



Congresso Brasileiro de Análises Clínicas *Natal-RN*

De 16 a 19 de Junho de 2024 - Centro de Convenções

**Tema: Cortisol basal e pós teste
de estímulo: utilidade clínica,
interferentes e interpretações**

**Palestrante: Fabiane Gomes de
Moraes Rego, PhD**



Declaração de Conflito de Interesses

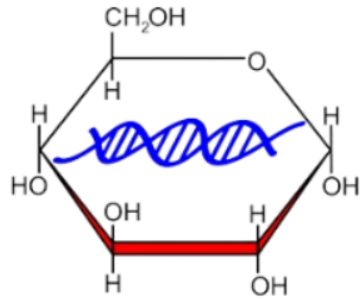
A palestrante declara que não tem conflito de interesses associados à apresentação no CBAC-2024

Disclosure

The speaker declares that she has no conflict of interest associated with the presentation at CBAC-2024

Fabiane Gomes de Moraes Rego, PhD

Os slides desta apresentação estarão disponíveis por 60 dias na página do Grupo de Pesquisa em Doenças Metabólicas (GPDM) da Universidade Federal do Paraná, vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (UFPR)



Área de Concentração Contato Notícias Pesquisadores

Projetos

COVID

d-GDM Publicações

Diagnóstico

<https://cpdm.ufpr.br/>

Grupo de Pesquisa em Doenças Metabólicas

Buscar no portal...



Área de Concentração

Contato

Notícias

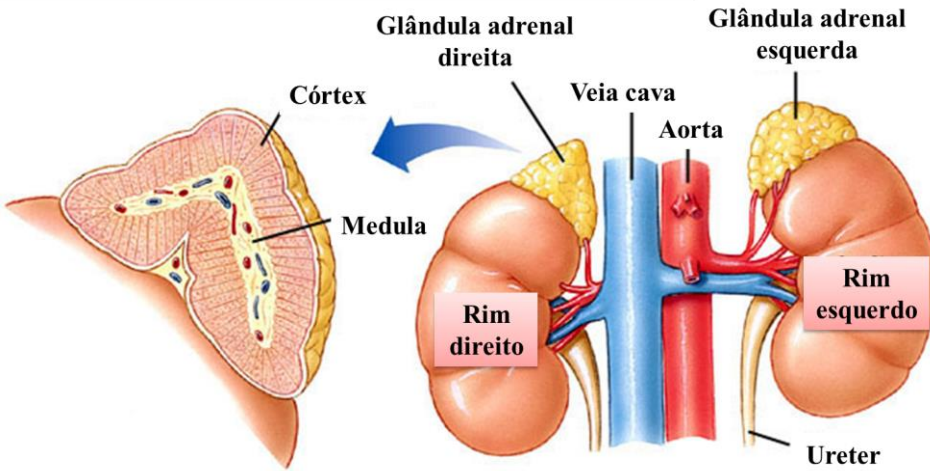
Pesquisadores

Projetos



Publicações

Glândula adrenal



3 classes de esteróides:

- Glicocorticóides
- Mineralocorticóides
- Androgênios adrenais:
- Desidroepiandrosterona (DHEA)
- Androstenediona



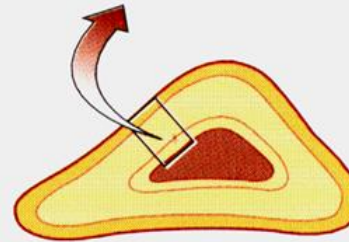
Zona glomerulosa
• aldosterona

Zona fasciculada
• cortisol

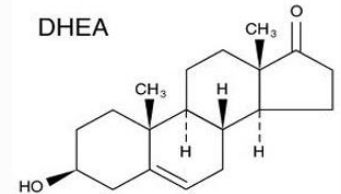
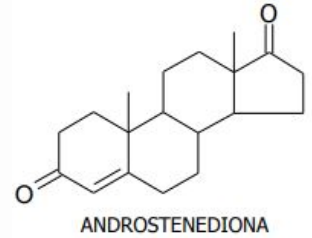
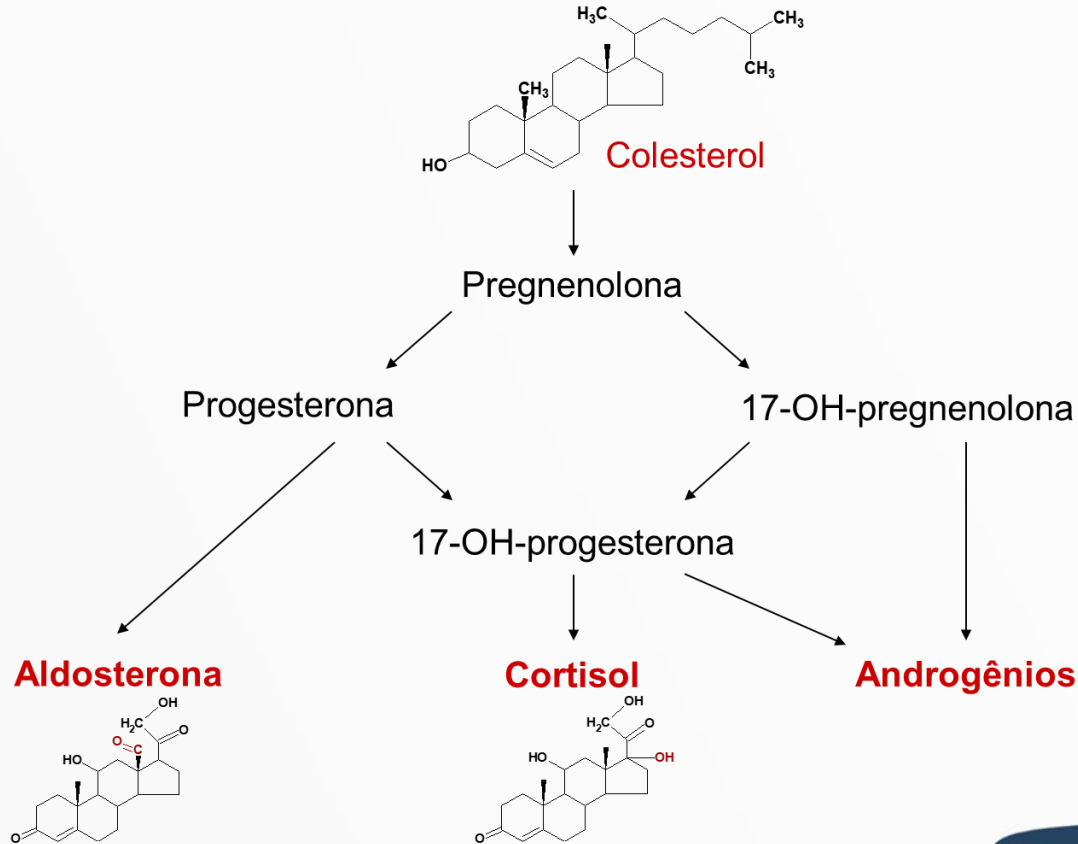
Zona reticular
• androgênios adrenais

Medula
• adrenalina

Córtex adrenal



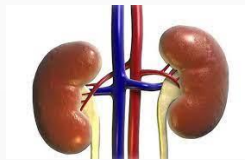
Hormônios da córtex adrenal: Biossíntese



Função dos hormônios adrenocorticais

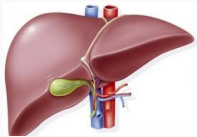
Sistema renina-angiotensina

Rim



Renina

Fígado



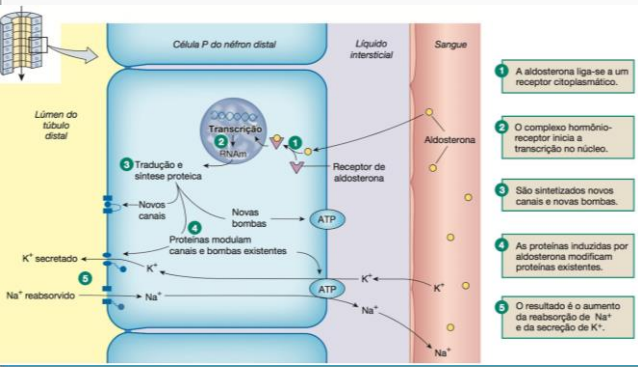
Angiotensinogênio

Angiotensina I

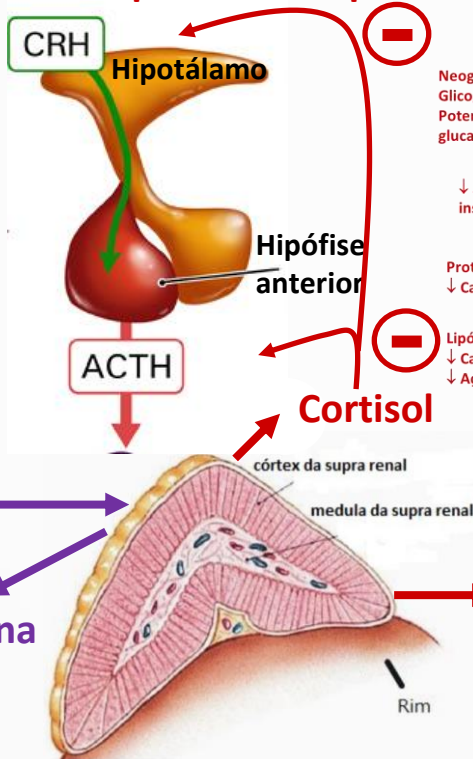
ECA

Angiotensina II

Pulmão



Eixo Hipotálamo-hipófise-córtex adrenal



Neoglicogênese,
Glicogênese,
Potencialização efeitos do
glucagon e epinefrina



Regulação reatividade ao estresse
Apetite, ciclo sono-vigília
memória, produção serotonina

