

LIGA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA DE SOBRAL

ENDOCRINOLOGIA EM CASOS CLÍNICOS

ORGANIZADORES

LOUISE LARA MARTINS TEIXEIRA SANTOS
LÚCIO SOARES E SILVA NETO
NAÍSE LIMA MOURÃO SOARES



2022 - Editora Amplla

Copyright © Editora Amplla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplla

Diagramação: Higor Costa de Brito



Endocrinologia em casos clínicos está licenciado sob CC BY 4.0.

Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Amplla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Amplla.

ISBN: 978-65-5381-013-6

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-0

Editora Amplla

Campina Grande – PB – Brasil

[contato@ampllaeditora.com.br](mailto: contato@ampllaeditora.com.br)

www.ampllaeditora.com.br

CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cádia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas
Italian Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueleine Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henrques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodré dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrasio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará
Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas
Mário Cézar de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Michele Antunes – Universidade Feevale
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Sabrynnna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoaletti R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande

2022 - Editora Amplla

Copyright © Editora Amplla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Amplla

Diagramação: Higor Costa de Brito

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Endocrinologia em casos clínicos [livro eletrônico] /
organização Louise Lara Martins Teixeira Santos, Lúcio
Soares e Silva Neto, Náise Lima Mourão Soares. -- Campina
Grande : Editora Amplla, 2022.
299 p.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5381-13-6

1. Patologias. 2. Endocrinologia. 3. Diagnóstico.
I. Santos, Louise Lara Martins Teixeira. II. Silva Neto, Lúcio
Soares e. III. Soares, Náise Lima Mourão. VI. Título.

CDD-611.4

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213
(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

Índices para catálogo sistemático:

1. Endocrinologia 611.4

Editora Amplla
Campina Grande - PB - Brasil
[contato@ampllaeditora.com.br](mailto: contato@ampllaeditora.com.br)
www.ampllaeditora.com.br

PREFÁCIO

Caro leitor, o livro Endocrinologia em Casos Clínicos foi idealizado e escrito por acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará – campus Sobral, tendo o apoio de profissionais capacitados de Sobral e Fortaleza, no estado do Ceará, para a sua correção.

Esta obra tem como principal finalidade apresentar, de forma simples e objetiva, casos clínicos sobre as patologias mais frequentes em endocrinologia e oferecer informações diagnósticas e terapêuticas atualizadas que contribuirão para o aprendizado de alunos da graduação, residentes e médicos das mais diversas áreas da medicina que queiram se atualizar e relembrar temas importantes para a prática cotidiana referentes à endocrinologia.

Os capítulos são organizados para incitar a capacidade de raciocínio diagnóstico do leitor e expandir as opções de diagnósticos diferenciais incluídos ou não no âmbito endocrinológico, além de contribuir para a fixação da maneira correta de condução dos pacientes. Ademais, trouxemos fluxogramas em todos os capítulos, os quais têm como finalidade a consulta rápida, possibilitando oferecer aos pacientes uma assistência mais ágil.

Agradecemos, como organizadores, a oportunidade de conseguirmos expandir o conhecimento sobre endocrinologia aos nossos leitores. Ademais, agradecemos aos nossos autores e corretores desta edição, pela oportunidade de aprendizado e atualização, e pelo compromisso e empenho na elaboração deste livro.

Desejamos uma ótima leitura a todos!

*Louise Lara Martins Teixeira Santos
Lúcio Soares e Silva Neto
Naíse Lima Mourão Soares*

ORGANIZADORES

Louise Lara Martins Teixeira Santos

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Presidente da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) durante o ano
de 2021

Lúcio Soares e Silva Neto

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Presidente da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) durante o ano
de 2019

Naíse Lima Mourão Soares

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Presidente da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) durante o ano
de 2020

AUTORES

Alan Aguiar Muniz

Médico graduado pela Universidade Federal do Ceará (2003)
Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital Geral de Fortaleza (HGF)
Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
Professor da disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do Centro
Universitário UNINTA

Alanna Maria de Castro Costa

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Presidente da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) durante o ano
de 2022

Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Amanda Beatriz Sobreira de Carvalho

