada.

Parece que, na maioria dos casos, não vem acompanhado de M. S. H. uma vez que a melanodermia do síndrome de CUSHING não é frequente. Esta melanodermia para alguns autores denunciaria a existência de tumor hipofisário, uma vez que tem sido mais frequentemente observada nesses casos.



Sem tratamento o síndrome de CUSHING agrava-se, progressivamente, tornando-se o quadro clínico cada vez mais rico. Por vezes surgem crises de agudização que podem ser determinadas por choques emotivos. Segundo GOLDZIEHER a morte sobrevém, em média, ao fim de sete anos. Muitas vezes pelas complicações da hipertensão e arteriosclerose, outras por infecções intercorrentes, mais raramente pelas complicações da diabetes.

Sob a acção do tratamento (que estudaremos mais à frente) há melhoras sensíveis, primeiramente, nas alterações biológicas e mais lentamente nos sinais clínicos. O aspecto morfológico do doente modifica-se por completo, ficando, às vezes, normal.

A situação nos casos de carcinoma é de prognóstico mais sombrio e a sobrevida dependerá da existência ou não de metástases.

Por vezes, mesmo após suprarrenalectomia total bilateral, há recidiva o que se pode explicar ou pela existência de tecido córticosuprarrenal aberrante ou pela multiplicação de algumas células deixadas, apesar de tudo, *in loco*. Estas recidivas não são infrequentes.

Uma vez que o doente passa a não ter suprarrenais, quando o tratamento foi a suprarrenalectomia total, será necessário fazer um tratamento substitutivo criterioso para que não surjam as manifestações de insuficiência córticosuprarrenal.

As doentes podem engravidar e levar a termo essa gravidez com sucesso, tal como já algumas vezes observámos.

Podemos, pois, concluir que o síndrome de CUSHING é uma situação com grandes possibilidades de tratamento, dependendo a «cura» e a sobrevida dos doentes não só da natureza da lesão causal, como da maior ou menor precocidade desse tratamento e do tipo de terapêutica, que é variada e tem indicações precisas, tal como veremos.

#### 5 — *Formas clínicas e «fronteiras» do síndrome de CUSHING*

As formas incompletas do síndrome de CUSHING são frequentes, mas as formas mono-sintomáticas são verdadeiramente raras.

A clássica «diabète des femmes à barbe» de ACHART e THIERS é raríssima: hipercorticismismo a traduzir-se só por uma diabetes esteroídica e hirsutismo. Para BAULIEU não é senão a associação duma diabetes *banal* e dum hirsutismo.

Formas só com hipertensão e com algumas sugilações a chamarem a atenção para o síndrome são, de facto, raras, senão inexistentes.



Algumas formas clínicas são *atípicas*:

*Formas caquetisantes* — emagrecimento acentuado não, necessariamente ligado a neoplasia, pois se observam em 1/10 dos casos de hiperplasia. A amiotrofia é acentuadíssima e há queda mais ou menos acentuada de pelos.

BAULIEU nas hiperplasias descreve uma forma com eliminação excessiva de deidroepiandrosterona (D. H. A.).

*Formas com hipokaliemia* — em geral, estão em relação com um carcinoma já córticosuprarrenal, já visceral. No hipercorticismo paraneoplásico a alcalose hipokaliêmica é o elemento biológico de maior valor.

O síndrome de CUSHING com hiperplasia pode associar-se a manifestações acromegálicas discretas e a sinais de hipertireoidismo — exoftalmia.

Tanto na *menopausa*, como na *puberdade* pode haver um certo grau de hipercorticismo funcional, transitório, que cura espontaneamente e que convém distinguir do síndrome de CUSHING.

Algumas formas poderão evoluir para um hipercorticismo metabólico autêntico, mas esta eventualidade não é a regra.

Na menopausa pode surgir uma obesidade *pletórica*, com pilosidade acentuada, sugilações, osteoporose e hipertensão ligeira. Há eliminação elevada dos 17 - OHCS, mas a prova da supressão é positiva, com doses pequenas de dexametasona. Portanto os exames biológicos e sobretudo as provas dinâmicas podem excluir o verdadeiro síndrome de CUSHING.

Na puberdade, por vezes, há uma obesidade *cushingoide*, com repartição típica das gorduras e com sugilações. Não há hipertensão. Em regra é um hipercorticismo transitório que curará espontaneamente.

Por vezes, o síndrome de CUSHING é pós-gravídico, desenvolvendo-se após o parto um hipercorticismo evolutivo e grave. Contudo, após o parto pode aparecer uma obesidade importante, com estigmas biológicos e morfológicos de hipercorticismo, que desaparece espontaneamente. A obesidade requer dieta.

A *obesidade pletórica* pode acompanhar-se de estigmas biológicos ou morfológicos de hipercorticismo, com sugilações, crises tensionais, *facies lunar* ou alterações do metabolismo dos hidratos de carbono. Além disso, pode apresentar uma elevação dos esteroides urinários. Estas obesidades «situam-se nas fronteiras do síndrome de CUSHING» (DECOURT) e põe, evidentemente, o problema das suas relações com este síndrome.

Para alguns autores a produção exagerada de cortisol, nestas obesidades, seria secundária ao aumento de peso, mas para outros o hipercorticismo seria primitivo, consequência duma «hipertonía» diencéfalo-hipofisária.



Tais obesidades com estigmas de hipercortisolismo distinguem-se do síndrome de CUSHING pela sua benignidade e por o quadro clínico ser bastante incompleto. Por outro lado, no plano biológico, as provas dinâmicas são decisivas: a estimulação pela A. C. T. H. eleva as cifras dos 17 - OHCS um pouco mais do que no indivíduo normal e a prova de frenação suprime perfeitamente a eliminação esteroídica, sem que haja a resistência própria do síndrome de CUSHING hiperplásico.

Nalguns casos, no entanto, após a prova há uma taxa residual de 17 - CS e sobretudo de 17 - OHCS importante evocadora duma hiperestimulação corticótrota primitiva. «On peut alors évoquer une origine diencephalohypophysaire à l'hypercortisolisme noté chez de tels obèses».

Nas raparigas, por volta da puberdade, pode surgir um *síndrome obesidade-sugilações* de evolução regressiva.

Vemos, portanto, como os limites da doença de CUSHING não são bem precisos e como em muitas circunstâncias este diagnóstico pode ser evocado. Os elementos clínicos e as provas laboratoriais ajudam, em geral, a resolver o problema.

Tal como diz DECOURT: «Il semble que de tels sujets, au lieu de présenter une maladie caractérisée, inexorablement progressive, aient seulement une prédisposition particulière à faire des poussées d'hypercortisolisme dans les diverses circonstances de la vie où une forte activité du couple hypophyso-surrénalien peut être considérée comme physiologique: pré-puberté, puberté, grossesse, entrée en jeu d'un processus d'adaptation à l'occasion d'une maladie infectieuse, traumatismes émotionnels enfin».

Entre nós, obesidadespletóricas com estigmas de hipercortisolismo, que não se podem enquadrar no síndrome de CUSHING e por outro lado são diferentes da obesidade banal, foram bem estudadas, em 1956, por IGNÁCIO DE SALCEDO.

## 6 — Terapêutica

A terapêutica do síndrome de CUSHING levanta problemas que não estão completamente solucionados. As medidas terapêuticas, dependem em primeiro lugar, da etiologia do síndrome e no que respeita ao CUSHING hiperplásico à posição doutrinária que se tem em relação à sua patogenia. Embora, nas suas linhas gerais, as regras para cada atitude estejam bem traçadas, há defensores entusiastas de posições que outros formalmente condenam.

Quer se trate dum adenoma, quer dum carcinoma do córtex suprarrenal a posição terapêutica é unânime e consiste na oblação cirúrgica do tumor.



Quando se trata dum adenoma, em geral, tudo se normaliza ao fim dum tempo relativamente curto. Quando se trata de carcinoma, em geral, o diagnóstico já se faz quando há invasão das veias adrenais e tecidos subjacentes, com metástases funcionantes. O prognóstico, aqui, é mais sombrio e a sobrevida do doente é na maioria curta.

Como o tecido não neoplásico está, em geral, atrofiado<sup>1</sup> desenvolvem-se, muitas vezes, sinais de insuficiência suprarrenal que terão que ser compensados com a correspondente terapêutica substitutiva.

A suprarrenalectomia requer um tratamento preparatório para que o doente não caia num choque irreversível durante ou após a intervenção. A preparação do doente e as medidas per-operatórias são aquelas que já estudámos para a situação de insuficiência suprarrenal grave.

Há a possibilidade, se bem que rara, de haver bilateralidade tumoral. Em geral, nestes casos, opera-se em dois tempos com duas ou três semanas de intervalo. Contudo se o diagnóstico foi feito com antecedência, com uma boa cobertura hormonal substitutiva, há quem opere num só tempo.

Na maioria dos casos está-se perante uma hiperplasia bilateral córtico-suprarrenal. É aqui que as opiniões divergem e que há autores que são acérrimos defensores do «ataque» hipofisário e outros da suprarrenal. Numa base teórica, como se admite, quase unânimemente, que o fulcro da doença é a hipertonia diencéfalo-hipofisária, a «cura» da afecção devia ser dirigida à sua causa e não à sua consequência — a hiperplasia. Contudo, na prática as duas soluções dão resultados bons, tal como, por vezes, originam insucessos. Por isso uns recorrem às terapêuticas dirigidas contra a hipófise e outros contra a suprarrenal.

As medidas terapêuticas contra a hipófise visam frenar a produção da A. C. T. H.. Recorre-se, assim, ou à *radioterápia* ou às intervenções destruidoras da hipófise: *cirurgia ou implantação de material radiactivo* «in loco».

A *radioterápia* é usada nas formas não muito graves e consiste na aplicação, em média, duma dose de 10 000 r. durante três semanas. Mais modernamente emprega-se a *cobalto-60 teleterapia ou cobaltoteleterapia*. Os resultados não são, em geral, muito bons e o número de insucessos nas várias estatísticas é relativamente grande, com numerosas recidivas.

A *hipofisectomia* por doença de CUSHING foi realizada pela primeira vez, em 1933, por NAFFZIGER. O doente teve uma sobrevida dum ano.

LUFT e col. (1957), trataram dois doentes desta forma, um por hipofisectomia e o outro por electrocoagulação da hipófise. Os sinais da doença desapareceram em ambos os doentes.

<sup>1</sup> A hipercortisolémia é aqui capaz de frenar a A. C. T. H..



Uma indicação absoluta da hipofisectomia é a existência dum tumor comprimindo o quiasma e ameaçando a visão. Foje-se, hoje, à hipofisectomia em que tudo seria destruído (elementos sãos e doentes) e tem-se utilizado a implantação de substâncias radioactivas na hipófise: o ouro, o itrium-90. Estão descritos muitos casos de curas e com já alguns anos de recuo. A implantação do material radioactivo, por via nasal, é um processo, relativamente, simples e por isso do gosto de muitos autores.

O grande obstáculo que se levanta às medidas terapêuticas dirigidas à hipófise, é de que só se vai actuar num elo da cadeia e que nada se faz contra a desregulação hipotalâmica suporte de todo o mal. No entanto, tal como já várias vezes se acentuou não há, ainda, um conhecimento absoluto e perfeito da patogenia da doença de CUSHING e os factos devem ser encarados pelos resultados práticos e não por posições doutrinárias nem sempre sólidamente alicerçadas.

Se é certo que, quer a radioterápia, quer a cobaltoteleterapia, quer as substâncias radioactivas, têm muitos insucessos, há, no entanto, sobretudo, com os últimos, resultados positivos que devem ser considerados por quem se vê perante o problema terapêutico da doença de CUSHING. No geral, nunca se consegue uma destruição total da hipófise e por isso a correcção substitutiva pós-terapêutica é fácil e mesmo, por vezes, não indispensável.

São as terapêuticas dirigidas às suprarrenais que têm maior número de adeptos e que, na realidade, na prática, se coroam com uma maior percentagem de sucessos.

A radioterápia dirigida à suprarrenal, tal como a suprarrenalectomia unilateral total estão completamente abandonadas por ineficazes.