↓ Secreção
insulina



↑ Reatividade vascular
a agentes vasoativos

Proteólise,
↓ Captação glicose



Cortisol

Reabsorção Na⁺,
secreção K⁺

Lipólise,
↓ Captação glicose,
↓ Ação leptina

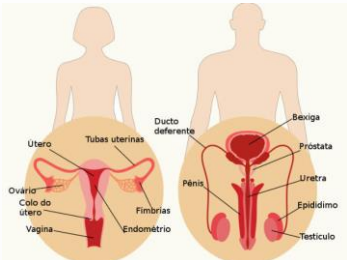


Reabsorção
óssea

Ações anti-inflamatórias
e imunossupressoras

Aldosterona

**Andrógenos
DHEA
DHEAS
Androstenediona**



Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical

ACTH: efeitos

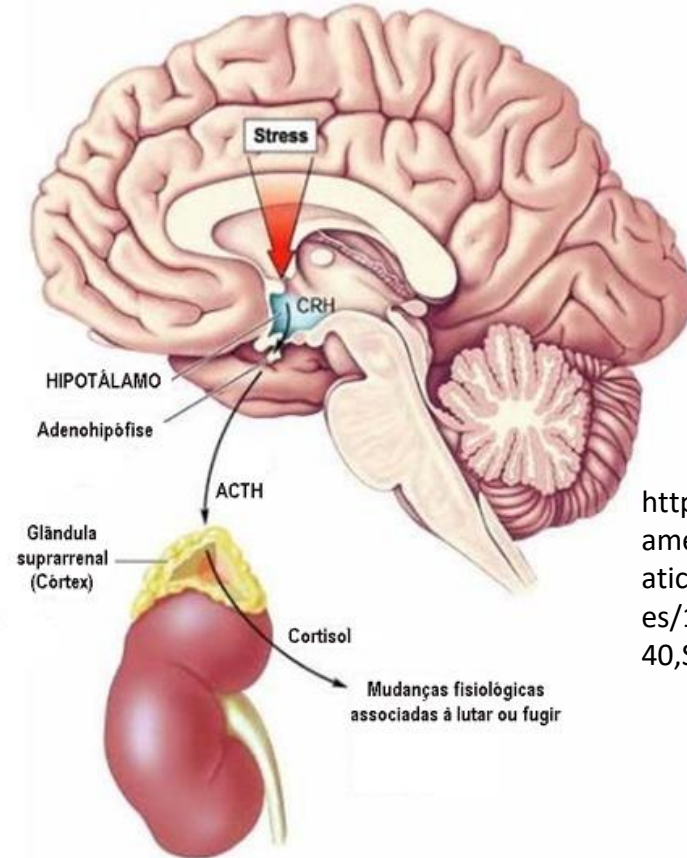
- tróficos
- esteroidogênese

(↑ síntese de enzimas esteroidogênicas)

Deficiência de ACTH resulta em atrofia das zonas fasciculadas e reticulares



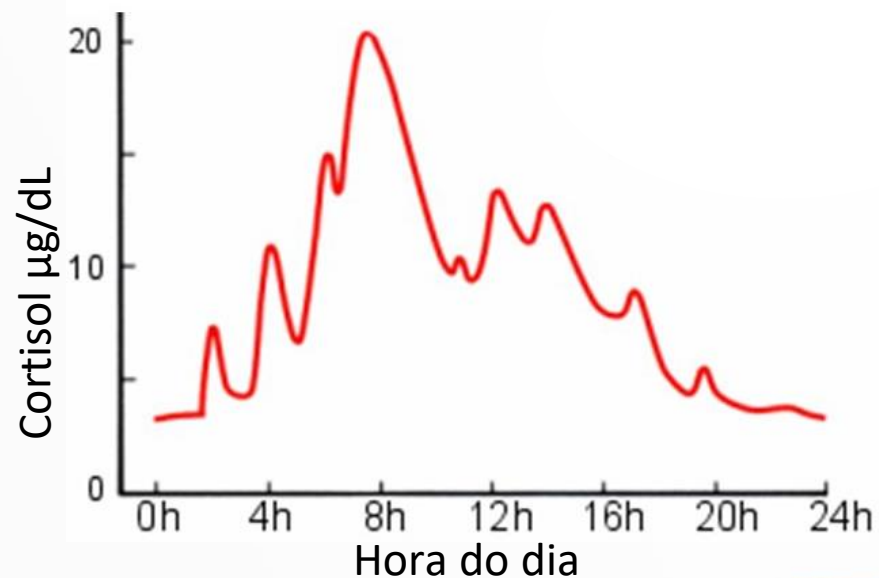
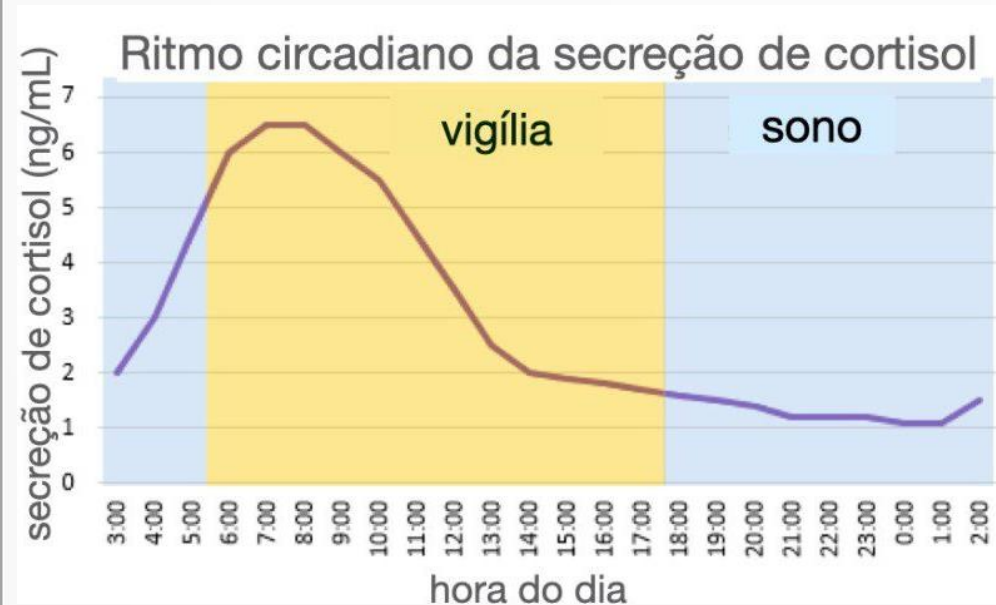
- **Atrofia da córtex adrenal;**
- **Redução da síntese de cortisol;** e
- **↑ concentrações plasmáticas de ACTH**



http://www.ibb.unesp.br/departamentos/Fisiologia/material_didatico/Neurobiologia_medica/Slides/15_sna_hipotalamo.ppt#348,40,Slide 40

```
graph TD
    POMC[Proopiomelanocortin (POMC; 241 aa)] --> ProACTH[Pro-ACTH (151 aa)]
    POMC --> Lipotropin[beta-Lipotropin (90 aa)]
    ProACTH --> NPOMC[N-terminal POMC (N-POMC)]
    ProACTH --> ACTH[ACTH (39 aa)]
    Lipotropin --> GammaLipotropin[gamma-Lipotropin]
    Lipotropin --> Endorphin[beta-Endorphin]
    NPOMC --> ProGammaMSH[Pro-gamma-MSH]
    NPOMC --> JoiningPeptide[Joining peptide]
    ACTH --> ACTH117[ACTH (1-17)]
    ACTH --> CLIP[CLIP]
    GammaLipotropin --> BetaMSH[beta-MSH]
    ACTH117 --> AlphaMSH[alpha-MSH]
    AlphaMSH --> CPE((CPE))
    AlphaMSH --> PAM((PAM))
    AlphaMSH --> NAT((N-AT))
```


Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Cortisol



Causas de insuficiência adrenal

Primária

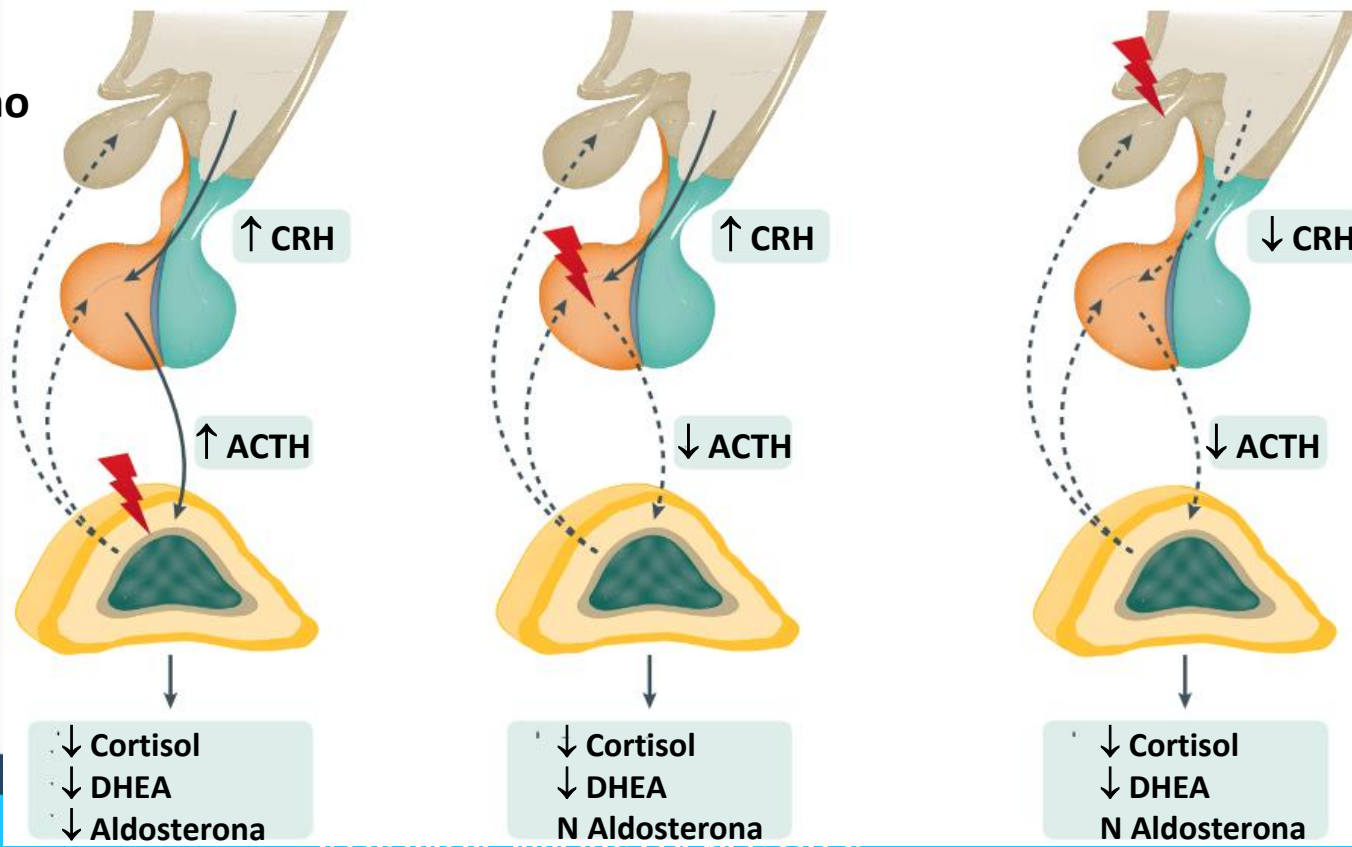
Secundária

Terciária

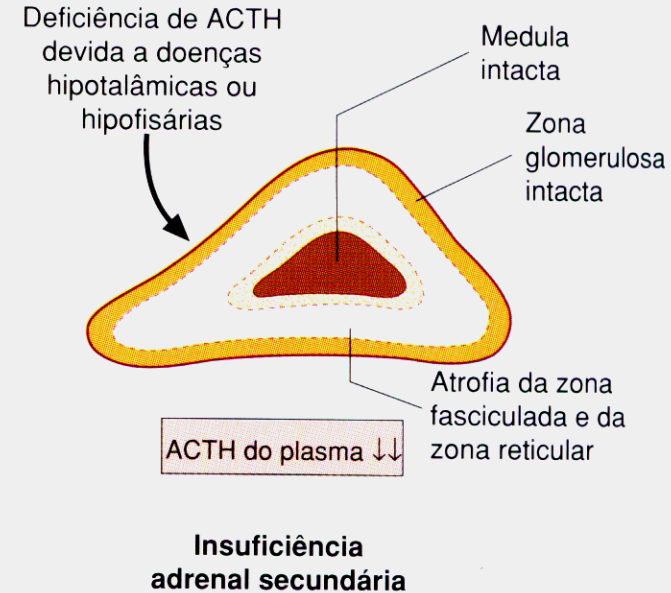
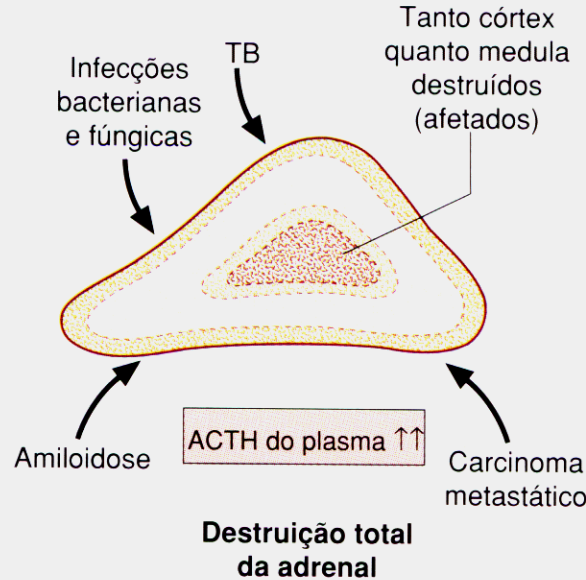
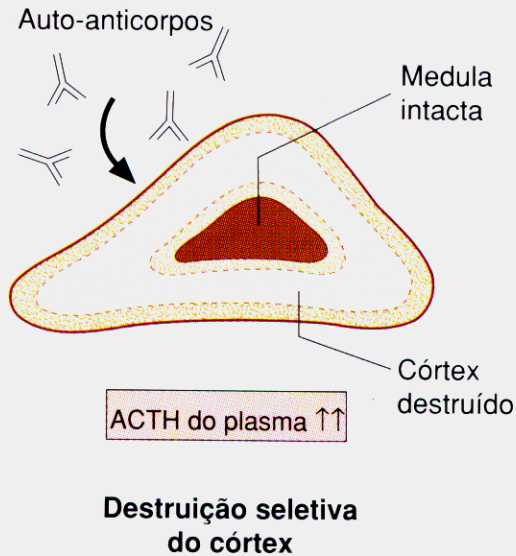
Hipotálamo

Hipófise

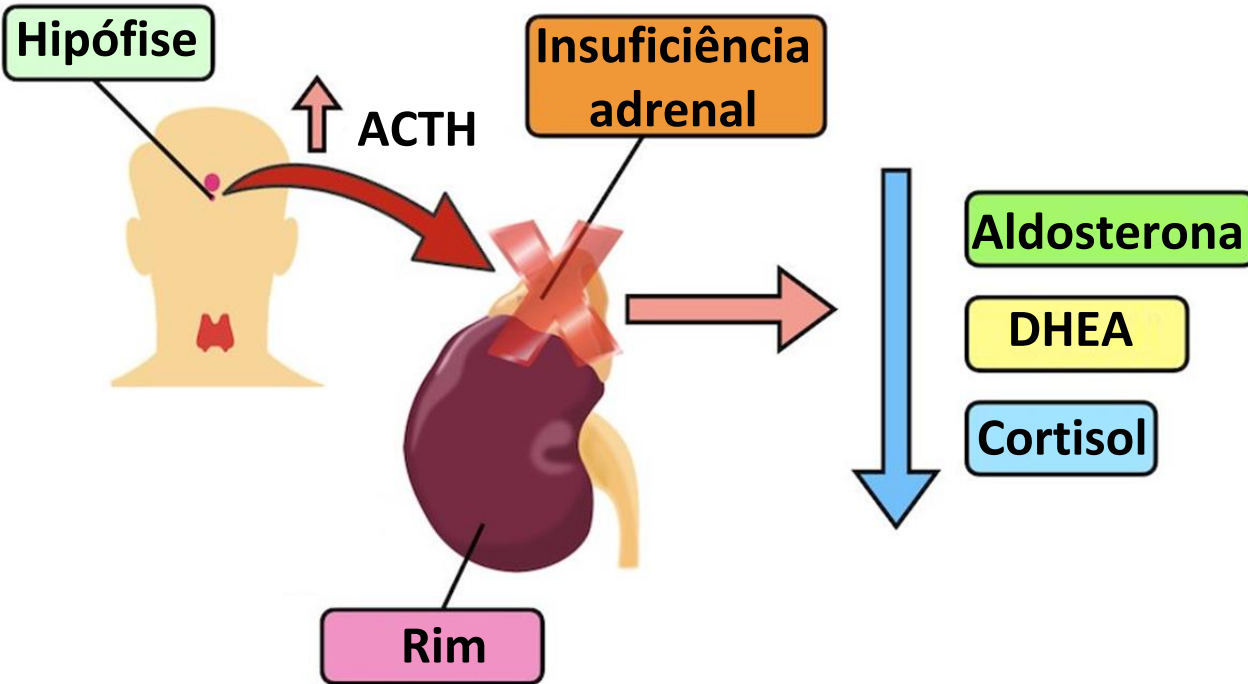
Adrenal



Causas de insuficiência adrenal



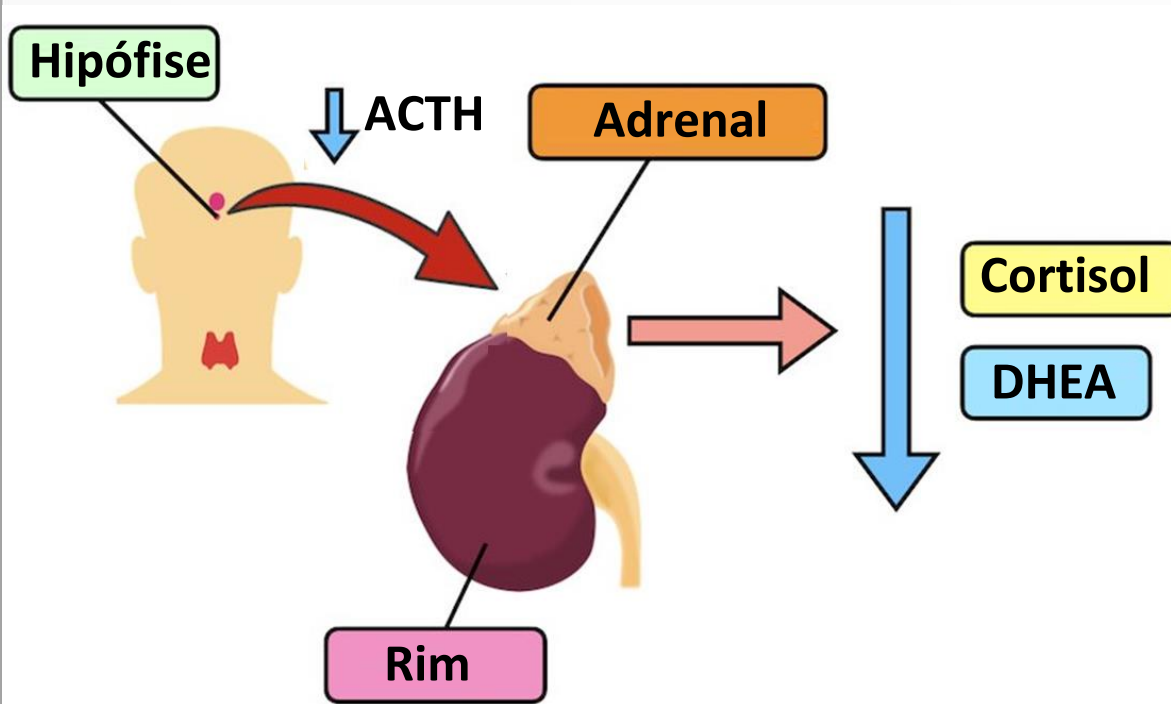
Insuficiência adrenal primária



Causas

- Autoimune
 - Adrenalite autoimune
 - Síndrome poliglandular
- Infecção
 - TB, HIV, CMV
 - Waterhouse-Friderichsen (*Neisseria meningitidis*)
- Doença metastática
- Droga induzida
 - Cetoconazol