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Amanda Ximenes Couto Bem Montenegro

Médica graduada pela Universidade Federal do Ceará (2014)
Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza (2018)
Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital Geral de Fortaleza (2020)
Mestre em transplante pela Universidade Estadual do Ceará (2021)
Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Christus

Ana Rosa Pinto Quidute

Médica graduada pela Universidade de Pernambuco (1992)
Residência em Clínica Médica e Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital das
Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-FMRP/Universidade de São
Paulo-USP
Mestrado em Ciências Médicas (Clínica Médica) pela Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto-FMRP/USP (1998)
Professora do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal
do Ceará

André Lucas Portela

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Anna Luísa Ramalho Johannesson

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Camila Lopes do Amaral

Médica graduada pela Universidade Federal do Ceará (2016)

Título de Especialista em Saúde da Família

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza (2019)

Residência em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal do Ceará (2021)

Mestrado em andamento em Ciências Médicas

Davi Tito Pereira Sobreira

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

David Elison de Lima e Silva

Médico graduado pela Universidade Federal do Ceará - campus Sobral (2020)

Erislan Rodrigues dos Santos

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Fernanda Pimentel Arraes Maia

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Felipe Moita Muniz

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Flora Nascimento da Paz

Médica graduada pela Universidade Federal do Ceará (2012)

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza (2016)

Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital Geral de Fortaleza (2018)

Gefferson Dias Teixeira

Médico graduado pela Universidade Federal do Ceará

Residência em Ginecologia e Obstetrícia pela Universidade Federal do Ceará - Santa Casa de Misericórdia de Sobral

Ivana da Ponte Melo

Médica graduada pela Universidade Federal do Ceará (2014)

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza (2017)

Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital Universitário Walter Cantídio (2019)

Ivo Rafael Cunha Braga

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

Médica graduada pela Universidade Federal do Ceará - campus Sobral (2010)
Residência em Pediatria pela Universidade Federal do Ceará - Santa Casa de Misericórdia de Sobral (2013)

Residência em Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal do Ceará - Hospital Universitário Walter Cantídio (2017)

Título de especialista em Nutrologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de Pediatria
Professora Efetiva de Endocrinologia e Coordenadora do Internato em Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral,
Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina do Centro Universitário UNINTA

Joannah Hübner

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

José Igor de Carvalho Freitas

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

José Roberto Frota Gomes Capote Júnior

Médico graduado pela Faculdade de Medicina de Juazeiro do Norte (2007)
Especialização em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de São Paulo (2008)
Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal do Ceará - Santa Casa de Misericórdia de Sobral (2012)
Residência em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) / Hospital Universitário Alcides Carneiro (2014)
Professor efetivo e coordenador do Módulo de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará - campus Sobral
Orientador da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

José Valmir dos Santos Filho

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Letícia Maia Vasconcelos

Médica graduada pela Universidade Federal do Ceará - campus Sobral (2021)
Ex-membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Louise Lara Martins Teixeira Santos

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Presidente da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) durante o ano de 2021

Lúcio Soares e Silva Neto

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Presidente da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) durante o ano
de 2019

Madamile Pessoa Altino

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Marilia Potter de Carvalho Bezerra

Médica graduada pelo Centro Universitário do Pará (CESUPA/2013)
Residência em Pediatria pela Universidade de Santo Amaro - São Paulo (UNISA/2016)
Especializada em Endocrinologia Pediátrica pela Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo/USP (FMUSP/2019)
Título de Especialista em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SPB/2017)
Título da Área de Atuação em Endocrinologia Pediátrica pela Sociedade Brasileira de
Pediatria (SPB/2019), Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
(SBEM/2019) e Associação Médica Brasileira (AMB/2019)

Mayara Ponte Madeira

Médica graduada pelo Centro Universitário Christus (2015)
Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza (2018)
Residência em Endocrinologia e Metabologia no Hospital Universitário Walter
Cantídio - UFC (2020)
Mestranda em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará
Docente do curso de Medicina do Centro Universitário Christus e da Universidade de
Fortaleza