No campo cirúrgico recorre-se, na imensa maioria dos casos, à *suprarrenalectomia bilateral total* que, hoje, todos os cirurgiões realizam num só tempo. A via usada ou é abdominal ou lombares. Seguindo esta última via, por vezes, trabalham simultâneamente duas equipas de cirurgiões.

A *suprarrenalectomia bilateral subtotal* (ou ablação da suprarrenal dum lado e 2/3 do outro ou ablação de 2/3 dos dois lados) visa, em princípio, a manter uma certa secreção hormonal pós-operatória. Contudo, nunca se pode saber se o que se deixou de suprarrenal é realmente suficiente, independentemente de terapêutica substitutiva e corre-se o risco que esse «coto» entre em hiperactividade e seja uma causa de recidiva da doença, o que sucede em cerca de 50% dos casos.

A suprarrenalectomia bilateral total reúne, de facto, o maior número de adeptos. Ela significa, evidentemente, uma terapêutica córticosuprarrenal substitutiva para sempre.



A terapêutica da doença de CUSHING tem sido também encarada medicamente. Os estrógenos e os andrógenos não têm, em geral, quaisquer resultados benéficos.

O emprego de drogas inibidoras da corticoidogênese têm sido empregadas, tal como anfenona (aliás substância muito tóxica) e o orto-p'D.D.D.. Os resultados não são muito bons. Tem-se associado esta última com a metopirona e com a dexametasona: cortar-se-ia a secreção córticosuprarrenal, pelos efeitos locais das duas primeiras e inibir-se-ia a A. C. T. H. com a última. Poucos casos há ainda tratados deste modo, mas estas tentativas terapêuticas têm a vantagem de fazerem incidir o tratamento da doença de CUSHING sob uma nova via, que pode, eventualmente, ser coroada de êxito.

De facto, teoricamente, o achar-se uma droga que destruísse a hipertonia diencéfalo-hipofisária, poderia construir a solução do problema. Até essa altura — se é que esta via vai certa, ter-nos-emos que socorrer das medidas ao nosso alcance e que são um tanto ilógicas ou melhor, meramente terapêuticas paliativas. Com efeito, com a suprarrenalectomia bilateral total apenas se elimina a principal fonte de toda a sintomatologia da afecção, mas nada se faz contra o distúrbio central, gênese da hiperplasia. As substâncias radioactivas actuam na hipófise, mas nada fazem em relação ao hipotálamo.

Na prática, os resultados não são desanimadores e os sucessos inscrevem-se numa percentagem, relativamente, elevada.

## II — HIPERCORTICISMOS ANDROGÉNICOS OU SÍNDROME ADRENOGITAL

Sob a designação de *hipercorticismos androgénicos* ou *síndrome suprarrenal-genital* ou *adrenogital*, entende-se um grupo de afecções em que há uma virilização maior ou menor, consequência da hiperprodução de andrógenos córticosuprarrenais. Tal como sublinha BAULIEU «il n'y a plus de «maladie d'APERT-GALLAIS»<sup>1</sup>, car ces auteurs ont décrit *plusieurs maladies*. Leur mérite est d'avoir rapporté les signes de virilisation à leur étiologie surrénale».

O *síndrome adrogenital* engloba afecções congénitas e adquiridas; hiperplasias, adenomas e carcinomas córticosuprarrenais. Com efeito, o

---

<sup>1</sup> Em França, sobretudo o síndrome adrenogital adquirido é conhecido pelo nome destes dois autores que apresentaram trabalhos notáveis a seu respeito em 1910 e 1912.



córtex suprarrenal pode originar a hiperandrogenia de formas diversas e a cada forma anátomo-clínica corresponde um distúrbio hormonal próprio.

O síndrome adrenogital congénito tem como base anatómica uma hiperplasia córticosuprarrenal.

O síndrome adrenogital adquirido pode ser hiperplásico ou tumoral.

Vamos estudá-los separadamente.

## 1 — HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA OU DOENÇA DE WILKINS

«O síndrome adrenogenital (AGS), na sua expressão mais lata, é já conhecido desde a antiguidade. PLINIO deixou-nos a referência de um caso de maturidade sexual precoce num rapaz de 3 anos» IGNÁCIO DE SALCEDO e col. (1964)<sup>1</sup>.

«Le premier cas décrit remonte à CRECCHIO, qui en 1866, rapport l'histoire de Joseph Marzo, lequel vécut, se croyant cryptorchide et hypospade, et dont l'autopsie, à l'âge de 43 ans, devait montrer des surrénales aussi grosses que les reins, et un appareil génital féminin complet avec ovaires, trompes, utérus et vagin débouchant dans l'urètre» GUINET e BERTRAND.

Os nomes de FIBIGER, DEBRÉ, PRADER, WILKINS, BONGIOVANNI e de muitos outros autores estão ligados ao estudo desta interessante, como trágica afecção, que está tantas vezes na base das *mirabulantes* mudanças de sexo que os jornais, tão gostosamente e sempre com certo cunho de troça, prontamente publicam e, às vezes, na primeira página...

A causa da hiperplasia suprarrenal congénita virilizante está numa alteração enzimática que provoca uma alteração do metabolismo das hormonas córticosuprarrenais, com não formação de cortisol donde resulta uma produção excessiva de A. C. T. H. que vai provocar uma hiperplasia suprarrenal bilateral e uma secreção aumentada dos andrógenos.

O bloqueio enzimático pode situar-se em vários pontos da corticoidogénese originando-se, assim, diferentes tipos de hiperplasia suprarrenal congénita, consoante os enzimas envolvidos e a intensidade da alteração.

O défice congénito e hereditário enzimático mais frequente é o da 21 $\beta$  - hidroxilase: origina-se a *hiperplasia virilizante pura* e se o défice

---

<sup>1</sup> IGNÁCIO DE SALCEDO e col. — J. do Médico, LV (1138): 499, 1964.



for mais intenso, a forma com perda de sal ou *síndrome de DEBRÉ-FIBIGER*<sup>1</sup>.

A deficiência da 11 $\beta$  - *hidroxilase* origina a *forma hipertensiva* do síndrome a que alguns dão, também, o nome de *síndrome de EBERLEIN e BONGIOVANNI*.

O *síndrome* de PRADER e GURTNER ou *hiperplasia lipóide* é um síndrome raro, incompatível com a vida e que tem uma patogenia, ainda, mal conhecida. Não é um síndrome virilizante.

Alterações enzimáticas doutra localização, nomeadamente da  $\Delta_5$  -3 $\beta$ -ol-desidrogenase, têm sido descritas em tumores córticosuprarrenais.

## 1 — *Modo de transmissão*

A alteração enzimática das hiperplasias suprarrenais congénitas, transmite-se de forma *recessiva e autossómica*.

A doença aparece em elementos da mesma «fratérie»: «em certas famílias há de duas a cinco crianças doentes com irmãos e irmãs intercaladas normais» WILKINS.

O gene encontra-se nos autossomas uma vez que tanto indivíduos do sexo masculino, como feminino podem ter a doença.

Observa-se sempre o mesmo tipo de hiperplasia no seio da mesma família; «aussi, il paraît très probable que ces enzymes spécifiques ne sont pas contrôlés par les mêmes gènes, et que par conséquent ces deux formes de l'hyperplasie (a da deficiência da 21 $\beta$  e da 11 $\beta$  - hidroxilases) résultant de mutations en des loci différents, c'est-à-dire non allèles» LAMY e col.. É, também, raro observar-se na mesma família a presença de formas virilizantes puras e de formas com perda de sal (ambas, como se disse, resultam de deficiência da 21 $\beta$  - hidroxilação, mas em graus de intensidade diferentes).

## 2 — *Frequência*

A frequência absoluta da afecção é, obviamente, difícil de avaliar.

CHILDS, no estado de Maryland, indica a cifra de 1/67 000 nascimentos e PRADER 1/5 000, na Suíça.

A frequência relativa dos diversos tipos é, igualmente, variável consoante os autores:

---

<sup>1</sup> Já em parte, estudámos estas situações no capítulo das insuficiências suprarrenais dissociadas. Se fazemos algumas repetições é com o propósito de o conjunto do capítulo, que agora se trata, não fique desarmonioso e truncado.



WILKINS em 81 casos conta: 52 formas virilizantes puras; 24 com perda de sal e 5 com hipertensão arterial.

ROYER, dum Serviço de Pediatria, em 1960, contava, pessoalmente, os seguintes casos: 10 formas virilizantes puras; 10 com perda de sal e 1 com hipertensão.

IVERSEN, em 1955, contava 135 casos publicados no mundo da forma com perda de sal e BRICAIRE, em 1960, reuniu da literatura mundial 10 observações com hipertensão arterial.

### 3 — *Sexo*

Todas as estatísticas mostram um predomínio do sexo feminino. WILKINS: 62 raparigas e 19 rapazes; ROYRE: 17 raparigas e 4 rapazes.

Contudo, este predomínio do sexo feminino deve-se, em grande parte, à dificuldade de se fazer o diagnóstico no sexo masculino, pelo que *se perdem* muitos casos.

### 4 — *Anatomia patológica*

As suprarrenais estão, como regra, muito aumentadas de volume. O peso de cada uma oscila entre 20-40 gr. podendo atingir 90 gr. Só muito raramente o peso pode ser normal, mas, nestes casos, as alterações histológicas estão presentes e são características.

A superfície das suprarrenais apresenta-se muito irregular, com sulcos profundos donde a denominação de *hiperplasia cerebriforme*.

Sob o ponto de vista histológico a alteração característica é a *hiperplasia da reticulada*, isto é a zona interna do córtex, local de formação dos andrógenos.

A zona fasciculada é delgada e mais ou menos desorganizada arquitecturalmente pela invasão de elementos da zona reticulada.

A glomerular está muito atrofiada nas formas com perda de sal e, por vezes, até não existe. Nas formas com hipertensão arterial tem sido encontrada hipertrofiada.

Têm-se encontrado algumas malformações associadas como: apertos do colon, rins em forma de ferradura e meningocelo.

As alterações da hipófise não são conclusivas. Tem sido descrito aumento do número de células basófilas, diminuição dos eosinófilas e presença de células de CROOKE.

«Au niveau des ovaires, on trouve assez souvent des formations kystiques (alors qu'au cours des syndromes métaboliques, on n'en trouve jamais)»  
BAULIEU.



No síndrome de PRADER e GURTNER há hiperplasia cerebriforme das suprarrenais e as células são volumosas, cheias de colesterol e lipóides, donde o nome de *hiperplasia lipóide das suprarrenais*. As reacções histoquímicas dos 17 - CS são negativas.

## 5 — Formas clínicas

### A — Hiperplasia suprarrenal congénita virilizante da rapariga

#### 1 — Sintomatologia clínica

Clinicamente a hiperandrogenia manifesta-se desde cedo. Assim a altura da doente é excessiva para a sua idade; a *idade óssea* é maior do que a idade real; o *desenvolvimento muscular* é grande o que confere à doente um aspecto masculino, com ombros largos e ancas estreitas.

Os *pelos púbicos* aparecem por volta dos 2-4 anos, mas, por vezes, estão logo presentes ao nascimento.

Um *hirsutismo*, mais ou menos acentuado, desenvolve-se, acompanhando-se de *acne*, *seborreia* e *voz grave*. Queda dos cabelos, sobretudo nas regiões frontais, tipo masculino, aparece com relativa frequência.

As alterações dos *orgãos genitais externos* são variados desde uma simples hipertrofia do clítoris até diversos graus dum *pseudo-hermafrodismo feminino*. Os *orgãos genitais internos* são normais e há ovários, trompas de Folópio, útero e vagina.

No entanto, o canal genital, como no sexo masculino, continua a abrir-se na uretra, com *persistência do sinus urogenital*. «Cette anomalie suggère que l'hyperandrogénie s'est manifestée entre la 11<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> semaine de la vie intra-utérine (où la différenciation des conduits sexuels est faite) e la 20<sup>e</sup> (le vagin et l'urètre doivent être alors séparés)» BAULIEU.

Compreende-se que conforme a altura em que a virilização, *in utero*, se operou, assim se possam ter vários tipos de anomalias sexuais.

