

# Cortex Supra-Renal: Anatomia, Embriologia e Fisiologia

Rui Tiago Cardoso<sup>1</sup>, Isabel Mangas Palma<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aluno do 5º ano Curso de Medicina, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

<sup>2</sup> Assistente Hospitalar de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo, Serviço de Endocrinologia do Hospital Santo António, Centro Hospitalar do Porto

## Correspondência:

Isabel Mangas Palma · isabel.m.mangas@gmail.com

## RESUMO

As glândulas supra-renais têm um papel central nos mecanismos adaptativos do ser humano ao meio ambiente, bem como na regulação de diferentes processos fisiológicos, estando em estreita inter-relação com os demais órgãos endócrinos e com o sistema nervoso autónomo. No presente artigo abordamos, a título de revisão, a anatomia e embriologia das glândulas supra-renais e a fisiologia das hormonas produzidas e secretadas na região cortical.

## PALAVRAS-CHAVE

Supra-renal; Cortisol; Aldosterona; Dehidroepiandrosterona.

## SUMMARY

*The adrenal glands play a very important role in the adaptive mechanisms of humans to the environment and in regulation of different physiologic processes. They are already in near interrelation with the other endocrine organs and the autonomous nervous system. In this article we focus the anatomy, embryology of the adrenal glands and the physiology of the hormones produced and secreted in the cortex.*

## KEY WORDS

*Adrenal; Cortisol; Aldosterone; Dehydroepiandrosterona.*

---

## ANATOMIA DAS GLÂNDULAS SUPRA – RENAIIS

As glândulas supra-renais localizam-se entre a face supero-medial dos rins e o diafragma. São envolvidas pela fáscia renal, através da qual se fixam ao diafragma, estando separadas dos rins pelo tecido fibroso da cápsula que as envolve<sup>1</sup>.

A glândula supra-renal direita tem forma triangular, situa-se anterior ao dia-

fragma, contacta com a veia cava inferior antero – medialmente e com o fígado antero - lateralmente<sup>1</sup>.

A glândula supra-renal esquerda tem forma semi-lunar e tem relações anatómicas com o baço, estômago, pâncreas e com o pilar esquerdo do diafragma<sup>1</sup>.

Cada glândula apresenta um cortex e uma medula, anatómica e funcionalmente distintos.

Pesam cerca de quatro a seis gramas,

ocupando o cortex 80 a 90% do seu volume<sup>2</sup>.

O cortex tem uma origem embrionária semelhante à das gónadas. É constituído por três zonas histológicas, denominadas de acordo com a disposição das células secretoras: zona glomerulosa, zona fasciculada e zona reticular<sup>2</sup>.

A zona glomerulosa, zona externa do cortex supra-renal corresponde a aproximadamente 15% do mesmo e as suas células, agrupadas em “ninhos”, são pequenas, apresentando núcleos também pequenos relativamente às outras zonas. É responsável pela secreção de hormonas mineralocorticóides (aldosterona e desoxicorticosterona), principalmente a aldosterona.

A aldosterona é secretada pela zona glomerulosa sob o controlo de três principais secretagogos, angiotensina II, potássio e em menor extensão ACTH. A produção desta hormona é exclusiva da zona glomerulosa uma vez que apenas aí se encontra a sintetase da aldosterona.

A corticosterona e desoxicorticosterona, sintetizadas na zona fasciculada e glomerulosa, actuam também como mineralocorticóides.

A actividade da aldosterona é controlada pelo sistema renina-angiotensina, por sua vez regulado pela mácula densa do túbulo contornado distal. As baixas concentrações plasmáticas de sódio e elevadas de potássio também podem estimular directamente a secreção de aldosterona a partir das células da zona glomerulosa<sup>3</sup>.

A aldosterona liga-se a receptores intracelulares específicos, encontrados em poucos tecidos alvo (rim e epitélios de transporte do cólon e da bexiga), provocando a transcrição de DNA que codifica proteínas - canais de sódio - e permite a reabsorção deste catião. É de realçar que a aldosterona apresenta um mecanismo distinto de acção, independente da transcrição de genes, que ocorre por estimulação do trocador iónico sódio-hidrogénio, através dos receptores

da aldosterona da membrana. O primeiro mecanismo designa-se lento e o segundo rápido<sup>3</sup>.