Insuficiência adrenal secundária



Causas

- **Doença hipofisária**
 - Tumor
 - Infecção (tuberculose)
 - Autoimune
 - Trauma
- **Uso corticoide exógeno**
 - Atuam como cortisol
 - Suprimem CRH e ACTH
 - Atrofia da adrenal
 - Adrenais podem não mais sintetizar cortisol quando descontinuado uso dos corticoides

Insuficiência adrenal: primária vs secundária

Insuficiência adrenal primária	Insuficiência adrenal secundária
ACTH elevado, cortisol baixo	ACTH baixo, cortisol baixo
K⁺ elevado, Na⁺ baixo	K⁺ e Na⁺ normais
Reposição de cortisol e aldosterona	Reposição apenas de cortisol
Hiperpigmentação	Ausência de hiperpigmentação

Sintomas mais comuns da insuficiência Adrenal

Devido à falta de cortisol:		
✓	Fadiga severa, falta energia ou vigor, fraqueza;	95-100%
✓	Perda apetite e peso (criança falha crescimento);	75-95%
✓	Anorexia progredindo para náusea, vomito e diarreia;	20%
✓	Dor estomago, músculos e/ou juntas;	34%
✓	Hipoglicemia.	
Devido à falta de aldosterona:		
✓	Pressão baixa, tontura, apagões, desmaios;	75-85%
✓	Avidez por sal;	
✓	Taquicardia.	
Causada pelo excesso do ACTH:		
✓	Hiperpigmentação (principalmente ao redor dobras cutâneas, articulações (cotovelos, joelhos, nós dos dedos), lábios e mucosas.	90%

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical

- Testes basais:
 - Peptídeos hipofisários
 - Corticoides adrenais
- Testes dinâmicos: Ajudam a defenir anormalidades que não são refletidas na secreção basal dos hormônio
 - Estímulo $\Rightarrow$ Para verificar reserva hormonal
 - Hormônio trópico
 - Agente que suprima a retroalimentação ou ocupe os receptores do órgão alvo
 - Supressão $\Rightarrow$ Para desordens hipersecretoras

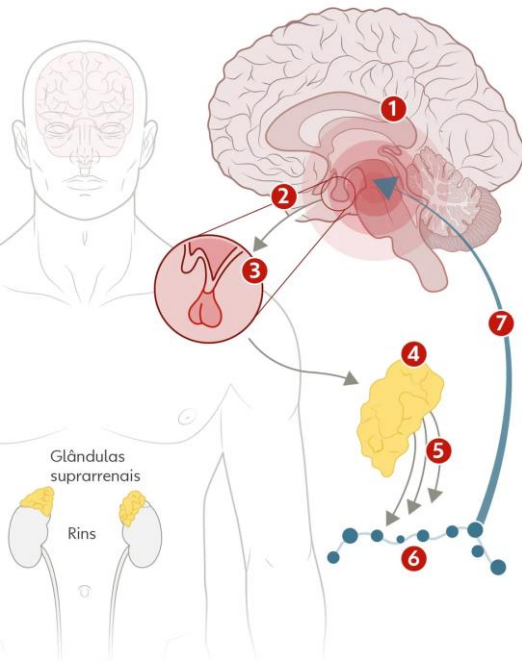
Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: corticosteroide

- Secreção episódica e variação circadiana limitam a acurácia do diagnóstico clínico das concentrações plasmáticas basais do cortisol;
- Concentrações plasmáticas maiores pela manhã: 5 – 25 $\mu\text{g/dL}$ entre 04:00 e 12:00. Fim da tarde < 5 $\mu\text{g/dL}$ entre 22:00 e 02:00;
- Cortisol plasmático com ACTH plasmático melhora a acurácia do diagnóstico dos valores basais;
- Cortisol livre na urina de 24 horas é uma medida integrada do cortisol livre plasmático e elimina a influência circadiana da secreção de cortisol → considerado o melhor teste de triagem para hiperadrenocorticismos.
- Coleta: 7:00 – 09:00.

Como o corpo reage ao estresse

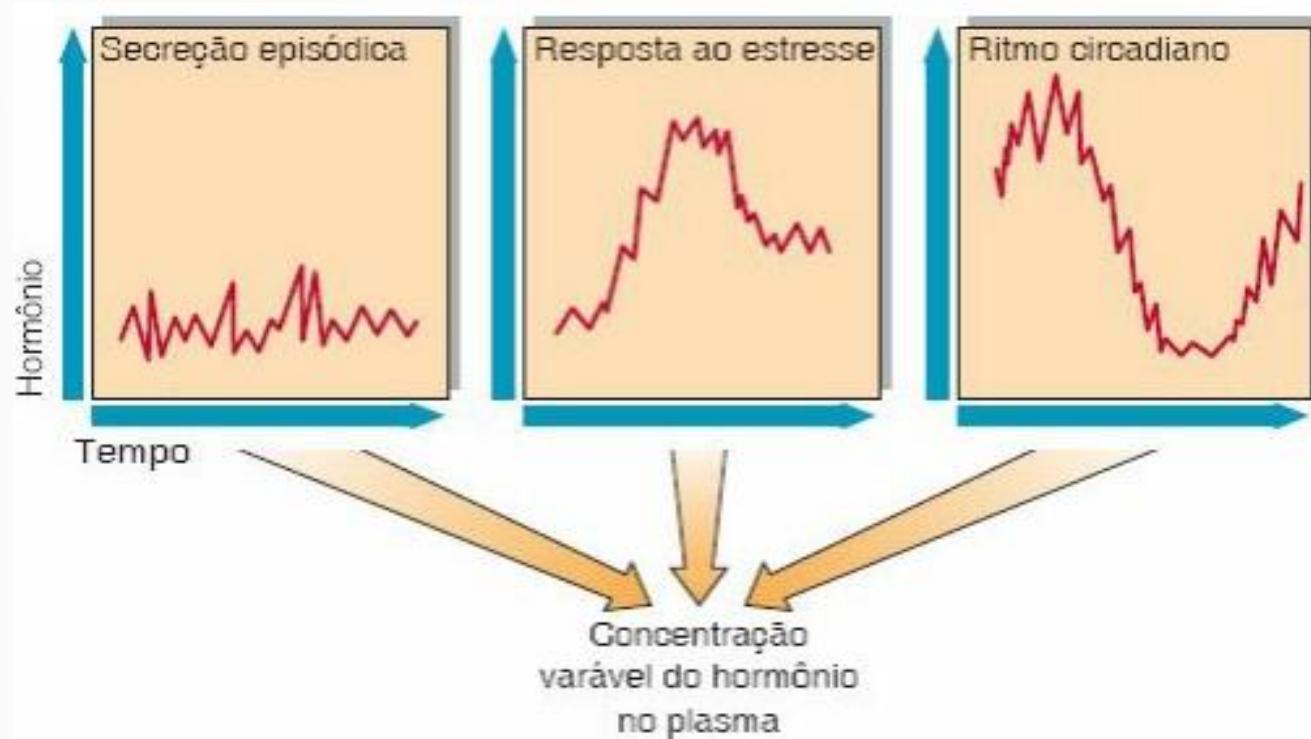
Cortisol e outros hormônios são ativados em momentos de tensão

- 1 **Hipotálamo** recebe o alerta de estresse
- 2 Hormônio **CRH** é ativado e estimula reação
- 3 **CRH** atinge a **hipófise**, que libera outro hormônio, o **ACTH**



- 4 **ACTH** ativa as glândulas suprarrenais
- 5 **Cortisol** é liberado no sangue
- 6 Reação de '**luta ou fuga**'
- 7 **Hipotálamo** define a resposta ao estresse

Biorritmo: Cortisol



Bioquímica clínica / allan ... [et al.] ; tradução Márcio Luis Acencio ... [et al.], - 5. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

<https://g1.globo.com/saude/noticia/2023/04/15/cortisol-vira-vilao-nas-queixas-de-cansaco-e-insonia-mas-o-hormonio-nao-e-o-culpado-entenda-como-age.ghtml>

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Cortisol

Deficiência de cortisol: $<5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L) manhã ou
sob estresse qualquer hora do dia

**Exclusão de deficiência
de glicocorticoide:** $>18-20 \mu\text{g/dL}$ ($>500-550 \text{ nmol/L}$)
qualquer hora do dia

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Testes de estímulo

**- Úteis na documentação de hiposecreção dos hormônios
adrenocorticais**

1. Teste de estímulo de ACTH ou teste da cosintropina:

Resposta normal: pico de 18–20 mg/dL (500–550 nmol/L) ou maior

Resposta prejudicada:

- Deficiência crônica de ACTH (disfunção hipofisária ou tratamento com glicocorticoides exógenos);**
- Destruição primária da córtex adrenal (Doença de Addison);**
- Teste em momentos de estresse.**

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Testes de estímulo

2. Teste de estímulo de ACTH ou teste da cosintropina múltiplas doses

8 horas, 2 dias, ou mesmo 3 a 5 dias

Resposta normal: pico de 18–20 mg/dL (500–550 nmol/L) ou maior

Resposta prejudicada:

- Deficiência crônica de ACTH (disfunção hipofisária ou tratamento com glicocorticoides exógenos) $\Rightarrow$ crônica deficiência na estimulação de ACTH resulta em atrofia da córtex adrenal.**

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Testes de estímulo

3. Teste de estímulo com CRH (ovino recombinante)

- **Teste seletivo e direto da função hipofisária**
- **Normalmente estimula secreção de ACTH dentro de 60-180' →**
Pico de ACTH em 30': 80 ± 7 pg/mL [$18 \pm 1,5$ pmol/L] às 09:30
Pico de cortisol em 60': 13 ± 1 mg/dL [359 ± 28 nmol/L] às 10:30
- **Usos diagnósticos:**
 - ✓ **Diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing endógeno;**
 - ✓ **Distinção da deficiência de ACTH 2° de 3°.**