Por vezes, tudo se resume a uma hipertrofia do clítoris, outras, além dessa hipertrofia há hipertrofia dos grandes lábios, que podem estar em parte soldados, atrofia dos pequenos lábios e existência do *sinus urogenital*. A uretoscopia e radiografias após injeção de substância opaca através do pequeno orifício do *sinus urogenital*, permite por em destaque a existência de útero, trompas e comunicação vagino-uretral.

O aspecto dos *orgãos genitais externos* pode levar a pensar-se em hipospádia e criptorquídia e levar a um erro de diagnóstico de sexo.

O sexo genético, determinado por biópsia cutânea ou num esfregaço de células da mucosa bucal ajudará, se necessário, a confirmar o sexo feminino da criança.



Não tratada, a afecção terá uma marcha progressiva. As cartilagens de conjugação ossificam-se precocemente e as crianças de altas, tornar-se-ão adultos baixos. O aspecto androide acentua-se. O hirsutismo acentua-se ou fica estacionário. Chegada a idade da puberdade os seios não se desenvolvem e as menstruações não aparecem. Por vezes há menstruações pouco abundantes e irregulares.

A idade mental é, em geral, normal.

O comportamento psíquico é variável e depende, em grande parte, do tipo de educação. Por vezes, durante alguns anos de vida foram consideradas como pertencentes ao sexo oposto, donde naturais conflitos a quando «da verdade».

## 2 — *Sintomatologia laboratorial*

Em geral, não há alterações tanto do metabolismo hidrocarbonado, como do hidroelectrolítico.

São as alterações hormonais, tanto na urina, como no sangue, que são características e que ajudam a afirmar o diagnóstico.

Os 17 - CS urinários estão, em regra, elevados. Por vezes os seus valores situam-se no limite superior da normalidade. Dada a idade das doentes, a apreciação destas cifras, deve levá-la em consideração. Assim tal como diz WILKINS «Durante os primeiros 10-14 dias de vida a lactente normal pode eliminar 1,5 a 2,5 mg de 17 - CS por dia, mas por volta da segunda ou da terceira semana, a eliminação desce para 0,5 a 1 mg por dia. Durante os primeiros meses da vida, as crianças portadoras de hiperplasia suprarrenal congénita eliminam habitualmente 2 a 6 mg de 17 - CS/dia. A excreção dos 17 - CS continua a aumentar com a idade e por volta dos 6 anos podem encontrar-se valores de 10 a 20 mg/dia e pelos 10 a 12 anos podem atingir-se os 30 e 80 mg/dia».

O fraccionamento dos 17 - CS revela algumas alterações características: assim, geralmente, há um predomínio da 11 $\beta$  - hidroxianidrosterona (pode representar 20 % dos 17 - CS) o que é responsável pela elevação da relação 11-oxi - 17 - CS/11 desoxi-17-CS; a D. H. A. está, por vezes, aumentada em valor absoluto mas, em percentagem, pode estar diminuída; a fracção A, do método de JAYLE, está elevada com predomínio da androsterona sobre a eticolanolona.

No sangue, os 17 - CS estão, igualmente, aumentados.

Uma anomalia importante, mas que pode faltar, é a elevação da *pregnantriolúria*. O pregnantriol atinge valores de 30 mg/24 h. na criança e, às vezes, 50-60 mg/dia no adulto.



Esta elevação do pregnantriol afirma a deficiência da 21 $\beta$  - hidroxilase e ajuda «a confirmar o diagnóstico se os valores dos 17 - CS são limites» WILKINS.

Os 17 - OHCS quer na urina, quer no sangue, apresentam taxas baixas ou estão nos limites normais.

Os estrógenos urinários estão elevados.

A aldosterona, na urina, apresenta valores de eliminação, como regra, normais.

Os níveis plasmáticos da A. C. T. H. têm sido encontrados elevados por vários autores.

Estas alterações hormonais *estáticas*, conjugadas com a clínica são por si, na maioria dos casos, suficientes para afirmarem o diagnóstico.

Assim, tal como recentemente IGNÁCIO SALCEDO afirma «sob o aspecto analítico, há vários parâmetros de extraordinária importância ... é de esperar um aumento mais ou menos evidente dos 17 - cetosteroides neutros totais, uma normalidade ou diminuição dos 17 - hidroxicorticosteroides medidos como cromogéneos de SILBER-PORTER, um aumento do principal metabolito da 17 $\beta$  - hidroxiprogesterona, isto é, do pregnantriol, e dos estrogéneos, eventualmente do estriol».

A *exploração dinâmica do córtex suprarrenal* com as provas de estimulação e de supressão, comporta-se da forma seguinte:

A estimulação com a A. C. T. H. conduz a um aumento dos 17 - CS, do pregnantriol e dos estrógenos, enquanto que não há alteração significativa dos níveis dos 17 - OHCS.

A prova da supressão ou frenação leva a uma diminuição global da eliminação de todos os metabolitos. Este facto foi constatado pela primeira vez por WILKINS, em 1950, usando a cortisona e foi não só o início da prova da frenação, como o começo da terapêutica da hiperplasia suprarrenal congénita, modificando-lhe, o prognóstico.

#### B — *Forma do rapaz*

A hiperplasia suprarrenal congénita determina no rapaz uma *pseudo-precocidade isossexual (ou pseudo-puberdade precoce)*<sup>1</sup>.

Clinicamente, é mais difícil de se despistar do que na rapariga.

Por vezes, o penis está aumentado de volume logo à nascença *macrogenitosomia ou macropenisomia precoce*. Mas, mais frequentemente, é por volta dos 2-3 anos que as dimensões exageradas do penis focam a atenção

<sup>1</sup> Também pode ter origem tumoral como veremos.



da família. O penis e a próstata desenvolvem-se rapidamente e podem atingir as dimensões adultas numa idade bastante jovem. As erecções são frequentes.

Os testículos ficam pequenos. Contudo, há casos em que podem ser grandes pela presença de tecido suprarrenal aberrante.

Não há espermatogénese. A biópsia testicular mostra que os tubos espermáticos não estão formados e há ausência de células de LEYDIG.

Pilosidade, acne, seborreia, aceleração do crescimento e desenvolvimento muscular excessivo, são sinais comuns à forma da rapariga.

No plano biológico as alterações são idênticas às já estudadas anteriormente.

#### 6 — *Fisiopatologia da hiperplasia virilizante pura*

Como já dissemos a hiperplasia suprarrenal congénita virilizante pura, resulta duma deficiência maior ou menor da  $21\beta$  - hidroxilase. Gera-se deste modo um bloqueio na linha biogénica das hormonas córticosuprarrenais que se traduz da forma seguinte: não passagem da  $17\beta$  - hidroxiprogesterona a  $11$  - desoxicortisol ou composto S que dará depois o cortisol por  $11\beta$  - hidroxilação e não passagem da progesterona a D. O. C. que originará ulteriormente corticosterona e aldosterona.

O bloqueio é, contudo, em  $2/3$  dos casos, parcial de tal modo que se produzem não só cortisol e aldosterona em quantidade «razoavelmente suficientes em condições médias».

A deficiência, ainda que parcial, do cortisol impede que o mecanismo fisiológico de «feed-back» actue com normalidade, donde resulta uma hiperprodução de A. C. T. H. que determina a hipertrofia e hiperplasia córticosuprarrenais e aumenta as suas secreções: os andrógenos não têm qualquer bloqueio nas suas cadeias biossintéticas, pelo que se produzem e eliminam em quantidades elevadas, sendo a causa da virilização, hirsutismo, macrogenitosomia precoce e do pseudo-hermafroditismo feminino; a via do cortisol está bloqueada na  $17\beta$  - hidroxiprogesterona pelo que este metabolito se produz em quantidades elevadas. Parte dele vai converter-se em cortisol (uma vez que o bloqueio não é total e há quase sempre uma certa quantidade de  $21\beta$  - hidroxilase) e parte origina *pregnantriol* e  $17$  - CS (sobretudo  $11\beta$  - hidroxianδροsterona).

Nesta forma virilizante pura da hiperplasia suprarrenal congénita a insuficiência enzimática não é de molde a impedir uma quantidade suficiente de aldosterona, pelo que não há alterações hidroelectrolíticas.



## 7 — Diagnóstico diferencial

O diagnóstico de hiperplasia suprarrenal congénita deve ser evocado perante todo o síndrome de virilização, com alterações dos órgãos sexuais externos, desde a simples hipertrofia do clítoris até graus diversos do pseudo-hermafroditismo feminino na rapariga e perante uma criptorquídia com ou sem hipospádia.

O hermafroditismo verdadeiro é raro e não é acompanhado das alterações clínicas e bioquímicas da hiperandrogenia.

O pseudo-hermafroditismo masculino, não tem sinais de virilização e os sexos cromossómico, cromatínico e gonádico são masculinos.

Se é certo que o pseudo-hermafroditismo feminino tem como causa principal a hiperplasia suprarrenal congénita, há outras causas menos frequentes que, também, devem ser evocadas:

- a) casos ligados a hiperandrogenia materna (em relação com um arrenoblastoma do ovário ou a terapêutica hormonal — andrógenos, progestativos, durante a gravidez). Nestas circunstâncias após o nascimento não há virilização progressiva e as eliminações hormonais ficam, cedo, normais.
- b) casos idiopáticos, por vezes, ligados a malformações génito-urinárias.

A virilização, em relação com a hiperplasia suprarrenal congénita, pode revelar-se tardiamente. Terá então que se fazer o diagnóstico com todos os virilismos tardios para ou pós-pubertários (hiperplasia suprarrenal adquirida, tumores córticosuprarrenais e tumores ováricos), que vamos considerar mais à frente.

Há, por vezes, hipertrofias do clítoris, com ou sem pelos púbicos na criança e em relação com terapêuticas anabolizantes.

No rapaz a pseudo-puberdade precoce da hiperplasia suprarrenal congénita põe o diagnóstico diferencial com a puberdade precoce (idiopática ou de origem cerebral) e a pseudo-puberdade precoce por hiperplasia adquirida ou por tumores córticosuprarrenais e por tumores testiculares.

## 8 — Outras formas clínicas

Já vimos que o distúrbio enzimático pode ter várias localizações e no caso da deficiência da 21 $\beta$ -hidroxilase ser de tal forma intenso que arraste a alterações do metabolismo hidroelectrolítico criando-se um síndrome de perda de sal.



O síndrome de DEBRÉ-FIBIGER, o síndrome com hipertensão e o síndrome de PRADER são formas da hiperplasia suprarrenal congénita que já tivemos oportunidade de estudar a quando das insuficiências suprarrenais dissociadas (ver atrás).

### 9 — *Terapêutica*

Como resulta da sua fisiopatologia a terapêutica da hiperplasia suprarrenal congénita é a *corticoterápia*. Na rapariga junta-se a terapêutica cirúrgica dirigida às malformações sexuais externas.

Pode pôr-se o problema da escolha de sexo e esta importante decisão depende de vários factores: importância das anomalias sexuais; sexo em que a criança foi educada e idade em que o problema se põe, isto é, idade em que a criança é examinada e diagnosticada.

Se a masculinização é de tal forma intensa que está para além das possibilidades de correcção cirúrgica, a criança terá que ser educada como rapaz, tanto mais que na maioria dos casos já era considerada como tal. Será então necessário fazer-se a ablação dos ovários, trompas e útero. Com efeito, a corticoterápia, realizando a puberdade, determinaria a aparição de menstruações traduzidas em uretrorragias ou em colpocelo (se o aparelho genital é fechado e não se abre na uretra). Compreende-se que a vida sexual destes indivíduos irá ser limitada. Por vezes há erecções suficientes para se realizar o acto sexual. A masculinização pode ser completada com implantações de testosterona. Não haverá ejaculação e o indivíduo é estéril, como se compreende.

Se as alterações sexuais são de molde a permitirem uma reparação plástica há duas eventualidades possíveis:

a) *A criança foi considerada como rapariga e educada como tal* — procura-se corrigir da forma mais feminina possível os órgãos sexuais externos (ablação do clítoris, reconstituição da vulva e da vagina). «Esta extirpação não priva os doentes de líbido nos anos a vir, contrariamente ao que alguns autores afirmam» WILKINS.