A zona fasciculada é a zona média e mais larga das três zonas do cortex supra-renal e compreende aproximadamente 75% do cortex, variando em espessura sob diferentes condições fisiológicas<sup>2</sup>. As suas células são grandes e formam cordões radiais entre a rede fibrovascular. É responsável pela secreção de hormonas glicocorticóides, em especial o cortisol e também de esteróides sexuais apesar de em menor quantidade<sup>2</sup>.

A síntese e secreção de cortisol são reguladas, de acordo com as necessidades, pela produção de ACTH, secretada pela adenohipófise<sup>3</sup>.

A secreção de ACTH por sua vez é regulada pelo CRF (secretado no hipotálamo), pelo nível de glicocorticóides no plasma e pela ADH (que atinge a hipófise pelos vasos portais neurohipofisários curtos)<sup>3</sup>.

A libertação de CRF é inibida pelos níveis sanguíneos elevados de glicocorticóides, por impulsos oriundos do SNC, por péptidos opióides, factores psicológicos e do meio ambiente<sup>3</sup>.

Após penetrarem nas células, os glicocorticóides ligam-se a receptores citosólicos específicos ( $GR\alpha$  e  $GR\beta$ ) encontrados em praticamente todos os tecidos. Após a ligação, estes receptores sofrem uma alteração conformacional e migram para o núcleo, ligando-se ao DNA inibindo ou induzindo a transcrição de genes específicos<sup>3</sup>.

A zona reticulada é a região de menor espessura e mais interna do cortex supra-renal, apresentando células irregulares com pequeno conteúdo lipídico. A sua espessura varia de acordo com diferentes condições fisiológicas<sup>2</sup>. É responsável pela secreção de pequenas quantidades de androgénios e glicocorticóides.

O suprimento sanguíneo das glândulas supra-renais é da responsabilidade das artérias supra-renais superior (origem na artéria frénica inferior), média (origem na artéria

mesentérica superior) e inferior (origem na artéria renal), que formam um plexo imediatamente abaixo da cápsula da glândula<sup>1,2</sup>.

Quanto à drenagem venosa, as sinusóides da zona fasciculada convergem para um plexo profundo na zona reticulada, antes de drenarem para as pequenas vénulas que terminam na veia central da medula. A veia supra-renal direita converge na veia cava inferior e a esquerda na veia renal esquerda<sup>1,2</sup>.

As glândulas supra-renais possuem um suprimento nervoso rico, proveniente do plexo celíaco e dos nervos esplâncnicos torácicos. Os nervos são principalmente fibras simpáticas pré-ganglionares mielinizadas que derivam dos cornos lateral da medula espinal e que são distribuídas para as células cromafins da medula supra-renal<sup>1</sup>.

## EMBRIOLOGIA DAS GLÂNDULAS SUPRA-RENAIS

O cortex supra - renal deriva do mesotélio celómico situado entre o mesentério dorsal e o esboço gonádico. A primeira proliferação e migração ocorre à quinta semana de desenvolvimento embrionário, dando origem ao cortex fetal ou primitivo. A segunda proliferação e migração surge pelo terceiro mês de vida embrionária, formando-se o cortex permanente ou definitivo. O cortex fetal involui no período compreendido entre o nascimento e o segundo ano de vida, desenvolvendo-se então o cortex permanente<sup>5</sup>.

Durante a gestação, formam-se no cortex supra-renal, derivados androgénicos sulfatados que são transformados na placenta em hormonas androgénicas e estrogénicas activas. Estas hormonas entram na circulação materna, tendo papel activo na regulação do equilíbrio endócrino durante a gravidez<sup>5</sup>.