Naíse Lima Mourão Soares

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Presidente da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) durante o ano
de 2020

Rafael Gomes de Olivindo

Médico graduado pelo Centro Universitário do Estado do Pará (2013)
Residência em Clínica Médica pelo Hospital do Servidor Público Municipal de São
Paulo (2016)
Residência em Endocrinologia e Metabologia pelo Hospital Santa Marcelina (2019)

Roberto Eudes Pontes Costa Filho

Acadêmico de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral
Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Sofia Goersch Andrade Aragão

Médica graduada pela Universidade de Fortaleza (2013)

Título de Especialista em Saúde da Família

Residência em Pediatria pelo Hospital Universitário Walter Cantídio - UFC

Residência em Endocrinologia Pediátrica pela Universidade Federal de Pernambuco

Professora de Pediatria da Faculdade de Medicina do Centro Universitário UNINTA

Tatiana de Sá Roque

Acadêmica de Medicina da Universidade Federal do Ceará (UFC) - campus Sobral

Membro da Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS)

Vicente Lopes Monte Neto

Médico graduado pela Universidade Federal do Maranhão (2004)

Residência em Clínica Médica pela Universidade Federal do Ceará

Residência em Cardiologia e Ecocardiografia pela Escola de Saúde Pública-ESP/CE

Título de Especialista em Cardiologia e Ecocardiografia pela Sociedade Brasileira de Cardiologia

Título de Especialista em Medicina Intensiva pela AMIB

Mestre em Saúde da Família pela Universidade Federal do Ceará

Doutorando em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará

Professor Auxiliar do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará - UFC/Campus Sobral

Supervisor do Programa de Residência Médica de Medicina Intensiva - UFC/Campus Sobral

Victor Rezende Veras

Médico graduado pela Universidade Federal do Ceará (2014)

Especialização em Saúde da Família pela Universidade Federal do Ceará (2016)

Residência em Clínica Médica pelo Hospital Geral de Fortaleza (2018)

Residência em Endocrinologia e Metabologia pela Universidade Federal do Ceará (2021)

Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará

SUMÁRIO

SEÇÃO I: DESORDENS DO PÂNCREAS ENDÓCRINO	14
DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DM1.....	15
DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DM2.....	26
COMPLICAÇÕES AGUDAS DE DM1 E DM2.....	39
COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DE DM1 E DM2	52
SEÇÃO II: DESORDENS DO METABOLISMO ÓSSEO.....	64
OSTEOPOROSE	65
SEÇÃO III: DESORDENS DO EIXO DA ADRENAL	82
SÍNDROME DE CUSHING.....	83
INSUFICIÊNCIA ADRENAL	91
FEOCROMOCITOMA	99
HIPERALDOSTERONISMO	106
HIPOALDOSTERONISMO	114
SEÇÃO IV: DESORDENS DO METABOLISMO.....	126
OBESIDADE	127
DISLIPIDEMIA.....	145
SÍNDROME METABÓLICA.....	157
SEÇÃO V: DESORDENS NEUROENDOCRINOLÓGICAS	170
HIPOPITUITARISMO.....	171
DIABETES INSÍPIDOS	179
HIPERPROLACTINEMIAS	186
SEÇÃO VI: DESORDENS DO EIXO REPRODUTIVO	195
AMENORREIA.....	196
SEÇÃO VII: DESORDENS ENDOCRINOPEDIÁTRICAS	207
CRESCIMENTO NORMAL E INVESTIGAÇÃO DE BAIXA ESTATURA	208
PUBERDADE PRECOCE	226
ATRASO PUBERAL	242
SEÇÃO VIII: DESORDENS DO EIXO TIREOIDIANO.....	259
HIPOTIREOIDISMO	260
HIPERTIREOIDISMO	276
NÓDULOS E CA TIREOIDIANOS	287

SEÇÃO I

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS DO PÂNCREAS ENDÓCRINO

CASOS CLÍNICOS

1. Definição, classificação, diagnóstico e tratamento de DM1

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-1

2. Definição, classificação, diagnóstico e tratamento de DM2

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-2

3. Complicações agudas de DM1 e DM2

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-3

4. Complicações crônicas de DM1 e DM2

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-4

CASO CLÍNICO 1

DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DM1

Alanna Maria de Castro Costa, Madamile Pessoa Altino, Anna Luísa Ramalho Johannesson, José Valmir dos Santos Filho, Ivo Rafael Cunha Braga, Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

Identificação: RCA, 17 anos, feminino, solteira, estudante, natural e procedente de Fortaleza-CE.