A data da operação depende da idade em que o diagnóstico é feito. Se este o for muito cedo, não é necessário fazer as correcções cirúrgicas nessa altura.

b) *A criança foi considerada rapaz e educada como tal* — Nestes casos a reparação cirúrgica tem que ser, em geral, grande: clitoridectomia, reconstituição da vulva e da vagina.

A indicação da operação, nestes casos, que implica uma *mudança de sexo* é função da idade: «a regra é de não mudar o sexo no qual a criança foi educada depois dos 3-4 anos de idade» ROYER.



Se se decide continuar a educar e a considerar a criança como do sexo masculino é necessário fazer a ablação dos órgãos genitais internos e ajudar hormonalmente a masculinização.

A orientação psico-sexual destes indivíduos com estados intersexuais não depende nem do sexo genético, nem mesmo da natureza das gónadas ou das secreções hormonais. Está completamente sob a dependência da educação que recebem em função do sexo que legalmente lhes foi atribuído.

«Leur avenir sexual est de tout façon précaire. Mais on risque de créer des situations dramatiques si, sous prétexte de données scientifiques mal comprises, on commet sur le plan pratique des erreurs de thérapeutique qui ne sont au fond que des fautes de bon sens» DECOURT. Ainda, segundo este autor o erro mais grave é, seja qual for a etiologia, educar como homem um indivíduo que, por causa do estado dos seus órgãos sexuais, não será nunca capaz de ter relações sexuais.

MONEY e HAMPSON consideram que o período crítico de orientação psico-sexual se situa por volta dos 18 meses «qu'elle est bien établie à 2 ans et qu'elle est à peu près indéradicable, sous peine de conflits graves, à partir du moment où l'enfant a appris à parler».

*Corticoterápia* — Esta terapêutica foi iniciada por WILKINS, em 1950 e procura pela frenação hipotálamo-hipofisária, remediar a insuficiente elaboração do cortisol, restaurando a eliminação normal dos 17 - CS e dos 17 - OHCS.

O tratamento médico deve ser iniciado uma vez que o diagnóstico é posto. Utilizam-se ou a cortisona ou o cortisol ou os seus derivados de síntese. Há autores que preferem a cortisona ou o cortisol por considerarem que os efeitos de retenção sódica destas hormonas pode trazer vantagens aos doentes. Outros alinham por os derivados de síntese com maior poder frenador.

As doses ótimas dos diversos derivados obtêm-se controlando a eliminação esteroidica dos doentes. O tratamento considera-se suficiente quando não arrasta a efeitos colaterais de hipercorticismismo metabólico.

A dose de cortisona ou cortisol situa-se entre 20 a 100 mg/dia; a da prednisona entre 5 a 15 mg/dia.

KUPERMAN (1964), aconselha as seguintes doses dos diversos preparados que se podem utilizar:

|           |                                       |
|-----------|---------------------------------------|
| cortisona | — 12,5 mg/«per os»/três vezes por dia |
| cortisol  | — 10 mg/ » » / » » » »                |



|                         |         |                                |  |  |  |  |  |
|-------------------------|---------|--------------------------------|--|--|--|--|--|
| prednisona ou           |         |                                |  |  |  |  |  |
| prednisolona .....      | — 2,5   | mg/«per os»/três vezes por dia |  |  |  |  |  |
| triamcinolona .....     | — 2 a 3 | mg/ » » / » » » »              |  |  |  |  |  |
| dexametasona .....      | — 0,375 | mg/ » » / » » » »              |  |  |  |  |  |
| betametasona .....      | — 0,3   | mg/ » » / » » » »              |  |  |  |  |  |
| flúorprednisona .....   | — 0,75  | mg/ » » / » » » »              |  |  |  |  |  |
| acetato de parametasona | — 1     | mg/ » » / » » » »              |  |  |  |  |  |

Nós preferimos recorrer à dexametasona.

A duração do tratamento é variável. Se a criança é educada como rapariga deve ser continuado por toda a vida. Se o indivíduo é rapariga mas é educado como rapaz (com as consequentes reparações cirúrgicas) o tratamento pode suspender-se ao fim do crescimento.

Se se trata dum rapaz, a terapêutica poderá ser, igualmente, interrompida quando as cartilagens de conjugação já estão soldadas e calcificadas, sinal que o crescimento não pode mais continuar. «Depois disto a única razão de se continuar o tratamento cortisónico é a de que êle provoca uma maturação testicular e a fertilidade, o que aliás se pode discutir se será desejável» WILKINS.

Se o tratamento é precoce, antes dos 2-3 anos, o aparecimento prematuro dos pelos sexuais pode ser impedido e o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários fazer-se com normalidade. O crescimento retoma o seu ritmo fisiológico e o indivíduo pode atingir uma estatura normal.

Se o tratamento é mais tardio (com idade óssea de 12-13 anos) pode observar-se uma regressão do hirsutismo; o acne, a seborreia e a modificação da voz podem desaparecer nalgumas semanas. O desenvolvimento mamário dá-se em, relativamente, pouco tempo e as menstruações aparecem. Posteriormente pode haver gravidez, com nascimento de seres normais.

A morfologia também se modifica, tornando-se a rapariga mais feminina, mas embora o ritmo do crescimento e de ossificação tendam a entrar no fisiológico, a rapariga vai ficar com uma estatura inferior à normal.

Se o tratamento é, ainda, mais tardio e só se inicia entre os 20-30 anos os efeitos são menos marcados, como se compreende. Não há modificações dos pelos, embora a calvície de tipo masculino possa regressar, tal como aponta WILKINS. Pode assistir-se ao desenvolvimento dos seios, aparecimento de menstruações e até gravidez (os casos observados terminaram-se com aborto entre o 3.º e 4.º mês). A estatura é pequena, pois as cartilagens de conjugação já estão calcificadas nestas idades.



## 2 — TUMORES SUPRARRENAIS VIRILIZANTES

Os tumores do córtex suprarrenal — carcinomas ou adenomas, podem originar um síndrome adrenogenital. O cancro é mais frequente do que o adenoma, embora a distinção clássica da malignidade e benignidade, no que se refere a tumores virilizantes córticosuprarrenais, deva ser sempre encarada com reservas. Tal como afirma MORTIMER (1964) «any patient with a virilizing tumor of the adrenal cortex is very likely to have a poor prognosis».

### A — Cancro virilizante

Este tipo de neoplasia maligna é mais frequente na mulher adulta, entre os 34-45 anos.

A sintomatologia inicia-se, geralmente, por alterações endócrinas da esfera sexual. A *amenorreia* é um sintoma, relativamente, precoce e pode instalar-se ou bruscamente ou ser o complemento de irregularidades menstruais que se podem arrastar durante alguns meses. O exame ginecológico nada revela de anormal. Esta amenorreia acompanha-se nalguns casos de *baforadas de calor e frigidez sexual*.

Por vezes, o início da sintomatologia é um *hirsutismo* que vai progressivamente ocupando a face, as aréolas mamárias, o sulco intermamário, as coxas, o ventre, adquirindo os pelos púbicos uma configuração masculina de losango. Os cabelos têm tendência a cair podendo ao fim de algum tempo originar uma calvície frontal, tipo masculino.

À medida que a exteriorização do carcinoma se acentua, esta sintomatologia torna-se mais intensa aparecendo outros sinais: atrofia das glândulas mamárias, grandes lábios e tendência involutiva dos outros elementos vulvares e do útero.

A voz pode tornar-se mais grave. O faceis tingem-se dum tom colorístico avermelhado e há um desenvolvimento muscular excessivo nos braços, pernas e dorso.

O síndrome típico é androgénico puro e *não há* sinais de hipercortisolismo metabólico, como anomalia de distribuição das gorduras, hipertensão arterial ou osteoporose. No entanto, por vezes, o síndrome pode apresentar alguma sintomatologia deste tipo em relação com uma produção, igualmente, elevada de cortisol. Já vimos que o síndrome de CUSHING por cancro córticosuprarrenal, podia, igualmente, para além do cortisol, elaborar andrógenos em excesso. A existência de tumores mistos no que respeita à sua secreção e por consequência à sua exteriorização sintomatológica é frequente.



Porque o quadro clínico, é o quadro geral dos hirsutismos do adulto, é nos exames complementares que reside a base do diagnóstico.

As dosagens hormonais e as provas dinâmicas de exploração do córtex suprarrenal são indispensáveis.

Clinicamente o diagnóstico pode ser evocado em presença duma sintomatologia de instalação rápida, na possibilidade rara de palpar o tumor ou uma metástase e na ausência de tumor do ovário clinicamente evidente. Elementos, portanto, bastante frágeis.

Nas urinas, há uma elevação muito acentuada dos 17 - CS: da ordem dos 100-200-1 000 mg/24 h.. Em presença de cifras tão elevadas, o diagnóstico de carcinoma córticosuprarrenal é altamente provável.

Contudo, às vezes, as cifras dos 17 - CS situam-se em valores mais modestos, no limite superior da normalidade.

Dos 17-cetosteroides é a *deidroepiandrosterona* aquela que se encontra mais elevada quer em valor absoluto, quer em relação aos outros 17 - CS. BAULIEU considera que uma relação D. H. A./17 - CS igual ou superior a 0,5 deve evocar o diagnóstico de carcinoma.

Os 17 - CS *oxigenados em C<sub>11</sub>* e a *androsterona* e a *etiocolanolona* apresentam, quase sempre, cifras elevadas, ainda que de intensidade variável.

Os outros esteroides hormonais como os 17 - OHCS, o pregnandiol e o pregnantriol eliminam-se em taxas normais.

Em regra, o valor dos fenolesteroides é elevado.

As provas dinâmicas, prova de estimulação pela A. C. T. H. e prova da frenação pela dexametasona, põe em evidência a autonomia secretória do tumor. Assim, os valores dos 17 - CS *após estimulação* mantêm-se inalterados, ainda que a resposta da suprarrenal oposta possa elevar moderadamente os valores. Os 17 - OHCS elevam as suas cifras em relação com a estimulação do córtex suprarrenal oposto que não está atrofiado.

A *prova de frenação* mostra-se incapaz de reduzir a eliminação dos 17 - CS, o que confirma a autonomia secretória do tumor. No entanto, nem sempre assim acontece e há casos descritos em que esta resistência à supressão não é observada.

O *exame radiográfico* (tomografias de frente e de perfil das suprarrenais, após pneumoretroperitoneu e urografia endovenosa) permite, na grande maioria dos casos, por em evidência o tumor.

No *homem* o cancro virilizante córticosuprarrenal é raro. GILBERT-DREYFUS verificou que estes tumores podem originar astenia sexual e uma involução sexual. O excesso de andrógenos frenaria as secreções



centrais de gonadotrofinas. Este excesso «est relatif et insuffisant, si bien que la stimulation des récepteurs périphériques est finalement réduite».

Na *criança* os síndromes virilizantes adquiridos até à idade de 12 anos são, em geral, devidos a carcinomas córticosuprarrenais. Na *rapariga* o quadro clínico é o de uma virilização: ao nascimento, órgãos genitais normais, depois hipertrofia do clítoris, pelos púbis, axilares, acne, seborreia crescimento acelerado, idade óssea muito superior à idade estatural.

No *rapaz* o cancro é muito mais raro e o quadro clínico é o de pseudo-puberdade precoce. O diagnóstico diferencial com a hiperplasia suprarrenal congénita faz-se pela presença de pregnantriol nesta última e pela prova da frenação.

Têm-se descrito a existência de carcinomas localizados a tecido córticosuprarrenal aberrante do ovário.

A *terapêutica* do carcinoma córticosuprarrenal é, evidentemente, cirúrgica<sup>1</sup> e a ablação do tumor deve fazer-se o mais precocemente possível.

Os resultados imediatos podem ser bons: há normalização das alterações biológicas e por vezes o hirsutismo melhora significativamente. Noutros casos, tanto as alterações da voz, como o hirsutismo são irreversíveis. O estado geral fica durante muito tempo bom, dado o poder anabolizante dos andrógenos.

Há sempre a temer uma recidiva e a já existência de metástases o que torna o prognóstico reservado.