## IMPORTÂNCIA FISIOLÓGICA DAS HORMONAS DO CORTEX SUPRA-RENAL

### 1. GLICOCORTICÓIDES

O cortisol e a corticosterona são os principais representantes deste grupo e designam-se glicocorticóides dado que aumentam a produção hepática de glicose, estimulando o catabolismo lipídico e proteico, de forma a obter substratos para a gliconeogénese e reduzem a captação periférica da glicose.<sup>6</sup> Os glicocorticóides actuam virtualmente em todos os tecidos humanos<sup>6</sup>.

Na pele e tecido conjuntivo, os glicocorticóides inibem a divisão das células epidérmicas e síntese de DNA, reduzindo também a síntese e produção de colagénio. No músculo, os glicocorticóides causam atrofia (mas não necrose), e diminuição da síntese de proteínas musculares.

Os glicocorticóides inibem a função dos osteoblastos, o que contribui para a osteopenia e osteoporose que caracteriza o seu excesso.

A observação de doentes com excesso e deficiência de glicocorticóides revela que o cérebro é um importante órgão alvo para estes, com depressão, euforia, psicose, apatia, letargia, como manifestações importantes.

Os glicocorticóides têm actividade anti-inflamatória por inibição da produção de prostaglandinas e leucotrienos. Têm actividade imunossupressora por inibição da função linfocitária. Quando em altas quantidades deprimem funções biológicas não vitais como o crescimento e a função reprodutora (inibem a pulsatilidade de GnRH e libertação de LH e FSH).

Além do seu papel no metabolismo energético, os glicocorticóides potenciam a acção vasoconstritora em resposta às catecolaminas, têm um efeito protector relativamente aos efeitos nocivos do stress, inibem a resposta inflamatória e a resposta imune específica.

Tanto o cortisol como a corticosterona

são sintetizados a partir do colesterol, por uma cadeia de reacções químicas, catalizadas por enzimas na sua maioria pertencentes à família do Citocromo P 450.

São secretados na forma livre, mas circulam no plasma ligados a proteínas. A principal proteína transportadora dos glicocorticóides é a transcortina ou CBG, contudo também podem circular ligados à albumina. A ligação às proteínas tem como função realizar o transporte e entrega das moléculas aos órgãos alvo, atrasar a sua *clearance* metabólica e impedir grandes oscilações na sua concentração. A CBG é uma  $\alpha_2$ -globulina sintetizada no fígado, que aumenta a sua produção durante a gravidez, contracepção hormonal, hipertiroidismo, diabetes mellitus, entre outros. O seu aumento origina uma diminuição temporária dos níveis séricos de cortisol, que condiciona um aumento da secreção de ACTH e consequentemente dos níveis de cortisol. A produção de CBG está diminuída nas situações de síndrome nefrótica, cirrose hepática, hipotiroidismo, entre outros<sup>6</sup>.

Cerca de 96% do cortisol circulante encontra-se ligado à CBG, enquanto cerca de 4% circula livre no plasma, sendo a fracção de hormona ligada inactiva e a livre fisiologicamente activa<sup>6</sup>.

A concentração matinal normal de cortisol é de 5-20  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . Como o cortisol se liga mais às proteínas transportadoras, que a corticosterona, é de esperar que a sua semi-vida em circulação seja superior à desta: 60 a 90 minutos versus 50 minutos<sup>6</sup>.

Os glicocorticóides são metabolizados no fígado por conjugação com o ácido glucurónico ou pela adição de grupos sulfato, tornando-se hidrossolúveis e posteriormente excretados na urina e nas fezes<sup>6</sup>.

A secreção de glicocorticóides ocorre em resposta à libertação de ACTH pela adenohipófise. A ACTH é um péptido com 39 aminoácidos e com uma semi-vida de aproximadamente 10 minutos, libertado em resposta ao CRF secretado pelo hipotálamo<sup>6</sup>.

O controlo da secreção de ACTH e CRF ocorre por três mecanismos: secreção episódica e ritmo diurno de ACTH, em resposta ao stress e por retroacção negativa dos níveis de cortisol<sup>6</sup>.