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Testes de estímulo

4. Teste de estímulo de hipoglicemia induzido por insulina

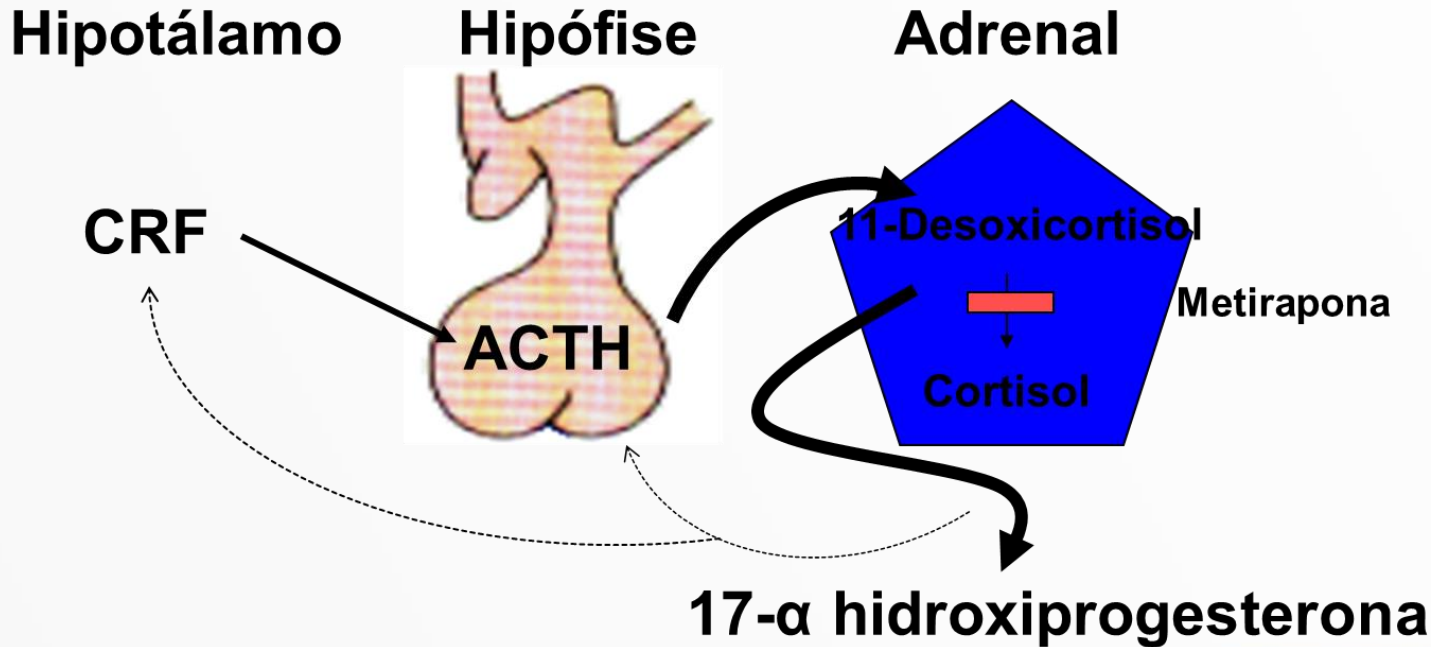
- Estimula liberação de CRH por hipoglicemia;
- Dosar as concentrações de ACTH e cortisol;
- Envolve riscos e deveria ser apenas realizado com médico experiente no atendimento;
- Considerado método de referência.

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Testes de estímulo

5. Teste de estímulo com administração de metirapona

- Inibidor da enzima 11 β hidroxilase: 11-desoxicortisol $\rightarrow$ cortisol
 $\downarrow$ [cortisol]
- Estimula liberação de ACTH
- Acúmulo de precursores esteroidais adrenais (11-desoxicortisol $\uparrow$ 40 – 80X dentro de 3 hs) $\rightarrow$ falta de aumento sugere falência adrenal 1°

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Testes de estímulo



O diagnóstico clínico de insuficiência adrenal inclui três etapas

1. Demonstrando uma secreção inadequadamente baixa de cortisol;
2. Avaliação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HPA);
3. Confirmação/exclusão do distúrbio primário.

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical

RIFAI, N.; HORVATH, A.R. and WITTWEK, C.T. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th Edition. Elsevier: 2023.

**Suspeita clínica Addison
(cortisol pós-estresse ou cortisol manhã)**

**Crise addisiniana +
Cortisol $< 5 \mu\text{g/dL}$ +
 $\downarrow \text{Na}^+$, $\uparrow \text{K}^+$, acidose**

**Cortisol
 $< 5 \mu\text{g/dL}$
(Anormal)**

**Cortisol
 $5 - < 18-20 \mu\text{g/dL}$
(Indeterminado)**

**Cortisol
 $\geq 18-20 \mu\text{g/dL}$
(Normal)**

1 h Teste de estímulo cosintropina

Alta

Baixa

**Cortisol $< 18-20 \mu\text{g/dL}$
ou $\Delta < 7-10 \mu\text{g/dL}$**

**Cortisol $\geq 18-20 \mu\text{g/dL}$
ou $\Delta \geq 7-10 \mu\text{g/dL}$**

**Exclusão
deficiência cortisol**

Teste de estímulo múltiplas doses cosintropina

**Cortisol $\geq 18-20 \mu\text{g/dL}$ ou $\Delta \geq 7-10 \mu\text{g/dL}$
ACTH N ou $\downarrow$**

**Doença de
Addison**

**Cortisol $< 18-20 \mu\text{g/dL}$ ou $\Delta < 7-10 \mu\text{g/dL}$
ACTH aumentado**

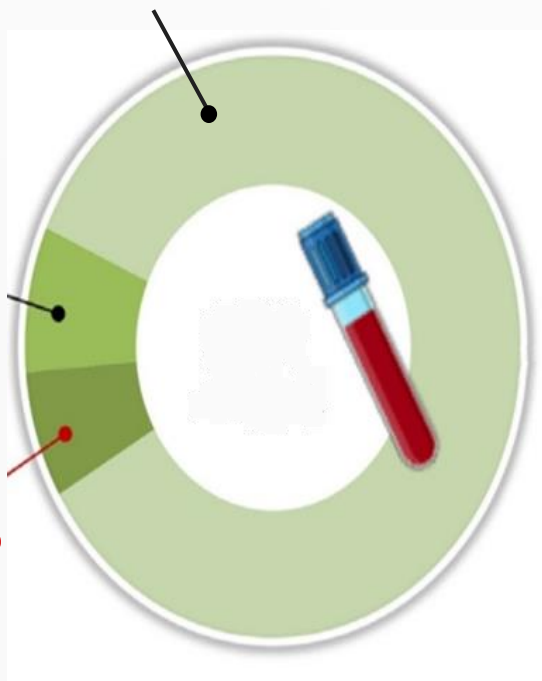
**Deficiência de glicocorticoide central
(Deficiência ACTH)**

Distribuição do cortisol no sangue

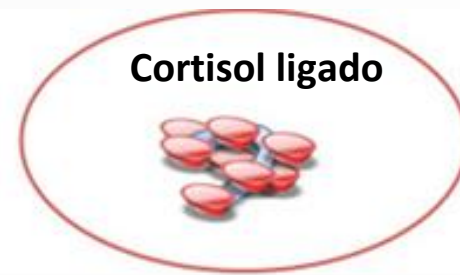
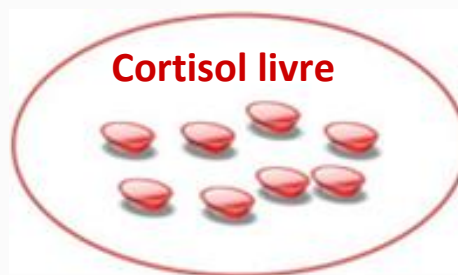
Cortisol ligado
a CBG 80-90%

Cortisol
ligado
albumina
10-15%

Cortisol
livre 3-5%

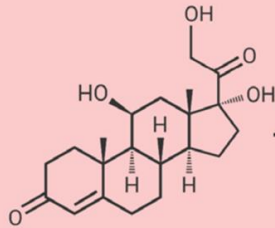


Cortisol livre + cortisol ligado = cortisol total



Frações do cortisol e amostras

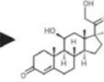
Circulação



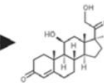
Cortisol livre (5%)



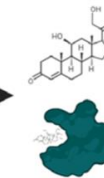
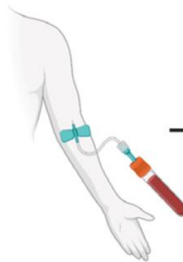
Cortisol ligado (95%)