Como a suprarrenal oposta, está, geralmente, normal, pode não ser necessária a terapêutica substitutiva.

No entanto, o estado clínico do doente e os exames laboratoriais repetidos, após a operação, mostrarão se é necessária e até se há recidiva.

#### B — *Adenoma virilizante*

Os adenomas virilizantes do córtex suprarrenal são particularmente raros. Determinam um quadro de virilização, na mulher, em que a amenorreia, hirsutismo e hipertrofia do clítoris são os sintomas clínicos mais frequentes. Por vezes, só há hiperpilosidade, sem amenorreia e sem hipertrofia do clítoris.

A elevação dos 17 - CS urinários é elevada mas não tão pronunciadamente, em média, como no carcinoma. Nalguns casos tem-se obtido uma

---

<sup>1</sup> A radioterapia é inútil uma vez que o tumor é radio-resistente.



supressão da eliminação dos metabolitos andrógenos pelos derivados cortisónicos.

O adenoma é bem capsulado e a intervenção cirúrgica permite fazer, facilmente, a sua ablação.

No rapaz, antes da puberdade, o adenoma virilizante determina uma pseudo-puberdade precoce. Esta, em relação com tumores córticosuprarrenais, já havia sido apontada, em 1903, por LINSER. Contudo o número de casos recolhidos é pequeno.

WILKINS cita 12 casos em que tumores córticosuprarrenais foram responsáveis pelo aparecimento do síndrome em rapazes não chegados à puberdade. Outros casos se juntaram nomeadamente os de SCARPA-SMITH, HEINBECKER, LIPSETT e MORTIMER.

Como já tivemos oportunidade de focar, tem sempre havido dificuldade, em histològicamente, se fazer a separação do adenoma, do cancro e estabelecer um prognóstico mais ou menos preciso. Alguns foram considerados adenomas por serem bem capsulados e não apresentarem células com francas características de neoplasia maligna. Mas, por vezes, a evolução do caso, confirmou a noção da alta incidência de malignidade dos tumores córticosuprarrenais virilizantes.

Por vezes, há resistência à supressão pela dexametasona quer em fracas, como em altas doses e tem-se feito o diagnóstico de tumor benigno.

De acentuar que os 17 - CS estão elevados e que esta elevação se faz à custa, sobretudo, da deidroepiandrosterona.

Praticamente e ainda que existam tumores benignos (ou relativamente benignos) devem considerar-se como grande possibilidade de malignidade todos os tumores virilizantes córticosuprarrenais <sup>1</sup>.

Sob o ponto de vista dos resultados das provas dinâmicas, nem sempre se observa o esquema da autonomia secretória do tumor e numerosos são os resultados de observações respondendo bem quer à estimulação, quer à supressão e em tumores, nitidamente, malignos.

### 3 — TUMORES FEMINIZANTES

«Só muito raramente os hipercorticismos são feminizantes. Trata-se sempre de tumores malignos» BAULIEU.

No *homem adulto* aparece ginecomastia, perda de líbido e impotência, atrofia dos testículos e do penis.

---

<sup>1</sup> «Assignant à toutes les tumeurs cortico-surrénales dotées d'un potentiel sécrétoire masculinisant la signification de cancers à évolution lente, longtemps encapsulés mais toujours susceptibles de donner des métastases» GUINET e col.



WALLACH *et al.*, em 1957, encontrou 24 casos de feminização em relação com carcinoma córticosuprarrenal. Há elevação da eliminação urinária dos estrógenos, como dos 17 - CS, mas estes últimos podem estar normais ou até diminuídos.

Frequentemente os tumores são muito grandes e por vezes palpáveis (2,800 kg. no caso de CURR e VINE, 1953).

Na rapariga, antes da puberdade, determinam uma pseudo-puberdade precoce (WILKINS, 1958).

#### 4 — HIPERPLASIA SUPRARRENAL VIRILIZANTE ADQUIRIDA

Sob esta designação, com DECOURT e col., consideramos todos os casos de hiperplasias suprarrenais não tumorais e em que os sinais clínicos e biológicos de hirsutismo ou virilização aparecem após o nascimento, durante a infância ou a idade adulta.

Clinicamente, na *mulher*, o quadro clínico não oferece nada de particular: irregularidades maiores ou menores da menstruação, por vezes amenorreia, diversos graus de hirsutismo, acne, seborreia, voz mais grave, etc.. Os órgãos genitais externos são normais, podendo haver hipertrofia do clítoris.

Não há grandes modificações morfológicas e o morfograma é, quase sempre, normal.

Sob o ponto de vista hormonal encontram-se as seguintes alterações: elevação moderada dos 17 - CS, com predomínio da D. H. A.. Para DECOURT valores de D. H. A. superiores a 3 mg/24 h. são um grande argumento a favor da origem suprarrenal da hiperandrogenia. Há ligeira elevação dos 17 - OHCS.

Sob a estimulação pela A. C. T. H. há elevação acentuada dos 17 - CS e da D. H. A.. Os 17 - OHCS comportam-se como no indivíduo normal.

Sob a frenação pela dexametasona há diminuição importante dos 17 - CS e da D. H. A. que assim, se mostram, frenáveis.

O exame radiográfico das suprarrenais pode pôr em evidência as duas suprarrenais discretamente aumentadas de volume, mas na maioria dos casos apenas revela ausência de tumor.

Por vezes, a hiperplasia suprarrenal androgénica adquirida encontra-se no *homem*, mas é rara e mal conhecida. No caso de KLOTZ e no de MAHAUX e FRANCKSON havia elevação dos 17 - CS e da D. H. A.. O pregnantriol eliminava-se normalmente.

Na *mulher*, algumas vezes, além do quadro e alterações hormonais descritas, há elevação do *pregnantriol*. DECOURT e col. chamou a atenção para



este facto em 1957. Em 1961 entre 150 casos de virilismo tardio, apenas encontrou 12 casos com pregnantriolúria elevada.

Entre nós, IGNÁCIO SALCEDO e col. (1964)<sup>1</sup> publicou 6 casos do mesmo tipo e que considera como síndromes adrenogenitais da mulher adulta por perturbação enzimática da C<sub>21</sub> hidroxilase. De igual opinião é DECOURT e outros autores.

Há, assim, hiperplasias córticosuprarrenais do adulto com distúrbio enzimático inteiramente idêntico ao da hiperplasia suprarrenal congénita.

Nestes casos, as provas dinâmicas põe, ainda, em melhor relevo as alterações. Com a A. C. T. H. os 17 - CS e a D. H. A. elevam-se, outro tanto sucedendo ao pregnantriol. Num caso de SALCEDO e valor de base não era muito elevado — 2,66 mg/24 h., mas eleva-se para 39 mg após A. C. T. H..

Os 17 - OHCS respondem fracamente.

A prova da frenação suprime a actividade córticosuprarrenal.

Sob o *ponto de vista terapêutico* tanto nas formas sem pregnantriolúria, como naqueles em que o pregnantriol urinário está elevado, usaam-se os derivados cortisónicos, de molde a que as cifras dos esteroides hormonais se eliminem dentro de valores fisiológicos.

O quadro bioquímico entra na normalidade mas não há, em geral, modificações do hirsutismo.

No sexo feminino o aparecimento do hirsutismo ou virilismo põe problemas diagnósticos importantes. Pode estar em relação com tumores do ovário: arrenoblastoma, restos adrenais, tumores das células do hilo, quistos microfoliculares, luteinização difusa, síndrome de STEIN-LEVENTHAL; tumores córticosuprarrenais: carcinoma, adenoma; hiperplasias: congénita e adquirida (esta, nalguns casos, com alterações enzimáticas idênticas às da doença de WILKINS).

Há casos em que ao fim dos exames mais completos não se encontram quaisquer alterações. Estes «hirsutismos» idiopáticos são frequentes e nenhuma consequência têm que não o prejuízo estético. Na génese destes hirsutismos, alguns autores pretendem ver uma receptividade exagerada do folículo piloso aos andrógenos, que assim, mesmo em cifras normais, provocam o crescimento dos pelos. Nestes casos, como aliás na maioria dos hirsutismos orgânicos (excepto, em geral, os tumorais) as medidas terapêuticas do hirsutismo são ineficazes e a doente terá que recorrer à electro-coagulação dos pelos.

---

<sup>1</sup> Os primeiros casos publicados na literatura médica nacional.



### III — ALDOSTERONISMOS

À volta da *aldosterona* existe uma *patologia* que chamou a atenção do mundo médio, a partir de 1955, com os trabalhos de CONN. Este autor apresentou a observação duma doente com hipertensão, hipokaliémia e alcalose, que eliminava um excesso de substâncias «sodium-retaining» pela urina<sup>1</sup>. Sobre um fundo de fraqueza muscular apareciam crises paráliticas; tetania; poliúria e noctúria; ausência de edemas. A exploração cirúrgica revelou a existência dum adenoma da suprarrenal direita. A sua extirpação foi seguida de cura. CONN admitiu que toda a sintomatologia estava em relação com uma hipersecreção de aldosterona. Posteriormente, o número de observações foi-se acumulando e o síndrome passou a ser conhecido por *hiperaldosteronismo primário* ou síndrome de CONN.

Os conhecimentos mais perfeitos do mecanismo de regulação fisiológica da aldosterona colocaram, como já tivemos oportunidade de ver, o rim no centro dessa regulação e assim a antever uma patologia deste órgão em relação, igualmente, com a aldosterona. É assim que a isquémia renal aparece como um dos grandes factores de hiperaldosteronismo, ao provocar a hipersecreção de renina e que, por outro lado, se individualizou um síndrome que associa ao hiperaldosteronismo uma alcalose hipokaliémica, tendo por base anátomo-patológica não um distúrbio córticosuprarrenal, mas uma hiperplasia do aparelho juxta-glomerular do rim — *síndrome de BARTTER*.

Deste modo, as alterações dos mecanismos de regulação normal da secreção da aldosterona podem originar a sua hiperprodução criando os chamados *hiperaldosteronismos secundários* (hipertensão, doenças renais, isquémias renais, cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva, etc.).

Por vezes, a alteração da regulação funcional da aldosterona surge em certos estados de edemas criptogénicos e fala-se em *síndrome de MACH*.

Além das situações de hiperaldosteronismo, há *hipoaldosteronismos* em relação com uma insuficiência electiva do córtex suprarrenal para a hormona mineralocorticoide. Tanto na criança, como no adulto têm sido descritos estes estados de hipocorticismo dissociado, incidindo sobre o sector mineralocorticoide.

Consideraremos o síndrome de CONN e alguns aspectos dos hiperaldosteronismos secundários.

---

<sup>1</sup> Dosagem biológica dos corticoides de retenção sódica — 0,3 a 2,3 mg em equivalentes de D. O. C. (N = 0,2 mg.).



## 1 — SINDROME DE CONN

O *hiperaldosteronismo primário ou síndrome de CONN* é uma afecção não muito frequente, embora não se possa afirmar que seja rara, pois em menos de nove anos já foram estudados mais de duas centenas de casos. «Le syndrome n'est plus rarissime» afirma PEROT e col..

Em relação com um tumor simples ou múltiplo do córtex suprarrenal e sobretudo adenoma, pode, por vezes, ser devido a uma hiperplasia córtico-suprarrenal. Nos casos de carcinoma além da hipersecreção de aldosterona há, também, outras hormonas que se produzem em maior quantidade. Os carcinomas do hiperaldosteronismo primário são de grande malignidade e quase nenhum, ainda, foi diagnosticado em estado de operabilidade.

O adenoma, a causa mais frequente, é um tumor, em regra, esférico, bem capsulado e com um diâmetro de 1 a 4 cm. Tem uma coloração amarela escura. As células são ricas em inclusões lipídicas.

Em geral, a suprarrenal oposta está um pouco atrofiada: a fasciculada está reduzida a metade; a glomerular é um pouco espessa e a reticulada parece normal.

Os carcinomas, menos frequentes podem ser primitivos ou secundários<sup>1</sup>. A suprarrenal oposta mostra atrofia.

A *hiperplasia suprarrenal bilateral*, apresenta uma zona glomerular muito desenvolvida sendo as restantes zonas, em geral, normais. Por vezes, as glândulas apresentam aspecto normal.