A secreção circadiana de ACTH faz-se de forma pulsátil, com maior intensidade de manhã e menor durante a noite. O nível sérico de cortisol é máximo entre as 6 e as 8 horas da manhã, ainda durante o sono antes de despertar<sup>6</sup>.

O ritmo diurno de secreção de ACTH mantém-se nos indivíduos com insuficiência supra-renal que se encontram sob terapêutica de substituição, não se verificando contudo, nos indivíduos com síndrome de Cushing e sendo exagerado nos pós-adrenalectomia<sup>6</sup>.

O ritmo diurno de secreção de ACTH pode variar com os seguintes factores: padrão de sono, padrão de exposição à luz/escuro, alimentação, stress, trauma, fome, ansiedade, depressão, doenças neurológicas, doenças hepáticas, insuficiência renal crónica, alcoolismo, fármacos anti-serotoninérgicos, entre outros<sup>6</sup>.

Através de um mecanismo de retroacção negativa, níveis elevados de cortisol, condicionam uma diminuição de ACTH e também de CRF, conduzindo a uma diminuição da secreção de cortisol pelas glândulas supra-renais<sup>6</sup>.

Tratamentos prolongados com corticosteróides também inibem a secreção de ACTH, sendo esta inibição proporcional à potência do fármaco utilizado. Quando o tratamento termina, a glândula supra-renal encontra-se atrofica e a hipófise pode demorar meses a secretar níveis adequados de ACTH. Caso não seja feita uma redução gradual do fármaco, o paciente fica em risco de uma insuficiência supra-renal aguda<sup>6</sup>.

## 2. MINERALOCORTICÓIDES

A principal função dos mineralocorticóides é regular a excreção de sódio de forma a manter um volume vascular adequado<sup>6</sup>.

Esta tarefa é realizada conjuntamente com outros sistemas reguladores, que controlam a filtração e reabsorção tubular renal e que regulam a osmolaridade plasmática<sup>6</sup>.

A aldosterona é o principal mineralocorticoide secretado pela glândula supra-renal. A desoxicorticosterona e a corticosterona também têm actividade mineralocorticoide<sup>6</sup>.

A aldosterona tem um padrão de secreção fisiológico típico; diminuindo ao início da noite e aumentando numa fase mais avançada da noite, provavelmente devido a uma variação na actividade da renina plasmática.

A aldosterona liga-se às proteínas plasmáticas (albumina e CBG) em menor extensão que os glicocorticóides. Por dia libertam-se cerca de 15 mg de aldosterona, sendo a sua concentração plasmática total de 0,006 µg/dl e a fracção livre de 30 – 40%.<sup>6</sup> A semi-vida da aldosterona é de 20-30 minutos, sendo metabolizada no fígado e excretada na urina, aproximadamente 1% na forma livre<sup>6</sup>.

A sua secreção é regulada pelo sistema renina-angiotensina, pela concentração sérica de sódio e potássio (aumento de potássio e/ou diminuição de sódio) e em menor grau pela ACTH<sup>6</sup>.

Os estímulos fisiológicos para que o sistema renina-angiotensina aumente a secreção de aldosterona são: diminuição da perfusão renal, diminuição do volume extracelular, restrição dietética de sódio e diminuição da pressão vascular arterial (hemorragia e hipotensão ortostática)<sup>6</sup>.

A secreção de aldosterona também pode aumentar em situações patológicas designadas por hiperaldosteronismo secundário, tais como: insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica e cirrose hepática<sup>6</sup>.

O mecanismo de acção da aldosterona é complexo e não é completamente conhecido. A aldosterona liga-se ao receptor citosólico dos mineralocorticóides, que migra para o núcleo, permitindo a transcrição de determinadas sequências de DNA que são expressas em proteínas de membrana, cuja

função é promover a reabsorção de sódio e a excreção de potássio<sup>6</sup>.

Os tecidos que expressam receptores mineralocorticóides são: rins, cólon, glândulas salivares e fígado (em alguma extensão)<sup>7</sup>.