Cortisol livre urinário

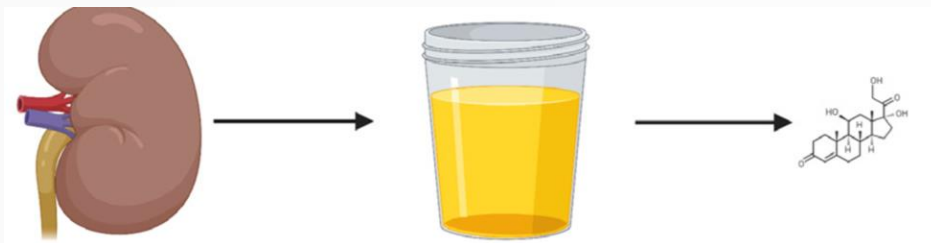


Cortisol livre salivar



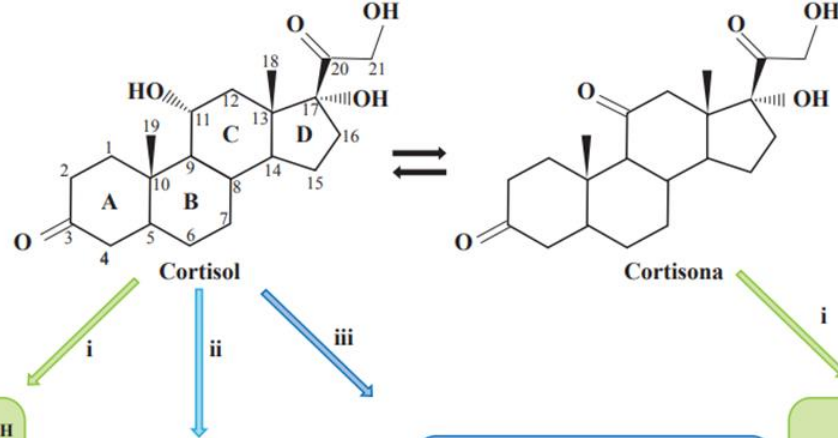
Cortisol total

Cortisol livre em amostra de urina

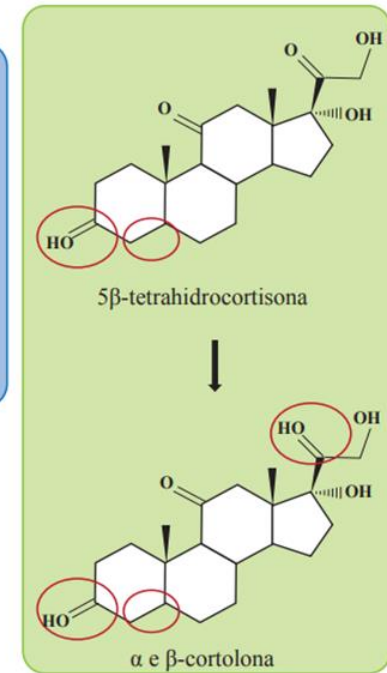
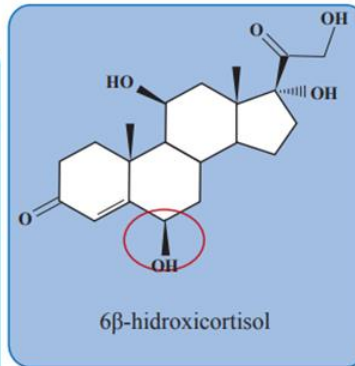
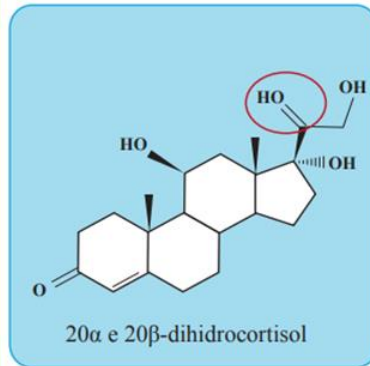
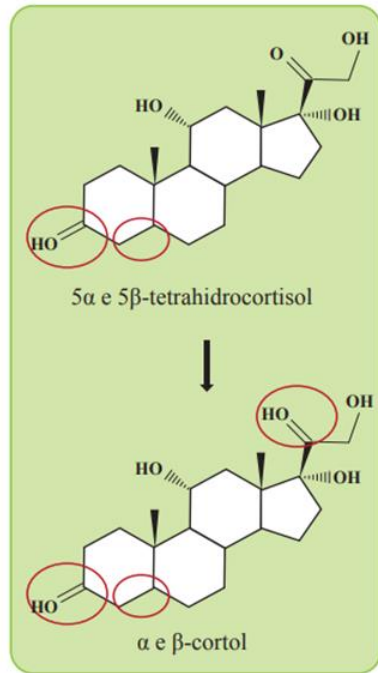


Cortisol livre urinário

- ✓ Amostra recomendada: urina de 24 horas;
- ✓ O uso da relação cortisol/creatinina na urina isolada não é endossado por órgãos especializados;
- ✓ A excreção de cortisol pode variar amplamente de um dia para outro, com variação biológica (CV intrapessoal) em média de cerca de 50%;
- ✓ As medições do cortisol urinário não são úteis no diagnóstico de insuficiência adrenal.

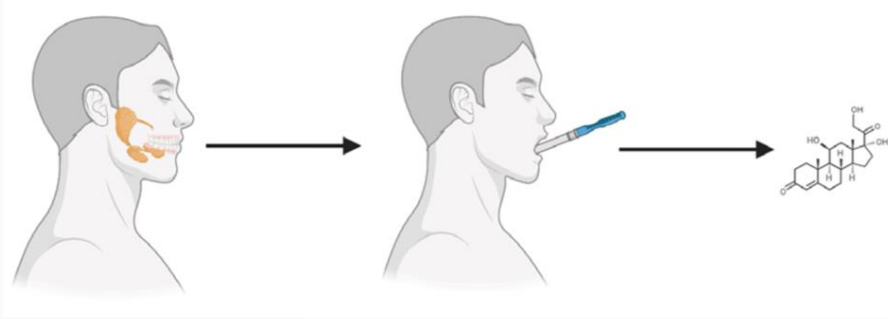


✓ Dos



ortisol

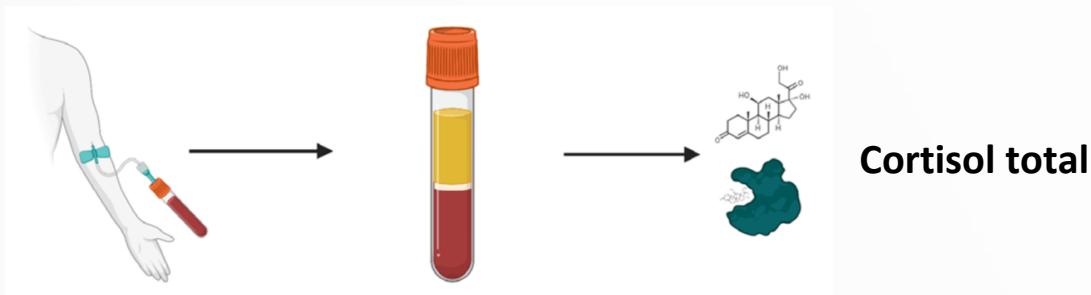
Cortisol livre em amostra de saliva



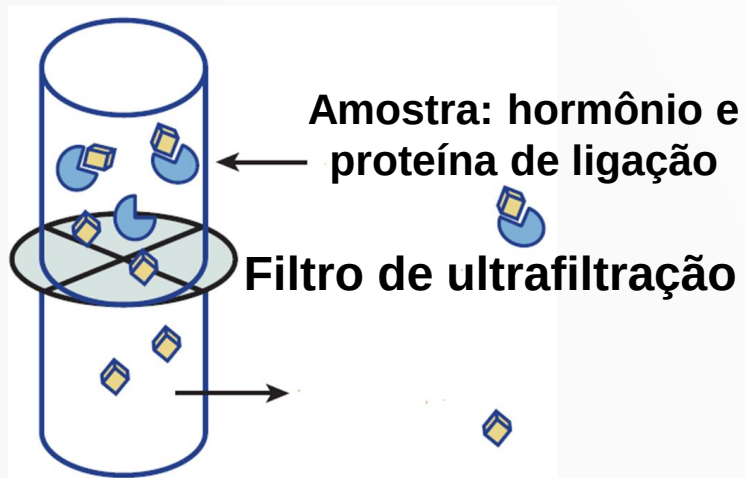
Cortisol livre salivar

- ✓ A medição do cortisol salivar noturno é um melhor índice cortisol livre à noite e faz parte do algoritmo recomendado para investigação de suspeita de síndrome de Cushing;

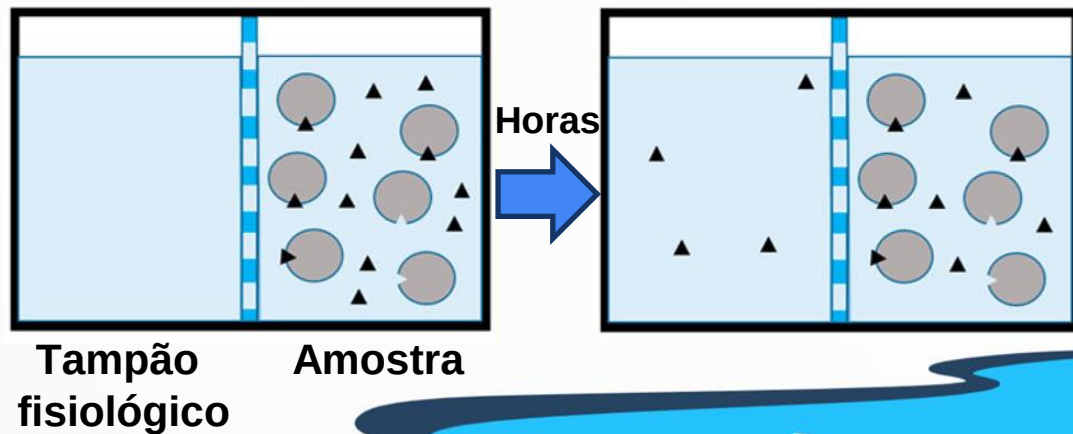
Cortisol amostra de soro ou plasma



❖ Filtração



❖ Diálise de equilíbrio



Dosagem de cortisol: reação cruzada

Especificidade do ensaio	Roche		Centaur		Immulite		DXi		Architect	
	2014	2017	2014	2017	2014	2017	2014	2017	2014	2017
Cortisol	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
Corticosterona	5,8	2,5	5,3	5,3	1,2	1,2	2,1	2,1	0,9	0,9
Cortisona	0,3	6,6	31,1	31,1	1,0	1,0	8,1	8,1	2,7	2,7

Importante:

Os fabricantes mudam constantemente seus ensaios, é preciso estar ciente destes potenciais interferentes!!!

Fludrocortisona	NT	0,2	NT	NT	!!		NT		50,0	50,0
Dexametasona	<0,1	<0,1	0,2	0,2	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1	<0,1

Drogas que causam resultados falso positivos na dosagem de cortisol

Droga	Mecanismo/Ensaio
Carbamazepina, etossuximida, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, primidona, rifampicina, rifapentina	Indução CYP 3A4, acelera metabolismo da dexametasona/Todos
Estrógenos, mitotano	↑ CBG/Plasma total
Carbamazepina	Sobreposição pico cortisol/CLU HPLC e HPLC EM/EM
Fenofibrato	Interfere pico HPLC/CLU HPLC
Glicorticóides sintéticos	Reação cruzada/IE
Carbenoxolona	Inibição da 11-HSD2/Todos em CLU e salivar
Biotina	Compete por ligação/IE marcado estreptoavidina
Inibidores da síntese de esteroides	Reação cruzada precursores cortisol/Todos, particularmente IE
Mifepristona	Bloqueio receptores, não dosar cortisol/Todos

Drogas que causam resultados falso negativo na dosagem de cortisol

Droga	Mecanismo/Ensaio
Aprepitanto, cimetidina, diltiazem, ritonavir fosaprepitanto, itraconazol, fluoxetina,	Inibição CYP 3A4, inibição do metabolismo da dexametasona/Todos
Biotina	Compete por ligação/IE sanduiche marcado estreptoavidina
Piperacilina	Supressão íon/CLU EM

Dosagem de Cortisol total e livre

Comparação de análise de cortisol IE e EM

Função	IE	EM
Cortisol livre	Sangue: Pré-fracionamento Saliva: viável	Sangue: viável Saliva: viável
Cortisol total	Viável	Impraticável
Deteção	Limitada	Excelente
Reprodutibilidade	Limitada	Excelente
Reprodutibilidade IL	Limitada	Excelente
Preparo amostra	Simples	Requer expertise
Processo analítico	Simples	Requer expertise
Automação	Boa	Excelente
Triagem multiplex	Pobre	Excelente

IE: imunoensaio

EM: espectrometria de massas

IL: Inter laboratorial

Dosagem de ACTH

- ✓ **Amostra:** Facilmente oxidado, adsorve superfícies de vidro e rapidamente degradado por proteases plasmáticas durante o congelamento e descongelamento da amostra.