Queixa principal: “perda de peso e muita sede” há 2 meses.

HDA: paciente chega ao consultório do clínico geral com queixas de perda ponderal e polidipsia há 2 meses. Além disso, alega ter poliúria, acordando quase todas as noites para urinar. Nega polifagia. Paciente relata que não procurou ajuda médica antes, pois achava que era normal, já que não sentia dor e estava passando muito tempo fora de casa e não comia na mesma frequência, o que explicaria a perda de peso. No entanto, percebeu que se tratava de um problema quando fez um passeio e necessitou parar diversas vezes para comprar água, pois a sede era excessiva. Além disso, a paciente relata que foi ao pediatra 3 meses atrás por causa de uma gripe, quando constatou que estava pesando 57 kg, e apresentou exames laboratoriais normais.

HPP: paciente alega ter feito tratamento para puberdade precoce quando tinha 6 anos. Sem cirurgias prévias. Não faz uso de medicamentos.

Antecedentes fisiológicos: menarca aos 11 anos.

HF: pais hipertensos; pai e avó paterna são diabéticos do tipo 2.

Antecedentes sociais: casa de alvenaria, com 3 cômodos.

Hábitos de vida: paciente pratica exercícios de musculação 3x na semana e faz uma dieta balanceada.

Exame físico:

- Geral: estado geral regular, orientada, hidratada, normocorada, anictérica, acianótica, eupneica, afebril;
- Antropometria: peso: 51 kg; altura: 1,62 m; IMC: 19,4; circunferência abdominal: 77 cm; temperatura axilar: 36,8°C;
- Avaliação cardiovascular: bulhas normofonéticas em dois tempos, sem sopros. FC: 87 bpm. PA: 110x60 mmHg;

- Avaliação respiratória: FR: 17 irpm. Sem alterações significativas;
- Avaliação neurológica: sem alterações;
- Avaliação abdominal: sem alterações;
- Avaliação musculoesquelética: sem alterações;
- Avaliação ginecológica: sem alterações.

Exames laboratoriais:

Hb: 14,6 g/dL (VR: 12-16g/dL);

Ht: 41,9% (VR: 36-46%);

Leucócitos: 6480 / μ L (VR: 4000 a 11.000/ μ L);

Creatinina: 0,77 mg/dL (VR: 0,6 - 1,10 mg/dL);

Colesterol total: 180 mg/dL (VR < 190 mg/dL);

Triglicerídeos: 102 mg/dL (VR: < 150 mg/dL);

HDL: 78 mg/dL (VR > 50 mg/dL);

LDL: 60 mg/dL (VR < 70 mg/dL);

Ac. úrico: 3,0 mg/dl (VR: 2,4-5,7);

Glicemia de jejum: 195 mg/dL (VR < 100 mg/dL);

TSH: 0,53 mIU/mL (VR: 0,4 a 5,8 uIU/ml);

T4 livre: 1,12 ng/dl (VR: 0,7-1,8 ng/dl);

TGO: 18 U/L (VR: 5-40 U/L);

TGP: 26 U/L (VR: 0-49 U/L);

Sódio: 138 mEq/L (VR: 132-146 MEq/L);

Potássio: 4,3 mEq/L (VR 3,5-5,5 mEq/L);

Sumário de urina (glicose +++/4+; cetona +++/4+).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● Resumo do caso

O caso clínico em questão aborda uma paciente adolescente com queixas de perda ponderal, polidipsia e poliúria. Tais sintomas são característicos de diabetes mellitus. Além disso, seu resultado de glicemia em jejum está alterado, sugerindo o diagnóstico.

● Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia

1. Qual o diagnóstico sindrômico?

Diabetes mellitus.