Com MILNE e com o próprio CONN, podem distinguir-se três grupos de sinais e sintomas no hiperaldosteronismo primário:

- a) *Hipertensão arterial* e suas consequências (oculares, cardíacas e renais).
- b) *Sintomatologia renal*: parte devida à hipertensão, parte devida à deficiência prolongada de potássio e a restante a pielonefrite secundária.

Os sintomas habituais são: poliúria (nocturna), polidipsia e nalguns casos os sintomas de urémia crónica.

- c) *Sintomatologia neuro-muscular*: crises periódicas de astenia e paralisias; tetania; dores musculares e parestesias.

---

<sup>1</sup> O caso de SPAULDING e col. era secundário a um cancro brônquico primitivo.



Com base na sua própria experiência e nos casos recolhidos da literatura CONN, apresenta as seguintes listas de sintomas, com as correspondentes frequências (103 casos):

| Sintomas                 | Mulheres  | Homens    | Total     |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                          | 76 (74 %) | 27 (26 %) | 103       |
| Fraqueza muscular        | 53 (70 %) | 21 (78 %) | 75 (73 %) |
| Poliúria (nocturna)      | 53 (54 %) | 21 (78 %) | 74 (72 %) |
| Dores de cabeça          | 41 (54 %) | 12 (44 %) | 53 (51 %) |
| Polidipsia               | 34 (45 %) | 13 (48 %) | 47 (46 %) |
| Alterações visuais       | 16 (21 %) | 6 (22 %)  | 22 (21 %) |
| Paralisias intermitentes | 18 (24 %) | 3 (11 %)  | 21 (21 %) |
| Tetania                  | 20 (26 %) | 1 ( 4 %)  | 21 (21 %) |
| Desconforto muscular     | 13 (13 %) | 3 (11 %)  | 16 (16 %) |
| Fadiga                   | 17 (22 %) | 3 (11 %)  | 20 (19 %) |
| Parestesias              | 23 (30 %) | 2 ( 7 %)  | 25 (24 %) |
| Sem sintomas             | 4 ( 5 %)  | 2 ( 7 %)  | 6 ( 6 %)  |

A exploração clínica dos mesmos doentes revelou a seguinte frequência de sinais:

|                  | Mulheres   | Homens     | Total       |
|------------------|------------|------------|-------------|
| Hipertensão      | 76 (100 %) | 27 (100 %) | 103 (100 %) |
| Retinopatia      | 34 ( 45 %) | 17 ( 63 %) | 51 ( 50 %)  |
| Cardiomegalia    | 28 ( 37 %) | 13 ( 48 %) | 41 ( 41 %)  |
| S. de Trousseau+ | 16 ( 21 %) | 2 ( 7 %)   | 18 ( 17 %)  |
| Tetania          | 9 ( 12 %)  | 0          | 9 ( 9 %)    |
| S. de Chvostek+  | 9 ( 12 %)  | 0          | 9 ( 9 %)    |
| Paralisias       | 4 ( 5 %)   | 0          | 4 ( 4 %)    |

O diagnóstico do síndrome de CONN baseia-se, essencialmente, nas alterações bioquímicas plasmáticas e é evocado em face dum hipertenso que as apresente.

São, fundamentalmente, três as alterações bioquímicas:

- a) Hipokaliémia
- b) Hipernatrémia
- c) Alcalose

Os níveis plasmáticos do *potássio* estão baixos, por vezes, de forma muito acentuada, mas há casos em que se situam no limite inferior da normalidade. Não nos devemos esquecer que os diuréticos empregados



no tratamento da hipertensão arterial provocam hipokaliémia. Assim, os valores baixos do potássio só terão significado se forem obtidos, pelo menos, duas semanas após a administração dessas drogas.

O *sódio* encontra-se elevado. Se esta elevação é pronunciada e se associa à hipokaliémia o diagnóstico pode ser muito provavelmente o síndrome de CONN. No entanto, não raras vezes, os valores da natrémia inscrevem-se dentro das cifras da normalidade.

A *reserva alcalina* e o pH do sangue estão elevados, havendo, assim uma *alcalose hipokaliêmica*.

O *cloro plasmático* está, naturalmente, baixo <sup>1</sup>.

Os níveis do *magnésio plasmático* podem ajudar o diagnóstico, sendo de grande valor se estão baixos. Contudo, um valor normal pode ser achado.

É, ainda, CONN que, em trabalho recente <sup>2</sup>, nos dá uma lista dos sintomas, sinais e alterações bioquímicas do aldosteronismo primário tumoral:

#### I — *Renais*

- \* 1 — Polidipsia
- \* 2 — Poliúria
- \* 3 — Noctúria

#### II — *Musculares*

- \* 1 — Fraqueza, geralmente por crises
- 2 — Paralisias flácidas
- 3 — Tetania (manifesta ou latente); parestesias

#### III — *Hipertensivos*

- \* 1 — T. A. - elevada (ligeira ou acentuada)
- \* 2 — Dores de cabeça (sintoma importante)
- 3 — Retinopatia - mínima ; em relação com a elevação da T. A.
- 4 — Cardiomegália - mínima ; em relação com a elevação da T. A.

#### IV — *Sintomas negativos importantes*

- 1 — Edemas periféricos - ausentes ou mínimos
- 2 — Grau IV de retinopatia - ausente

\* *mais frequente*

---

<sup>1</sup> As oscilações do cloro plasmático fazem-se em sentido oposto às dos bicarbonatos.

<sup>2</sup> J. W. CONN — J. A. M. A., 183/10:871, 1963.



## I — Sangue

- \* 1 — Hipokaliémia
- 2 — Hipernatrémia
- 3 — Hipoclorémia
- 4 — Hipomagnésémia
- \* 5 — Alcalose

## II — Urina

- \* 1 — aumento de excreção e (ou) secreção da aldosterona
- \* 2 — Valores normais dos 17 - CS e dos 17 - OHCS
- 3 — Diminuição da capacidade de concentração
- 4 — Diminuição da capacidade acidificante
  - (a) Urinas neutras ou alcalinas
  - (b) diminuição de  $H^+$  e aumento de  $NH_4^+$
- 5 — Diminuição da conservação renal de K (valores altos da relação K urinária/K plasma, com valores baixos do K plasmático)

## III — Na, K e líquidos orgânicos

- \* 1 — Aumento do Na trocável
- \* 2 — Diminuição do K trocável
- \* 3 — Concentração baixa de Na no suor
- 4 — Reacção Na/K baixa, na saliva
- 5 — Aumento de volume do plasma (diminuição do hematócrito)

## IV — E. C. G. - modificações em relações com a hipokaliémia

Geralmente, quando o quadro clínico é completo, não há grandes dificuldades em fazer o diagnóstico. No entanto, nem sempre assim acontece e há casos sem exteriorização clínica.

CONN, em todos os doentes que estudou e compilou da literatura, encontrou uma excreção e (ou) secreção de aldosterona aumentada. No entanto, embora este autor não refira o facto, há casos «perturbantes» em que as coisas não se passam dessa forma.

MILNE refere alguns exemplares comprovados do síndrome de CONN «with a normal aldosterone output». Ross, cita a observação de

\* *mais frequente.*



ULICK e col. de 1958, em que a secreção da aldosterona estava elevada, mas em que a sua eliminação urinária era normal. ROSS, em 1959, publica uma observação com sintomatologia sobreponível ao síndrome de CONN, mas em que não havia eliminação de aldosterona.

Embora já muitos autores admitam a interferência de outros factores além da aldosterona «it is evident that further scrutiny of both qualitative and quantitative aspects of adrenocortical function in cases of this syndrome is required if the various clinical manifestations are to be adequately explained» ROSS.

O síndrome incide sobre os dois sexos, mas há um nítido predomínio do sexo feminino: 74 % contra 26 %, na estatística de CONN.

Pode surgir em todas as idades<sup>1</sup> mas há um predomínio entre as idades de 30 e 50 (72 % dos casos).

Os casos mais frequentes são de adenomas, sendo o carcinoma e a hiperplasia duas etiologias muito raras. Em cerca de 91 % há apenas um adenoma, enquanto que no resto há adenomas múltiplos e, por vezes, mas muito raramente, bilaterais.

Como se pode ver mais atrás os sintomas dominantes são quatro: *franqueza muscular*, *poliúria nocturna*, *dor de cabeça* e *olidipsia*. No homem verificou-se fraca incidência dos sintomas seguintes: parestesias, paralisias e tetania.

Nas séries de CONN havia história de edemas em 10 % dos casos, mas só 3 % apresentavam edema ao exame clínico.

Todos os doentes têm *hipertensão arterial*.

Em cerca de metade surgem sinais de retinopatia, mas nunca do grau IV.

A forma de hiperaldosteronismo primário com hiperplasia suprarrenal bilateral (com ou sem significado anatómico) aparece, sobretudo, nos jovens do sexo masculino. CONN chamou, inicialmente, a esta situação *aldosteronismo congénito*. Acompanha-se de hipertensão maligna, alcalose hipokaliémica, por vezes hiponatrémia e aumento da produção de aldosterona. CONN é da opinião que esta forma de hiperaldosteronismo, é secundária e que estaria em relação com uma anomalia do aparelho juxta-glomerular do rim. Muitos outros autores são de igual opinião, mas outros admitem a existência primária desta hiperplasia como causa de aldosteronismo.

<sup>1</sup> O doente mais jovem é uma rapariga de 3 anos e meio referida por HOKFELT e col., em 1962.



O problema é difícil se nos lembrarmos que há casos de hipertensão maligna com hiperaldosteronismo secundário, outro tanto sucedendo em hipertensões severas em relação com estenoses da artéria renal. No diagnóstico diferencial ocupam lugar de grande importância a pielografia descendente e a aortografia.

Com base na hipertensão arterial alguns autores apresentam características que permitem distinguir o hiperaldosteronismo com adenoma e com hiperplasia. A hipertensão é sistólica e diastólica. Entre os dois grupos (tumoral e hiperplásico) não há diferenças no que respeita à sistólica, mas a mínima é mais elevada na hiperplasia do que no tumor. Esta diferença ainda se torna mais significativa uma vez que a idade dos doentes é mais inferior. Há, nestes casos, com frequência retinopatia, maligna, contrariamente aos casos de síndrome de CONN adenomatoso em que a hipertensão não é maligna.

Uma característica constante do síndrome de CONN é a perda excessiva de potássio pelo rim a que se deve a hipokaliémia e que se observa mesmo quando os níveis do potássio são muito baixos. A demonstração desta anomalia reveste-se de grande valor diagnóstico. O rim normal é capaz de reduzir a eliminação de potássio aproximadamente 10 mEq. em caso de hipokaliémia. No síndrome de CONN não se consegue obter este grau de concentração do potássio, a não ser com uma dieta pobre em sódio.

Como já vimos, o síndrome, só raramente se acompanha de edemas. Com efeito, nesta afecção, desenvolve-se uma resistência ao efeito de retenção sódica da aldosterona. Inicialmente há retenção sódica moderada, que é, sobretudo, intracelular. Depois há um mecanismo de «escape» do sódio através do rim apesar da contínua formação de aldosterona. Deste modo, no hiperaldosteronismo primário, há uma resposta «normal» à aldosterona. Outro tanto não acontece nos hiperaldosteronismos secundários em que há uma contínua retenção de sódio e edemas.

Esta característica pode ser utilizada para o diagnóstico do síndrome: a administração de aldosterona ou de  $9\alpha$ -flúorcortisol não determina retenção sódica, se o aldosteronismo é primário.

No entanto, as células das glândulas salivares e as da mucosa intestinal comportam-se de forma diferente, havendo retenção sódica. Assim a relação Na/K, quer na saliva, quer nas fezes, é muito baixa. Outro tanto acontece no suor.



Tem-se empregado muito em teste diagnóstico que consiste na administração de *espironolactonas* que são capazes de corrigir as alterações metabólicas no caso de hiperaldosteronismo. Contudo, este teste apenas pode provar que a alcalose hipokaliêmica é devida a um excesso de aldosterona, mas não permite distinguir se o hiperaldosteronismo é primário ou secundário, nomeadamente, a uma doença renal hipertensiva.