Pré-analítico: Tempo → 7 às 8 h

Tubo: plástico contendo EDTA

Transporte: Imediato em gelo

Centrifugação 4°C

- ✓ **Dosagem IE:** Formas precursoras (pró-ACTH e POMC) 5X [ACTH]

Caso clínico: Jovem de 33 anos chama ambulância com fraqueza de grau tão grave que a ingesta de alimentos e medicamentos tem sido insuficiente por algum tempo.

- ✓ **Tontura postural e fadiga o prenderam ao sofá, e ele tem se deteriorado lentamente, pois as características de isolamento social, falta de preocupação e exaustão extrema se tornaram cada vez mais predominantes.**
- ✓ **Diagnóstico de hipotireoidismo há aproximadamente 10 anos. Na época já se havia detectado suor excessivo, acompanhado por uma tendência ao isolamento social, depressão moderada, hipotensão ortostática, problemas com dor de estômago e artralgia geral com cortisol matinal normal (680 nmol/L).**

- ✓ **Histórico médico adicional envolve um vasto espectro de transtornos psiquiátricos.**
- ✓ **Logo após a chegada do pessoal da ambulância o paciente fica inconsciente.**

Glicemia	89 mg/dL	(60-99 mg/dL)
Na⁺	108 mmol/L	(135-145 mmol/L)
K⁺	5,9 mmol/L	(3,5-5,1 mmol/L)

Suspeita de crise adrenal. O paciente recebe uma grande dose de hidrocortisona sem demora, juntamente com vários litros de cristaloides intravenosos e antibióticos de amplo espectro no caso de a infecção ser um fator precipitante.

Solicitação novamente cortisol pela manhã:

Cortisol	80 nmol/L	↓	(138-635 nmol/L)
ACTH	194 pmol/L	↑	(1,3-16,7 pmol/L)

Deficiência de cortisol: $<5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L) manhã ou sob estresse qualquer hora do dia

Exclusão de deficiência de glicocorticoide: $>18-20 \mu\text{g/dL}$ ($>500-550$ nmol/L) qualquer hora do dia

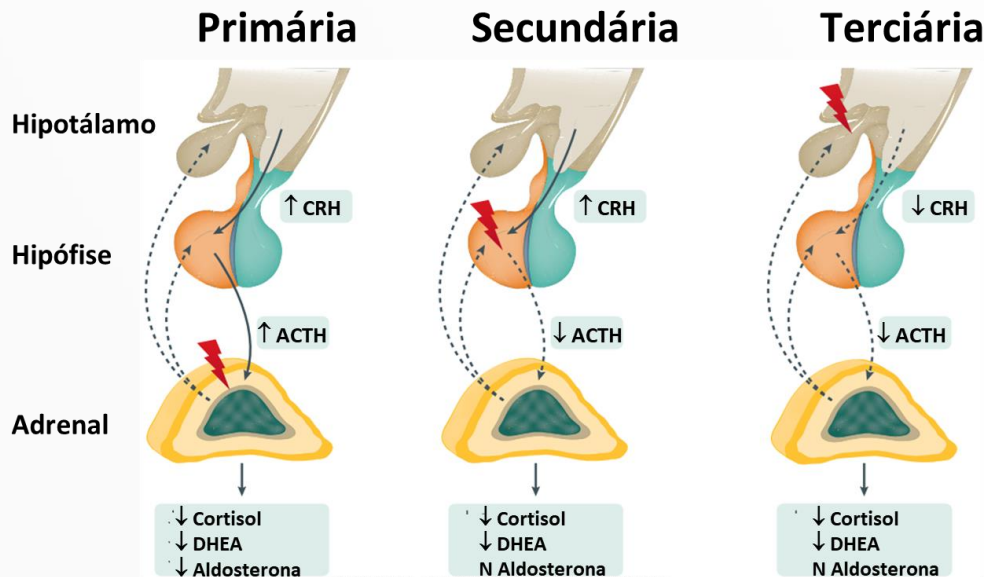
Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical

Suspeita clínica Addison
(cortisol pós-estresse ou cortisol manhã)

RIFAI, N.; HORVATH, A.R. and WITTWEK, C.T. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th Edition. Elsevier: 2023.

Crise addisoniana +
Cortisol < 5 µg/dL +
↓ Na⁺, ↑ K⁺, acidose

Doença de Addison



Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Cortisol

Deficiência de cortisol: $<5 \mu\text{g/dL}$ (138 nmol/L) manhã ou
sob estresse qualquer hora do dia

**Exclusão de deficiência
de glicocorticoide:** $>18-20 \mu\text{g/dL}$ ($>500-550 \text{ nmol/L}$)
qualquer hora do dia

Doença de Addison

A doença de Addison refere-se a distúrbios caracterizados pelo não funcionamento do córtex adrenal, levando à deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides.

Rara: afetando apenas cerca de 1 em cada 10.000 indivíduos.

Sintomas:

- ✓ Fadiga;
- ✓ Perda de peso;
- ✓ Tontura ao ficar de pé;
- ✓ Psicose;
- ✓ Diarreia.
- ✓ Fraqueza muscular;
- ✓ Hiperpigmentação;
- ✓ Hipotensão;
- ✓ Náusea/vômito e

Doença de Addison

Exames Laboratoriais:

- ✓ Hipoglicemia;
- ✓ Hiponatremia;
- ✓ Hipercalemia;
- ✓ Hipercalcemia (raramente);
- ✓ Concentrações anormais dos adrenocorticóides;
- ✓ Resposta alterada ao teste de estímulo com ACTH.

O estresse causado por infecção ou trauma pode agravar os sintomas e precipitar a crise addisoniana.

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Doenças de Addison

Síndrome Poliglandular Auto-imune Tipo I

Endócrinas

- Hipoparatiroidismo (89%)
- Doença de Addison (60%)
- Falência gonadal (45%)
- Hipotireoidismo (12%)
- Diabetes *mellitus* tipo 1 (1%)
- Hipopituitarismo (< 1%)
- Diabetes *insipidus* (< 1%)

Não-endócrinas

- Candidíase mucocutânea crônica (75%)
- Má absorção (25%)
- Alopecia (20%)
- Anemia perniciosa (16%)
- Hepatite crônica ativa - (9%)
- Vitiligo (4%)

Modificado de Orth et al, 1992.

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical: Doenças de Addison

Síndrome Poliglandular Auto-imune Tipo II

Endócrinas

- Doença de Addison (100%)
- Tireopatia auto-imune (70%)
- Doença de Graves (50%)
- Diabetes *mellitus* Tipo 1 (50%)
- Falência gonadal (5-50%)
- Diabetes *insipidus* (< 1%)

Não-endócrinas

- Vitiligo (4%)
- Anemia perniciosa (< 1%)
- Alopecia (< 1%)
- Miastenia *gravis* (<1%)
- Doença celíaca (< 1%)
- Artrite reumatóide (<1%)
- Síndrome de Sjögren (<1%)
- Púrpura trombocitopênica trombótica (<1%)

Modificado de Orth et al, 1992.

Caso clínico: Um homem caucasiano de 66 anos, fumante crônico, com histórico de hipertensão e hipercolesterolemia apresentou três episódios de síncope seguidos de breve perda de consciência nos últimos 10 dias. A pressão arterial sistólica medida após esses episódios foi de 70 mmHg. Apresentava também sintomas de mal-estar, febre baixa, tosse improdutiva e anorexia. Seus medicamentos incluíam lisinopril, atenolol e sinvastatina. A pressão arterial na apresentação era de 97/40 mmHg. O exame sistêmico era normal. Ele foi hidratado com soro fisiológico e medicamentos anti-hipertensivos foram suspensos.

Glicemia	96 mg/dL	(60-99 mg/dL)
Na⁺	128 mmol/L	(135-145 mmol/L)
K⁺	5,3 mmol/L	(3,5-5,3 mmol/L)
Creatinina	2,6 mg/dL	(0,5–1,4 mg/dL)
Cortisol	<1 µg/dL	(4-22 µg/dL)
ACTH	<2 pmol/L	(7,0-69,0 pmol/L)
Teste de estímulo cosintropina:		
Cortisol 0 mim	1 µg/dL	(4-22 µg/dL)
Cortisol 30 mim	12 µg/dL	(>20 µg/dL)
Cortisol 60 mim	20 µg/dL	(>20 µg/dL)