2. Quais os diagnósticos diferenciais?

Diabetes mellitus tipo 2; diabetes tipo LADA.

3. Qual o diagnóstico etiológico?

Diabetes mellitus tipo I.

4. Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?

Fazer o exame TOTG (se alterado, confirma diagnóstico) ou uma glicemia capilar ao acaso (se maior que 200, confirma diagnóstico, pois tem sintomas). É possível, também, solicitar a dosagem de anticorpos, insulina e peptídeo C, para descartar diagnósticos diferenciais.

5. Qual o próximo passo terapêutico?

Descartar cetoacidose diabética, que é a complicação mais comum em pacientes com DM1. Para isso, deve ser solicitada a gasometria. Se houver pH < 7,3 ou HCO₃ < 15, é indicativo de acidose. Nesse caso, deve ser feita a dosagem capilar. Se estiver maior que 200, associada à acidose, já é CAD – cetoacidose diabética –, visto que tem cetonúria de glicemia.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

O diabetes mellitus representa um grupo de doenças metabólicas, com diversas etiologias, sendo a característica comum a hiperglicemia crônica, que pode ser causada pela secreção deficiente de insulina pelas células beta, pela resistência periférica à insulina, ou os dois. A hiperglicemia crônica se caracteriza como um problema à medida que está relacionada à disfunção e à insuficiência micro e macrovascular. O diabetes mellitus tipo I, objeto do estudo em questão, corresponde a 5 a 10% dos casos de diabetes e é causado pela deficiência de insulina, com etiologia autoimune ou idiopática. DM1 é uma doença autoimune, ocorrendo uma autodestruição das células beta, produzidas pelo pâncreas. O indivíduo já nasce geneticamente suscetível, e essa destruição celular é desencadeada por algum fator ambiental, como infecção, estresse, exposição precoce ao leite de vaca ou uso de corticoides. O diabetes mellitus tipo II será abordado mais adiante neste livro.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO

● **Definições necessárias para a abordagem**

Hiperglicemia

Concentração elevada de glicose na corrente sanguínea, por ação ineficaz da insulina.

Cetoacidose diabética: definida pela presença de cetonas na urina

É a complicaçāo aguda mais comum do DM1, caracterizada por hiperglicemia, hipercetonemia e acidose metabólica. Ocorre quando as concentrações de insulina são insuficientes para suprir as demandas metabólicas, podendo evoluir para edema cerebral, coma e até morte. Com a ausência de insulina, o organismo comea a metabolizar triglicerídeos e aminoácidos, em vez de glicose. Esse processo, indiretamente, acarreta a conversão de ácidos graxos livres em cetonas, ácidos orgânicos que causam acidose metabólica.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Para diagnóstico clínico de DM1, os sintomas característicos (poliúria, polidipsia, polifagia, perda ponderal) estarão presentes na maioria dos casos.

Já no diagnóstico laboratorial, existem 3 exames que podem ser realizados. São eles: glicemia de jejum; teste oral de tolerância à glicose; e hemoglobina glicada. No entanto, na faixa etária pediátrica, não é permitido utilizar o critério de hemoglobina glicada para o diagnóstico. Isso ocorre, pois o ponto de corte arbitrado para esse exame decorre de estudos com adultos e corresponde ao ponto de inflexão da curva logarítmica, que associa nível de hemoglobina glicada com incidência de retinopatia diabética. Como essa é uma complicaçāo mais tardia no DM1, não é possível fazer essa relação para diagnóstico na faixa etária pediátrica.

Glicemia de jejum: apresenta o status glicêmico do momento da coleta do exame. Valores superiores ou iguais a 126 mg/dL são sugestivos de DM1.

Teste oral de tolerância à glicose (TOTG): nesse método, há a coleta de sangue, para medição da glicemia, com o paciente em jejum; e uma segunda coleta 2h após a ingestão de 75g de glicose diluída em água. Níveis maiores ou iguais a 200 mg/dL na segunda dosagem de glicemia são indicativos de DM1.