CONN propôs, ultimamente, uma prova que consiste na administração de *clorotiazida*. Geralmente desenvolve-se uma grande fraqueza muscular, durante a primeira semana da sua administração, naqueles doentes que são portadores de aldosteronomas.

O diagnóstico diferencial do síndrome de CONN põe-se com todas as afecções que se acompanham, igualmente, de hipertensão e hipokaliemia.

É de CONN a seguinte lista de situações com estas características sintomatológicas:

- I — Aldosteronismo primário (tumor)
- II — Aldosteronismo congénito (hiperplasia bilateral)
- III — Terapêutica diurética nos hipertensos
- IV — Hipertensão maligna (isquémia renal uni ou bilateral)
- V — Doenças renais eliminadoras de potássio
  - a) Síndrome de FANCONI
  - b) Acidose renal tubular
  - c) Nefrite crónica avançada
  - d) Pielonefrite crónica
- VI — Situações associadas com hiperprodução de cortisol
  - a) Síndrome de CUSHING
  - b) Hiperadrenocorticismo metabólico paraneoplásico
- VII — Outras causas
  - a) Aldosteronoma aberrante
  - b) Falsos síndromes de CONN

O grupo III, sob o ponto de vista numérico, é bastante importante, pois é grande o número de hipertensos que são medicados com drogas do grupo das tiazidas. «Estas substâncias são capazes de provocar perda renal de potássio com hipokaliemia conjuntamente com perda de sódio e assim um aumento secundário da produção de aldosterona» CONN.



Foi demonstrado que pelo menos 25 % dos hipertensos que são medicados com essas substâncias podem desenvolver uma hipokaliémia. Para estudar convenientemente este grupo de doentes é necessário observá-los, tal como já se frizou, um mês após a suspensão da droga e dieta normal de sódio e potássio.

Também já se acentuou que os hipertensos que apresentam grande fraqueza muscular nos primeiros dias de administração das tiazidas devem ser seriamente estudados como candidatos possíveis de aldosteronismo primário.

Um dos diagnósticos diferenciais que mais acentuadamente tem sido estudado, é entre o síndrome de CONN e o hiperaldosteronismo das isquémias renais com hipertensão maligna. CONN considera que o problema tem sido escusadamente exagerado, uma vez que o diagnóstico de síndrome de CONN é pouco provável num doente que apresenta hipertensão maligna. De facto, o hiperaldosteronismo primário, adenomatoso, não se acompanha deste tipo hipertensivo. No entanto, pode haver associação, tendo sido descritos casos de estenose da artéria renal e adenoma do córtex suprarrenal. Nestes doentes, em geral, há além da alcalose hipokaliémica, uma hiponatrémia, que quando observada, deve em princípio, excluir o diagnóstico de síndrome de CONN.

Reveste-se da maior importância diagnóstica a execução da aortografia, com a finalidade de estudar os vasos renais e tomografias das suprarrenais após retropneumoperitoneu. O raio X, sem preparação, das regiões renais, pode dar indicações na isquémia renal, uma vez que o rim isquémico apresenta dimensões menores. A diferença é significativa se em relação ao rim oposto normal, houver uma diferença de pelo menos 1 cm.

A terapêutica do hiperaldosteronismo primário é cirúrgica: ablação do tumor, no caso de adenoma (eventualidade mais frequente), suprarrenalectomia bilateral no caso de hiperplasia.

Em geral, esta terapêutica cura os doentes. Na estatística de CONN, a que nos temos estado a referir por ser a mais completa, 70 % dos casos curaram; 25 % melhoraram significativamente e só em 5 % não houve alterações do estado clínico.

## 2 — HIPERALDOSTERONISMOS SECUNDÁRIOS

Os hiperaldosteronismos secundários resultam de alterações dos mecanismos normais da regulação funcional da produção da aldosterona.

Podem resultar de estímulos fisiológicos como no esforço, sudação, ortostatismo e gravidez; podem ser terapêuticos como na dieta descloretada,



sangria e salidiuréticos ou então *patológicos* (afecções hepáticas, cardíacas, renais, hipertensão arterial, síndromes paraneoplásicas, edemas idiopáticos).

#### a) Hiperaldosteronismo da gravidez

Este hiperaldosteronismo é particularmente evidente na parte final da gravidez, onde a eliminação urinária da aldosterona pode chegar a ser 10 vezes superior à da mulher normal.

Vários factores o originam: Elevação da aldosterona e elevação da aldosteronémia, em virtude do aumento da fracção ligada às proteínas plasmáticas e da acção competitiva que tem lugar no tubo renal entre a progesterona e a aldosterona. Estes fenómenos explicam a não repercussão sobre o metabolismo hidroelectrolítico, da hipersecreção aldosterónica.

Há um aumento da aldosterona livre urinária e da fracção conjugada mas observa-se uma redução dos metabolitos hidrogenados. Esta última anomalia está em relação com uma alteração do seu metabolismo hepático, semelhante à que se dá com o cortisol.

#### b) Hiperaldosteronismo da insuficiência hepática

Há diminuição da conjugação e da degradação da aldosterona em todas as situações de insuficiência hepática: hepatites, cirrose.

Na cirrose, vários autores, têm encontrado uma elevação franca da aldosterona livre urinária, em relação à conjugada. Os métodos isotópicos, com aldosterona marcada, têm confirmado estes dados.

Na cirrose hepática descompensada há hipersecreção da aldosterona pelo córtex suprarrenal.

A diminuição do volume intravascular, provocada quer pela hipoproteïnemia, quer pelo aumento da permeabilidade capilar, pode condicionar este hiperaldosteronismo. Este mecanismo observa-se, essencialmente, nos cirróticos submetidos a paracenteses ou diuréticos. Segundo o esquema de ROBEL os fenómenos observados têm a seguinte sequência:

paracentese (evacuação da ascite) → baixa do volume plasmático (por transudação para a cavidade peritoneal) → secreção de aldosterona → retenção de sódio (baixa do sódio urinário) → retenção de água (por hipersecreção da hormona anti-diurética).

No entanto, no cirrótico descompensado, mas em que não se fazem paracenteses para evacuação ascítica, há uma massa sanguínea normal ou até aumentada, tal como mostraram DARNIS e LUBETZKI e FABRE.



Para se explicar a hipersecreção da aldosterona recorre-se ao conceito de *débito arterial eficaz* de PETERS: «du fait de l'hipertension portale et éventuellement de la défaillance myocardique une partie de la masse sanguine seulement assure les besoins métaboliques de l'organisme».

c) Hiperaldosteronismo da insuficiência cardíaca congestiva

Tem sido admitido que a baixa de débito cardíaco a nível da zona carotídea provoca a secreção aumentada de aldosterona, por intermédio do centro integrador pineal descrito por FARREL.

Se bem que os trabalhos experimentais de BARTTER expliquem a hipersecreção por este mecanismo, as experiências de DAVID, põe em cheque a existência desses centros volo-sensíveis (atrial e carotídeo) e até o princípio de FARREL (adrenoglomerulotropina).

Na insuficiência cardíaca congestiva a massa sanguínea está aumentada: o hiperaldosteronismo não pode ser explicado pela hipovolémia.

O débito arterial eficaz reduzido pode explicar a hipersecreção de aldosterona. O fluxo plasmático renal está diminuído o que pelo mecanismo renina-hipertensiva e pela redução da natriúria explica a secreção aumentada de aldosterona.

Há, por outro lado, alteração do metabolismo da aldosterona em relação com o fígado cardíaco (a semi-vida da aldosterona está aumentada tal como DAVIS mostrou na insuficiência cardíaca experimental do cão).

d) Hiperaldosteronismos das doenças renais

No *síndrome nefrótico* há a seguinte série de fenómenos: baixa da pressão oncótica das proteínas → hipovolémia → hipersecreção de aldosterona.

A nefrose lipóide representa o exemplo típico da redução do volume intravascular por fuga hidro-salina para o sector intersticial.

Foi da urina de indivíduos nefróticos que LUETSCHER isolou a aldosterona.

Em certas *nefropatias* pode existir um *síndrome de perda de sal e potássio*. É o que acontece nas nefropatias tubulares congénitas ou adquiridas (nefrites ascendentes em especial). Também foi observado na convalescença de anúrias tubulares agudas e muito raramente nas glomerulonefrites crónicas.

O estímulo da secreção de aldosterona é o balanço negativo do Na.

Como já tivemos oportunidade de referir a isquémia renal, está muitas vezes no centro dum síndrome de hiperaldosteronismo com hipertensão e alcalose hipokaliémica. Referimo-nos, do mesmo modo, aos problemas do diagnóstico diferencial com o síndrome de CONN.



## BIBLIOGRAFIA

(A bibliografia do Córtex Suprarrenal é extensíssima. Apenas citamos as referências que estiveram, mais ou menos, na base do nosso trabalho).

- Adams, J. B. — *J. Clin. Endoc. and Met.*, 24/10: 988, 1964.
- Albeaux-Fernet — *C. Col. de Med. des Hôp. Paris*, 1/2: 123, 1960.
- Andrade, J. R. — *J. of Clin. Endoc. and Met.* 24/3: 261, 1964
- Azerad, E. et J. Lubetzki — *La Clinique*, 56/557: 135, 1961.
- Baulieu, E. E. et col. — *Act. Endoc. (5<sup>ème</sup> série)*, p. 395, Expansion Ed., 1964.
- Baulieu, E. E. — *Rev. du Prat.*, VIII/3: 303, 1958.
- Baulieu, E. E. — «Les Hypercorticismes surrénaliens» — Masson & Cie., 1958.
- Beisel, W. R., J. J. Cos, R. Horton, P. Y. Chao and P. H. Forsham — *J. of Clin. Endoc. and Met.* 24/9: 887, 1964
- Berthaux, P. — *Rev. du Prat.* XII/11: 1177, 1962.
- Biochemical Society Symposia n.º 18 — *The Biosynthesis and Secretion of Adrenocortical Steroids*. Cambridge U. Press, 1960.
- Blancher, G., J.-L. Sauve et A. Rossier — *Ann. de Pédiatrie*, 35/19-4: 1434, 1959.
- Bricaire, H., J. Leprat et P. Pasquier, in *Probl. act. d'endoc. et de nut.* — Expansion éd., série n.º 5: 197, 1961.
- Bricaire, H. — *Rev. du Prat.* X/6: 627, 1960.
- Brener, H. — in *Vitamins and Hormones*, vol. 20: 285, 1962, Acad. Press.
- Brooks, R., Prunty and col. — *J. Clin. Endoc. and Met.*, 23/8: 725, 1963.
- Brown, J. B. — In *Advances in Clinical Chemistry*, Vol. 3: 157, 1960, Academic Press.
- Bush, I. E. — «The Chromatography of Steroids» — Perg. Press, 1961.
- Cañadell, J. M. — «Suprarrenales-Fisiopatologia y Clinica» — Ed. Científico, Madrid, 1953.
- Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VIII, *The Human Adrenal Cortex*. Ed. Wolstenholme, G. E. W. and Cameron, M. P., J. & A. Churchill, London, 1955.



- Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, Vol. VII, *Synthesis and Metabolism of Adrenocortical Steroids*. J. & A. Churchill, London, 1953.
- Cohen, R. D., I. P. Ross and A. D. Dayan — *J. of Clin. Endoc. and Met.* 24/5: 401, 1964.
- Conn, J. W. — *J. A. M. A.*, 183/10: 871, 1963.
- Cope, C. L. — *Proc. Roy. Soc. of Med.*, 58/1: 55, 1965.
- Cook, R. J. — «Cholesterol», Academic Press, 1958.
- Crabé, J. et J. W. Meakin — *Ann. d'Endoc.* 22/4: 576, 1061.
- Cruz Ferreira, A. — *J. Bras. Med.*, 7 (2): 292, 1963.
- Cugolo, E. A. — *J. Bras. Med.*, 7 (2): 314, 1963.
- Currie, Symington and Grant — *The Human Adrenal Cortex*, E. & S. Livingstone Ltd., London, 1962.
- Danowski T. S. — *Clinical Endocrinology. IV. Adrenal Cortex and Med.* Williams & Wilkins co, 1962.
- Decourt, J. — *Rev. du Prat.* XI/7: 709, 1961.
- Decourt, J., M.-F. Jayle, Michard et P. Mauvais — *Ann. d'Endoc.* 19/2: 358, 1958.
- Decourt, J. et J. P. Michard — *Sem. Hôp. Paris*, 32/4: 1, 1956.
- Decourt, J., J. P. Michard et E. Baulieu — *Bolletino Soc. It. di End.*, VI: 137, 1956.
- Decourt, J., M. F. Jayle, E. E. Baulieu e P. Mauvais — *Sem. Hop. Paris*, 31/6: 1825, 1961.
- Decourt, J. — *Sem. Hôp. Paris*, 32/41: 2374, 1956.
- Decourt, J., J. P. Michard et P. Mauvais — *Gaz. des Hôp.* 130/12: 439, 1958.
- Decourt, J. — *Rev. Lyon. de Med.* V/13: 597, 1956.
- De Gennes, L. et L. Cournot — *Rev. du Prat.* X/6: 605, 1960.
- De Gennes, L. — *Rev. du Prat.* XIII/12: 1431, 1963.
- De Gennes, L. — *Rev. de Med.* 3/18 bis: 489, 1962.
- De Gennes, L., H. Bricaire, J. Hazard et E. Baulieu — *P. Med.* 64/30: 689, 1956.
- DeParis, M. et J. Leprat — *Sem. Hôp. Paris*, 35/8: 344, 1959.
- Domart, A., R. Wolfromm et J. Hazard — *P. Med.*, 69/11: 489, 1961.
- Dorfman, R. I. and Shipley, R. A., *Androgens*. Wiley and Sons, New York, 1956.
- Dorfman, R. I. — In «Biosynthesis of Lipids». Ed. by Popják (*Proc. of the Fifth Int. Cong. of Bioch. Moscow, 1961*), Vol. VII, Perg. Press, 1963.
- Fieser, L. F. and M. A. Fieser — «Steroids», Chapman & Hall, London, 1959.
- Galvão Teles, A. — *O Médico*, 697: 37, 1965.
- Grant, J. K. — *Proceed. Assoc. Clin. Bioch.*, Vol. II, 7: 149, 1963.
- Gross, F. — *Symposium Ciba*, 9/4: 173, 1961.
- Guinet, P. — *Rev. du Prat.*, X/6: 577, 1960.



- Guinet, P., A. Revol, P. Paliard, M. Pellet, A. Appeau et B. Forestier —  
— Rev. Lyon. de Méd. XI/3: 93, 1962.
- Guinet, P., M. Pellet et A. Appeau — Rev. Lyon. de Méd. XI/3: 85, 1962.
- Guinet, P., A. Revol, R. Mallein, A. Bethoux, A. Anjou et A. Monchamp  
— Rev. Lyon. de Méd., 10/5: 29, 1961.
- Guillon, J., J. Colas, R. Trichereau, G. Delumeau e E. E. Baulieu —  
— Ann. d'Endoc. 22/3: 331, 1961.
- Hargreaves, M. P. — *Semiologia Laboratorial da Glândula Córtico-Supra-renal* (Estudo Experimental e Clínico). Tese Doutoramento. Porto, 1961.
- Hoet, J. J. — «L'exploration dynamique de la fonction cortico-surrénalienne» Ed. Arscia S. A., Bruxiellles, 1961.
- Hunter, R. B. — Proceed. Assoc. Clin. Bioch., Vol. II, 7: 160, 1963.
- Iriarte Peixoto — «Terapêutica das doenças Endócrinas» — L. Luso-Espanhola, 1946.
- Iriarte Peixoto — *A Exploração Dinâmica da Função Supra-Renal* — Tese Doutoramento, Lisboa, 1958.
- James, V. H. T. and E. Caie — I. of Clin. Endoc. and Met., 24/2: 180, 1964.
- James, U. H. — Proceed. Assoc. Clin. Bioch., Vol. II, 7: 151, 1963.
- Jayle, M.-F. — Gaz. des Hop. 130/12: 463, 1958.
- Jayle, M.-F. — Rev. de Med. 3/18 bis: 495, 1962. 'I.
- Jayle, M.-F. et col. — «Analyse des Stéroïdes Hormonaux», Masson et C.<sup>ie</sup>, Tome I (1961), Tome II (1962).
- Joaquim Bastos, Salvador Jr., I. de Salcedo e M. C. Henriques — Gazet. Méd. Portug. VII/2: 353, 1954.
- Kirschner, M. A., R. D. Powell and M. B. Lipsett — J. Clin. Endoc. and Met. 24/10: 947, 1964.
- Kitay, J. I. — J. of Clin. Endoc. and Met. 24/3: 231, 1964.
- Klotz, H.-P., E. E. Baulieu et P. Robel — Sem. Hôp. Paris, 35/55: 3225, 1959.
- Klotz, H. P., P. Robel et M. Tutin — Ann. d'Endoc., 19/5: 1031, 1958.
- Klotz, H. P., J. Hepp, P. Zeitoun, D. Caurrier et L. Chouraki — Ann. d'Endoc. 22/4: 506, 1961.
- Klotz, H. P, J. Talairach, P. Tournoux et T. Glimet — In Probl. act. d'endoc. et de nut. Expansion Ed., série n.º 5: 225, 1961.
- Kritchewsky, D. — «Cholesterol» John W. & Sons, Inc. N. Y., 1958.
- Krieger, D. I., H. Kolodny and H. P. Krieger — J. of Clin. Endoc. and Met. 24/11: 1:69, 1964.
- Langeron, M., M. Paget, G. Desorgher et M. Gaudefroy — Ann. d'Endoc. 22/4: 524, 1961.
- Lemgruber, I. — J. Bras. Med., 7 (2): 343, 1963.
- Lewis, M. H. and N. Musulin — «Clinical Endocrinology» — Lippincott, 1953.



- Mahaux, J. et M. Nagel — Sem. Hôp. Paris, 37/31-6: 1841, 1961.
- Mahaux, J. et J. R. M. Franckson — In Probl. act. d'endoc. et de nut. Expansion éd., série n.º 5: 255, 1961.
- McGoucan, G. K. & M. Sandler, ed. by *The Adrenal Cortex*, Pitman, London, 1961.
- Mauvais-Jarvis, P. et E. E. Baulieu — Ann. d'Endoc. 22/4: 519, 1961.
- Marañón, G. y J. F. Nogueira — «La Enfermedad de Addison (estudio de 400 casos)» — Espasa-Calpe, S. A., 1949.
- Menibus, C. H. et G. Vermeil — Ann. de Pédiatrie, 37-15/3: 902, 1961.
- Mills, I. V. — *Clinical Aspects of Adrenal Function*, Blackwell, Oxford, 1964.
- Mikol, C. — Rev. du Prat., XII/11: 1145, 1962.
- Monsaingeon, A. et J.-L. Camus — P. Med. 70/17: 807, 1962.
- Moon, H. D. — «The Adrenal Cortex», Paul B. Hoeber, Inc. U. S. A., 1961.
- Mortimer, J. G., B. T. Rudd and W. R. Butt — J. of Clin. Endoc. and Met. 24/9: 842, 1964.
- Mornex, R. — In Probl. act. d'endoc. et de nut. Expansion éd., série n.º 5: 169, 1961.
- Mozziconacci, P., J. Hirondel, F. Girard et C. Attal — Ann. de Pédiatrie, 36/24-5: 1529, 1960.
- Neher, R. — In *Advances in Clinical Chemistry*, Vol. 1, 1958, Acad. Press.
- Pasquier, P. — Rev. du Prat. X/6: 587, 1960.
- Perrault, M., G. Delzant et M. Philbert — Rev. du Prat. VII/28: 3069, 1957.
- Prunty, F. T. and col. — J. Clin. Endoc. and Met. 23/8: 737, 1963.
- Rappaport, R., Gilbert-Dreyfus et col. — Act. Endoc. (5 ème série), p. 277, Expansion Ed., 1964.
- Rodrigues Branco, J. — *Contribuição para o estudo do Metabolismo do Colesterol*, Tese Doutorado, Coimbra, 1963.
- Ryan, K. J. — In «Biosynthesis of Lipids». Ed. by Popják (Proc. of the Fifth Int. Cong. of Bioch. Moscow, 1961), Vol. VII, Perg. Press, 1963.
- Royer, P. — Med. Inf., 66/7: 17, 1959.
- Robel, P. — Vie Méd., 42: 1377, 1961.
- Robel, P. et E. E. Baulieu — Rev. Fr. d'Et. Cl. et. Biol., IV/6: 595, 1959.
- Robel, P. — In Probl. act. d'endoc. et de nut. Expansion éd., série n.º 5: 215, 1961.
- Robel, P. et F. Siguier — Sem. des Hop. Paris, 36/10: 621, 1960.
- Robel, M. P. — Bull. Mem. Soc. M. Hôp. Paris, 77/20 e 25: 753, 1961.
- Robel, P. et E. E. Baulieu — Path. Biol., 8/21-22: 2097, 1960.
- Romani, J.-D. — Gaz. des Hop. 131/1: 15, 1959.
- Romani, J.-D. — Gaz. des Hop. 131/9: 299, 1959.
- Romani, J.-D. — Gaz. des Hop. 131/14: 469, 1959.
- Romani, J.-D. — Gaz. des Hôp. 131/22-23-24: 799, 1959.
- Romani, J.-D. — Gaz. des Hop. 132/4: 135, 1960.
- Romani, J.-D. — Gaz. Méd. de Fr., 68/1: 41, 1961.



- Salcedo, I. de — *Obesidade Córdico-Hipofisária*. Tese Doutoramto, Porto, 1956.
- Salcedo, I. de, P. Godinho, M. C. Borges, N. Quaresma e J. L. Silva — *J. do Médico*, LV/1138: 499, 1964.
- Salcedo, I. de — *O Médico*, n.º 173, 1954 (separata).
- Salcedo, I. de — *Rev. Ibérica de Endoc.*, III/16: 415, 1956.
- Samuels, L. T. — «Metabolism of Steroid Hormones», in *Metabolic Pathways*, ed. by D. M. Greenberg, Vol. 1: 431, 1960, Acad. Press.
- Sebaun, J., F. Dray et Gilbert-Dreyfus — *Sem. Hôp. Paris*, 36/25: 1591, 1960.
- Schwob, R.-A., H. P. Klotz, E. E. Baulieu et P. Robel — *Bull. Mem. Soc. M. Hôp. Paris*, 75/14 et 15: 504, 1959.
- Siguiet, F., E. E. Baulieu, Betourné, D. Hiogo, P. Robel et Ch. Dubost — *Sem. des Hôp. Paris*, 36/10: 303, 1960.
- Soares Fortunato, J. M. — *O Médico*, XI/464: 47, 1960.
- Sunderman, F. W. and F. W. Sunderman, Jr. — «Lipids and the Steroid Hormones in Clinical Medicine». J. B. Lippincott Company, 1960.
- Steenburg, R. W. and B. H. Thomasson — *J. of Clin. Endoc. and Met.* 24, 9: 875, 1964.
- Schneider, P. B. — *J. of Clin. Endoc. and Met.*, 24/2: 218, 1964.
- Tonutti, E. — *Gaz. Med. de Fr.*, 67/3: 303, 1960.
- Yanez, A. P. — *Medicamenta*, XXIX/324: 285, 1958.
- Vague, J., R. Simonin et Y. Carcassonne — *Rev. du Prat.* XI/7: 687, 1961.
- Vague, J. et J.-L. Codaccioni — *Rev. du Prat.* X/6: 595, 1960.
- Vermeulen, A. and M. Van der Straeten — *J. of Clin. Endoc. and Met.* 24/11: 1188, 1964.
- Vitorino, L., J. F. Almeida, J. R. Aroso e I. de Salcedo — *J. do Médico* XXXIX: 345, 1959.









COMPOSTO E IMPRESSO  
NAS OFICINAS GRÁFICAS  
GRIS, IMPRESSORES, S. A. R. L.  
AV. JOÃO CRISÓSTOMO, 44-B  
LISBOA  
8750 EX. — JULHO DE 1965