Cortisol
ACTH

<1 µg/dL
<2 pmol/L

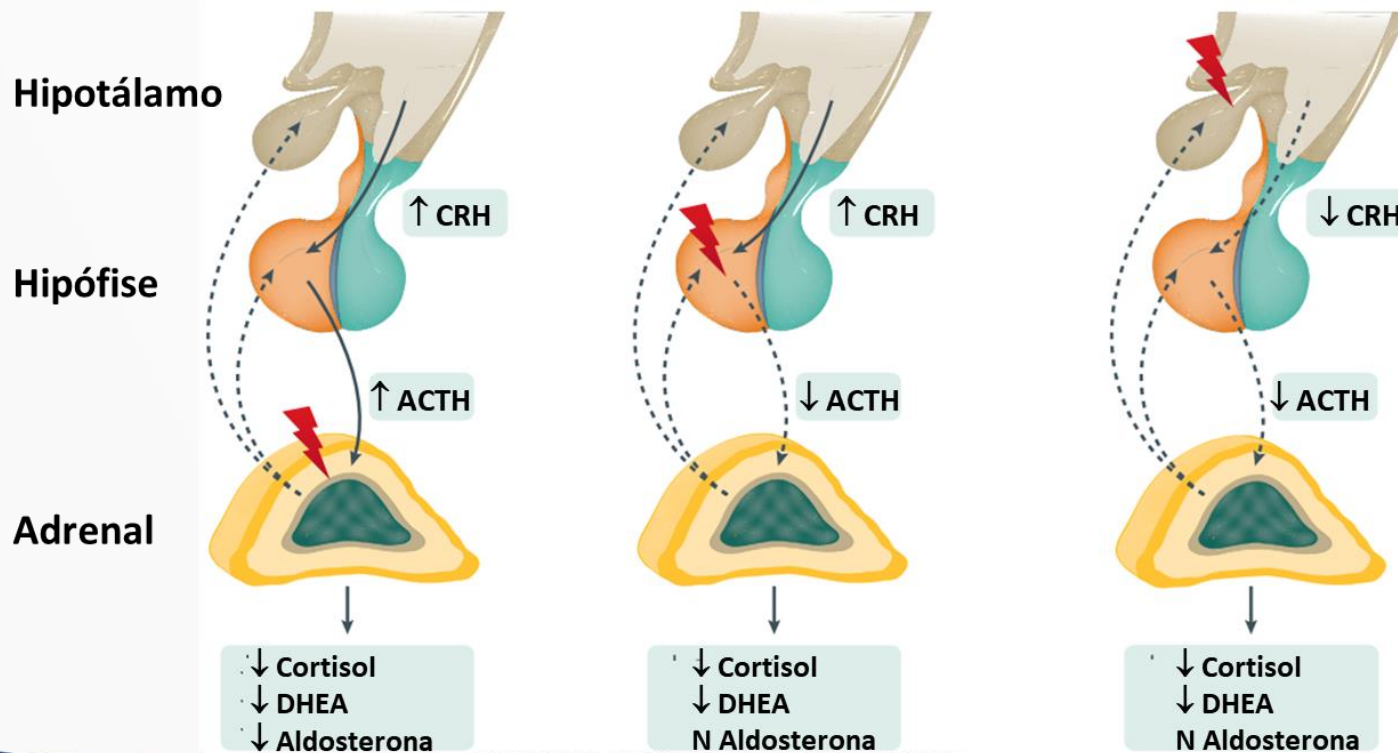


(4-22 µg/dL)
(7,0-69,0 pmol/L)

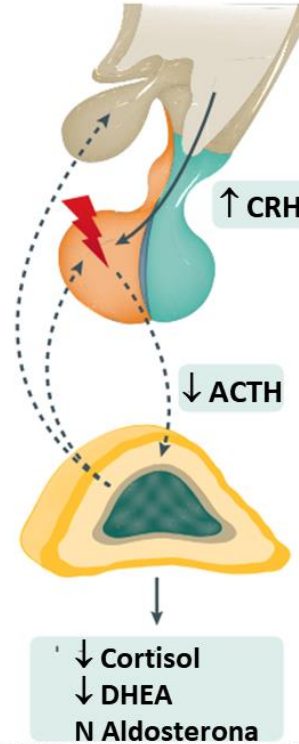
Primária

Secundária

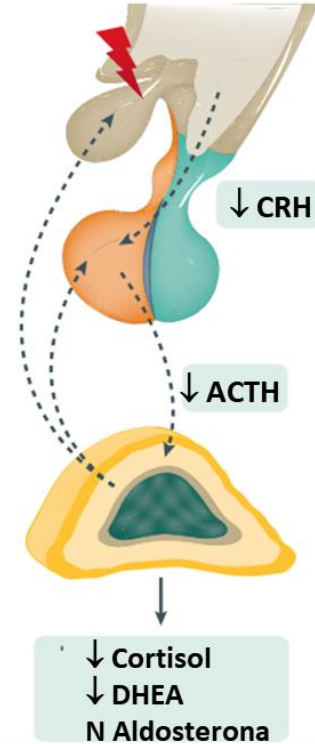
Terciária



Secundária



Terciária



Teste de estímulo cosintropina:

Cortisol 0 mim	1 $\mu\text{g/dL}$	(4-22 $\mu\text{g/dL}$)
Cortisol 30 mim	12 $\mu\text{g/dL}$	(>20 $\mu\text{g/dL}$)
Cortisol 60 mim	20 $\mu\text{g/dL}$	(>20 $\mu\text{g/dL}$)

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical

RIFAI, N.; HORVATH, A.R. and WITTWEK, C.T. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th Edition. Elsevier: 2023.

**Suspeita clínica Addison
(cortisol pós-estresse ou cortisol manhã)**

**Cortisol
< 5 µg/dL
(Anormal)**

1 h Teste de estímulo cosintropina

**Cortisol < 18-20 µg/dL
ou Δ < 7-10 µg/dL**

Teste de estímulo múltiplas doses cosintropina

**Cortisol < 18-20 µg/dL ou Δ < 7-10 µg/dL
ACTH aumentado**

**Deficiência de ACTH resulta em
atrofia das zonas fasciculadas e
reticulares**

Atrofia da adrenal

**Cortisol $\geq$ 18-20 µg/dL ou $\Delta \geq$ 7-10 µg/dL
ACTH N ou ↓**

**Deficiência de glicocorticoide central
(Deficiência ACTH)**

MUITO OBRIGADA!!

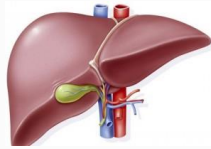
Fabiane Gomes de Moraes Rego, PhD

Contato: rego@ufpr.br

<http://www.cpdm.ufpr.br>

Investigação laboratorial da disfunção adrenocortical

Neoglicogênese,
Estoque glicogênio,
Potencialização efeitos do
glucagon e epinefrina



Regulação reatividade ao estresse
Apetite, ciclo sono-vigília
memória, produção serotonina

↓ Secreção
insulina



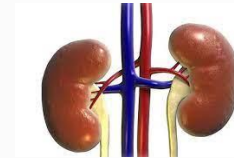
Proteólise,
↓ Captação glicose



Cortisol



↑ Reatividade vascular a
agentes vasoativos

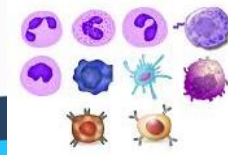


Reabsorção Na^+ ,
secreção K^+

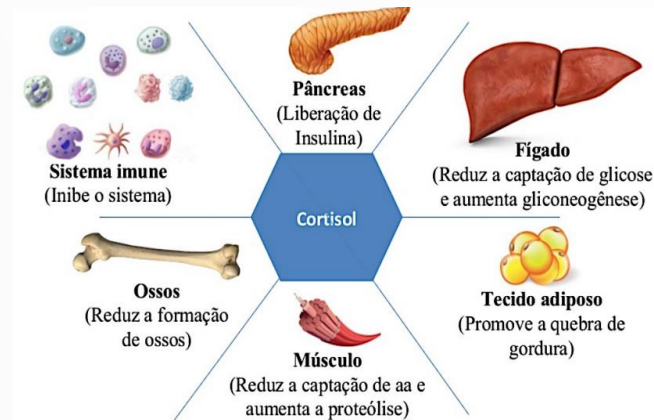
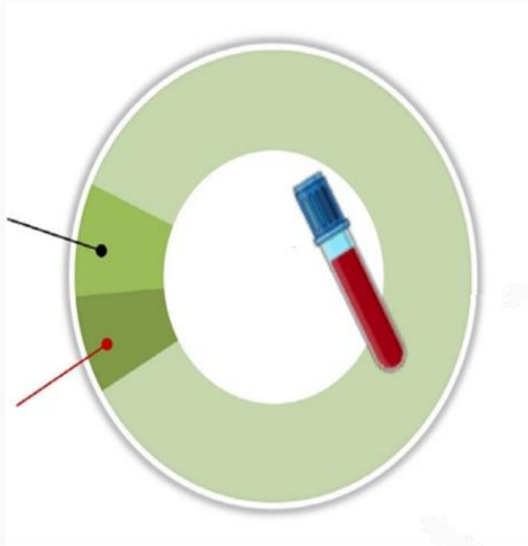
Lipólise,
↓ Captação glicose,
↓ Ação leptina



Reabsorção
óssea



Ações anti-inflamatórias
e imunossupressoras



Comparação de análise de cortisol IE e EM

Função	IE	EM
Cortisol livre	Sangue: Pré-fracionamento Saliva: viável	Sangue: viável Saliva: viável
Cortisol total	Viável	Impraticável
Deteção	Limitada	Excelente
Reprodutibilidade	Limitada	Excelente
Reprodutibilidade IL	Limitada	Excelente
Preparo amostra	Simples	Requer expertise
Processo analítico	Simples	Requer expertise
Automação	Boa	Excelente
Triagem multiplex	Pobre	Excelente

Droga	Mecanismo/Ensaio
Carbamazepina, etossuximida, fenobarbital, fenitoína, pioglitazona, primidona, rifampicina, rifapentina	Indução CYP 3A4, acelera metabolismo da dexametasona/Todos
Estrógenos, mitotano	↑ CBG/Plasma total
Carbamazepina	Sobreposição pico cortisol/CLU HPLC e HPLC EM/EM
Fenofibrato	Interfere pico HPLC/CLU HPLC
Glicorticóides sintéticos	Reação cruzada/IE
Carbenoxolona	Inibição da 11-HSD2/Todos em CLU e salivar
Biotina	Compete por ligação/IE marcado estreptoavidina
Inibidores da síntese de esteroides	Reação cruzada precursores cortisol/Todos, particularmente IE
Mifepristona	Bloqueio receptores não dosar cortisol/Todos

Droga	Mecanismo/Ensaio
Aprepitanto, cimetidina, diltiazem, ritonavir fosaprepitanto, itraconazol, fluoxetina,	Inibição CYP 3A4, inibição do metabolismo da dexametasona/Todos
Biotina	Compete por ligação/IE sanduiche marcado estreptoavidina
Piperacilina	Supressão íon/CLU EM