Hemoglobina glicada, pelo método HPLC (cromatografia líquida de alta performance): os valores de hemoglobina glicada refletem a média das glicemias nos últimos 3 meses. Desse modo, é um exame efetivo para controle glicêmico. Quanto maior a concentração de glicose no plasma, maior é a porcentagem de hemoglobina glicada. Valores acima de 7% aumentam as chances de complicações em decorrência do diabetes mellitus, tanto micro quanto macrovasculares. Duas dosagens de HbA1c maiores ou iguais a 6,5% já são suficientes para fechar o diagnóstico em diabetes mellitus, exceto em pacientes pediátricos, como já foi explicado anteriormente.

Diante dos exames supracitados, são necessárias duas dosagens em dias diferentes ou dois exames distintos (por exemplo, glicemia de jejum e hemoglobina glicada) com valores indicativos para diabetes mellitus [ver Tabela 1] para fechar o diagnóstico.

Outro modo capaz de fechar diagnóstico é obter uma glicemia ao acaso (sem ser em jejum) maior que 200 mg/dL, quando há, também, a presença de sintomas característicos.

No caso em questão, a paciente apresenta uma glicemia em jejum alterada. Portanto, é necessária outra dosagem, em outro dia, para que o diagnóstico possa ser estabelecido de forma correta.

GLICEMIA DE JEJUM	≥ 126 mg/dL
HEMOGLOBINA GLICADA	≥ 6,5%
TOTG	≥ 200 mg/dL

Tabela 1.1 - Exames de diagnóstico laboratorial com seus respectivos valores alterados, sugestivos de diabetes mellitus

Para confirmar a etiologia autoimune do diabetes mellitus, pode ser solicitada a dosagem dos marcadores de autoimunidade, dosando alguns autoanticorpos. São eles: Antidescarboxilase do ácido glutâmico (Anti GAD); Autoanticorpos anti-insulina (IAA); Autoanticorpos anti-ilhotas (ICA); Antitirosina fosfatases (IA2 e IA2b); Antitransportador de Zinco B (Anti-ZnT8). Nos casos de diabetes mellitus tipo 1A, um ou mais marcadores podem estar presentes.

● **Diagnósticos diferenciais**

Os principais diagnósticos diferenciais são: diabetes mellitus tipo 2 e diabetes tipo LADA.

Diabetes mellitus tipo 2: é outro tipo de diabetes mellitus, causando, também, hiperglicemia crônica. No entanto, o DM2 apresenta como etiologia a resistência insulínica, o que torna os sintomas mais crônicos, não apresentando uma forma aguda, como no DM1. Por apresentar resistência insulínica, e não deficiência absoluta do hormônio, o DM2 não cursa usualmente com cetoacidose diabética, característica de DM1. De modo geral, idade > 45 anos; obesidade; e índice HOMA-IR elevado sugerem DM2. Enquanto a idade < 45 anos; IMC baixo ou normal; e Peptídeo C baixo logo após o diagnóstico sugerem DM1.

LADA: o diabetes autoimune latente em adultos é outra forma de diabetes autoimune, cuja destruição das células beta é lentificada em relação ao DM1. Por isso, ocorre em indivíduos adultos, com idade média de 30 a 50 anos. Por ser uma doença autoimune, ocorre a presença dos autoanticorpos; mas por apresentar uma destruição lentificada

FLASHCARD

Quais as condições que alteram os valores da hemoglobina glicada?

das células beta, não ocorre cetoacidose diabética, nem sintomas agudos de hiperglicemia.

MODY: é definido como um diabetes familiar, com modo de transmissão autossômico dominante (3 gerações afetadas), com diagnóstico na infância, adolescência ou adultos jovens, geralmente em menores de 25 anos. A maioria dos pacientes tem peso normal, mas difere do DM1 à medida que não apresenta autoanticorpos presentes, já que não se trata de uma doença autoimune.

Uso de medicamentos: alguns medicamentos, como tiazídicos e fenitoína, podem precipitar um quadro de DM, por cursarem com hiperglicemia. Esses casos devem ser sempre pesquisados.