### 3. ANDROGÉNIOS

Os androgénios adrenais representam mais de 50% dos androgénios circulantes em mulheres pré menopausicas. Em homens esta contribuição é menor devido à produção testicular de androgénios. Os principais androgénios secretados pelo cortex supra-renal são a androstenediona, a dehidroepiandrosterona (DHEA), o sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) e a testosterona<sup>6</sup>.

Por dia são produzidos em média, no cortex supra-renal, 4 a 14 mg de DHEA e 20 a 25 mg de DHEAS<sup>7</sup>.

Existe no organismo humano uma contínua interconversão entre DHEA e DHEAS, mediada pela enzima DHEA sulfotransferase<sup>7</sup>. Os níveis séricos de DHEA e de DHEAS estão inversamente relacionados com a idade. O nível máximo verifica-se pelos trinta anos de vida, que desce para valores próximos dos 20% pelos setenta anos de idade<sup>7</sup>.

Em geral a secreção dos androgénios acompanha a secreção de cortisol, sendo a ACTH o principal factor regulador da sua produção. São libertados na forma livre e circulam ligados, através de ligações fracas, predominantemente à albumina<sup>6</sup>.

Existem, contudo factores, desconhecidos, que alteram a semi-vida e a variação destas hormonas em situações de doença<sup>7</sup>.

São metabolizados quer por degradação, quer por conversão periférica em androgénios mais potentes como a testosterona e a dehidrotestosterona<sup>6</sup>.

No homem são responsáveis por 30 a 50% dos androgénios circulantes, verificando-se valor relativo mais elevado na mulher<sup>7</sup>.

A DHEA tem efeitos masculinizantes e anabólicos, contudo a sua potência é cerca de um quinto da potência dos esteróides tes-

ticulares. Em condições fisiológicas normais, o seu efeito é escasso. Na mulher, os esteróides de origem supra-renal (e ovárico) têm efeito na libido e na actividade sexual<sup>6</sup>.

A produção excessiva de androgénios tem efeito reduzido em homens adultos, sendo causa de hirsutismo em mulheres. Pode originar puberdade precoce em crianças do sexo masculino e masculinização de crianças do sexo feminino pré-púberes<sup>6</sup>.

As glândulas supra-renais desempenham um papel fulcral na adaptação do ser humano ao stress, na regulação do metabolismo energético na manutenção do equilíbrio hidro-electrolítico, na função sexual, entre outros.

A correlação anátomo-clínica das diferentes situações semiológicas e imagiológicas é possível graças ao conhecimento da sua estrutura. O estabelecimento de relações com outros órgãos de locais e funções distintas só existe tendo em conta a sua embriologia, isto é, baseia-se numa origem embrionária comum.

Para finalizar, o conhecimento dos processos subjacentes à produção, secreção, transporte e mecanismo de acção das diferentes hormonas reveste-se de importância fundamental na estruturação do raciocínio clínico.

## BIBLIOGRAFIA

1. Moore et al, ANATOMIA orientada para a clínica, GUANABARA KOGAN, 4ª Edição, 2001.
2. Young et al, HISTOLOGIA Funcional, GUANABARA KOOGAN, 4ª Edição, 2001.
3. Range et al, FARMACOLOGIA, CHURCHILL LIVINGSTONE, Tradução da 5ª Edição, 2004.
4. Vander et al, HUMAN PHYSIOLOGY, MCGRAW-HILL, 9ª Edition, 2004.
5. Monteiro, Apointamentos de Embriologia Humana, ICBAS, 2005.
6. McPhee et al, Pathophysiology of Disease, LANGE, 5ª Edition, 2006.
7. Lovas et al, Replacement therapy for Addison's disease: recent developments, Expert Opin Invest Drug, 2008.

### SIGLAS

ACTH – Adrenocorticotrophic Hormone
CRF – Corticotropin Releasing Factor
ADH – Antidiuretic Hormone
SNC – Sistema Nervoso Central
DNA – Desoxyribonucleic Acid
CBG – Corticosteroid-binding globulin
DHEA – Dehidroepiandrostenediona
DHEAS – Sulfato de Dehidroepiandrostenediona