● **Tratamento**

O objetivo do tratamento do DM1 é manter a glicemia e a hemoglobina glicada em níveis próximos da normalidade, a fim de evitar complicações micro e macrovasculares, além de garantir o bem-estar do paciente. O tripé do tratamento é: insulina; educação em diabetes; e monitorização glicêmica.

Farmacológico

Insulinoterapia: já que nas pessoas com DM1 ocorre uma produção insuficiente de insulina, é preciso repor o hormônio.

Ao nível fisiológico, existem dois tipos de secreção de insulina. A insulina basal, secretada em menores quantidades, durante todo o dia, e a insulina bolus, expelida em grandes quantidades quando há aumento de glicose no sangue, geralmente após as refeições. Já que o papel da insulinoterapia é repor o hormônio insulina, que está em falta, existem vários tipos de insulina, buscando mimetizar o padrão de secreção de insulina endógena. Eis os tipos de insulina: ação rápida, ação ultrarrápida, intermediária e lenta.

INSULINAS DE AÇÃO RÁPIDA: *insulina regular*

Tem seu início de ação entre 30-60 minutos depois de aplicada, com efeito máximo ocorrendo em 2-3 horas e duração efetiva de 8-10 horas. As principais indicações desta insulina são o controle da glicemia pós-prandial e correção de hiperglicemias.

INSULINAS DE AÇÃO ULTRARRÁPIDA: *insulinas lispro, aspart e glulisina*

Por ter início de ação mais rápido que a insulina regular, esse grupo de insulinas dá ao paciente uma maior liberdade em relação à alimentação, visto que elas podem ser aplicadas 15 minutos antes do início da refeição. No caso da Aspart, são necessários apenas 2 minutos e meio para o seu início de ação, podendo ser usada até 20 minutos após o início da refeição. Isso é importante, à medida que o paciente pode ajustar a dose de insulina de acordo com o alimento ingerido.

RESPOSTA DO FLASHCARD

Anemia; doença renal crônica; hemodiálise; gravidez; hiperbilirrubinemia; hipertrigliceridemia; esplenectomia.

Esse tempo de ação é o que mais se assemelha à secreção fisiológica de insulina bolus em indivíduos sem a doença.

INSULINAS DE AÇÃO INTERMEDIÁRIA: *insulina NPH*

Após aplicada, essa insulina tem início de ação em 2-4 horas, com pico de ação em 4-10 horas e duração efetiva de 12-18 horas. Para ter efeito pleno, são necessárias duas ou três aplicações diárias. Sua ação é equivalente à insulina basal.

INSULINAS DE AÇÃO LENTA: *insulina glargina, detemir, degludeca*

O início de ação acontece dentro de 2-4 horas após a injeção da insulina e tem duração uniforme por 24 horas, em média. Teoricamente, não há picos de ação. A insulina Degludeca é considerada ultralenta, pois apresenta efeito de até 42 horas. Essa classe de insulina tem ação equivalente à insulina basal fisiológica.

Tempo de ação	Insulina	Pico de ação	Duração	Aplicação	Basal x bolus
Rápida	Regular	2 horas	8-10 horas	refeições	bolus
Ultrarrápida	Aspart Lispro Glulisina	30 a 90 min	4-6 horas	refeições	bolus
Intermediária	NPH	4 a 10 horas	12 a 18 hrs	2x/dia	basal
Lenta	Glarginha Detemir Degludeca	sem pico de ação	22-36 horas 18-20 horas 36-42 horas	1x/dia	basal

Tabela 1.2 - Tipos de insulinas e suas respectivas ações

● **Esquemas usados na insulinoterapia**

Convencional

É o esquema menos fisiológico, por isso, o seu uso deve ser evitado ao máximo. Baseia-se na administração de uma ou duas aplicações de insulina, que geralmente ocorrem com dosagens fixas. Nesse caso, é a alimentação e o estilo de vida que se adequam à quantidade de insulina. O esquema mais comum é a associação da insulina NPH (ação intermediária) com a insulina Regular (ação rápida), que devem ser aplicadas antes do café da manhã e antes do jantar. Em geral, 70% da quantidade total de insulina deve ser administrada pela manhã; e os 30% restantes, à noite. Esse esquema é efetivo apenas nos primeiros anos da doença.

Intensificado

Nesse esquema, as doses de insulina não são fixas, sendo ajustáveis de acordo com a alimentação e o estilo de vida do indivíduo. Então, há uma participação ativa do paciente, que deve aprender sobre: diferença das insulinas basal e bolus; contagem de carboidrato; automonitoramento glicêmico; e como lidar com o efeito de fatores ambientais sobre a glicemia. Esse modelo de tratamento pode ser administrado pela bomba de insulina, um aparelho configurado para estar continuamente liberando doses de insulina; ou por múltiplas aplicações de insulina, podendo usar o esquema com insulina ultrarrápida + insulina lenta. Essa modalidade de tratamento é mais efetiva no controle glicêmico, sendo mais recomendada do que o esquema convencional.

Dose de insulina

A dose necessária de insulina varia entre 0,5 UI/kg/dia a 1 UI/kg/dia. Em períodos de estresse metabólico, como puberdade ou estresse físico, a dose pode aumentar, chegando a 1,5UI/kg/dia. Fatores ambientais também interferem no metabolismo humano, necessitando aumentar a dose de insulina, nos casos das infecções; ou diminuir a dose, nos casos de insuficiência renal e hipotireoidismo. Uma situação especial que deve ser considerada para o ajuste de dose é a hiperglicemia matinal, que pode ser causada pelo efeito Somogyi. Esse processo é definido pela hiperglicemia de rebote, que ocorre para corrigir uma hipoglicemia na madrugada. Assim, há a liberação de hormônios contrarreguladores (como catecolaminas, glucagon, hormônio do crescimento e cortisol), responsáveis pelo aumento da glicemia. Nesse caso, o ajuste ideal é diminuir a dose da insulina NPH ou lenta aplicada à noite. Outra causa de hiperglicemia matinal é o Fenômeno do Alvorecer, que consiste na diminuição da sensibilidade à insulina, culminando no aumento da glicemia. Isso se dá pelo pico de hormônio do crescimento (GH), liberado horas antes de o indivíduo acordar. Se for o caso, é importante aumentar a dose de insulina NPH ou lenta aplicada à noite. Por apresentarem soluções contrárias, as duas situações citadas devem ser investigadas. O melhor jeito de saber o que está causando a hiperglicemia matinal é medir a glicemia de madrugada. Se estiver alta, trata-se de um Fenômeno do Alvorecer. Se estiver baixa, trata-se de um Efeito Somogyi.

Efeitos colaterais da insulinoterapia

A hipoglicemia, que geralmente ocorre nos períodos de lua de mel (quando ainda existe uma produção de insulina, embora em pequena quantidade), por erros na dosagem de insulina ou por omissão de refeição, é a complicaçāo mais frequente. É normal haver, também, ganho de peso, visto que a insulina é um hormônio anabolizante. Além disso, é possível que o paciente tenha reação alérgica no local de aplicação, podendo cursar com eritema, prurido ou mesmo urticária. Pelo fato de o tratamento de DM1 envolver diversas aplicações diárias em locais específicos do corpo, um efeito importante é a lipodistrofia,

ocorrendo acúmulo de gordura na região, o que dificulta a ação da insulina quando for aplicada no local. Por isso, é necessário fazer rodízio nos locais de aplicação.

• **Não farmacológico:**

Para complementar a ação da insulina no paciente diabético tipo 1, é fundamental um estilo de vida saudável, com prática de exercícios físicos e diminuição da ingestão de carboidratos simples, optando pelos carboidratos de baixo índice glicêmico. Essa adequação faz-se necessária com a ajuda de um nutricionista, que deve orientar sobre contagem de carboidratos, um aspecto fundamental para melhora do controle glicêmico. Outro fator fundamental para acompanhamento da doença é o automonitoramento glicêmico, que deve ser realizado diariamente, pelo menos 5 vezes ao dia, a fim de identificar horários e situações cuja glicemia fica alterada. Por último, e não menos importante, é imprescindível a aceitação do paciente e da família com o DM1, visto que se trata de uma doença crônica, que o acompanhará sempre.

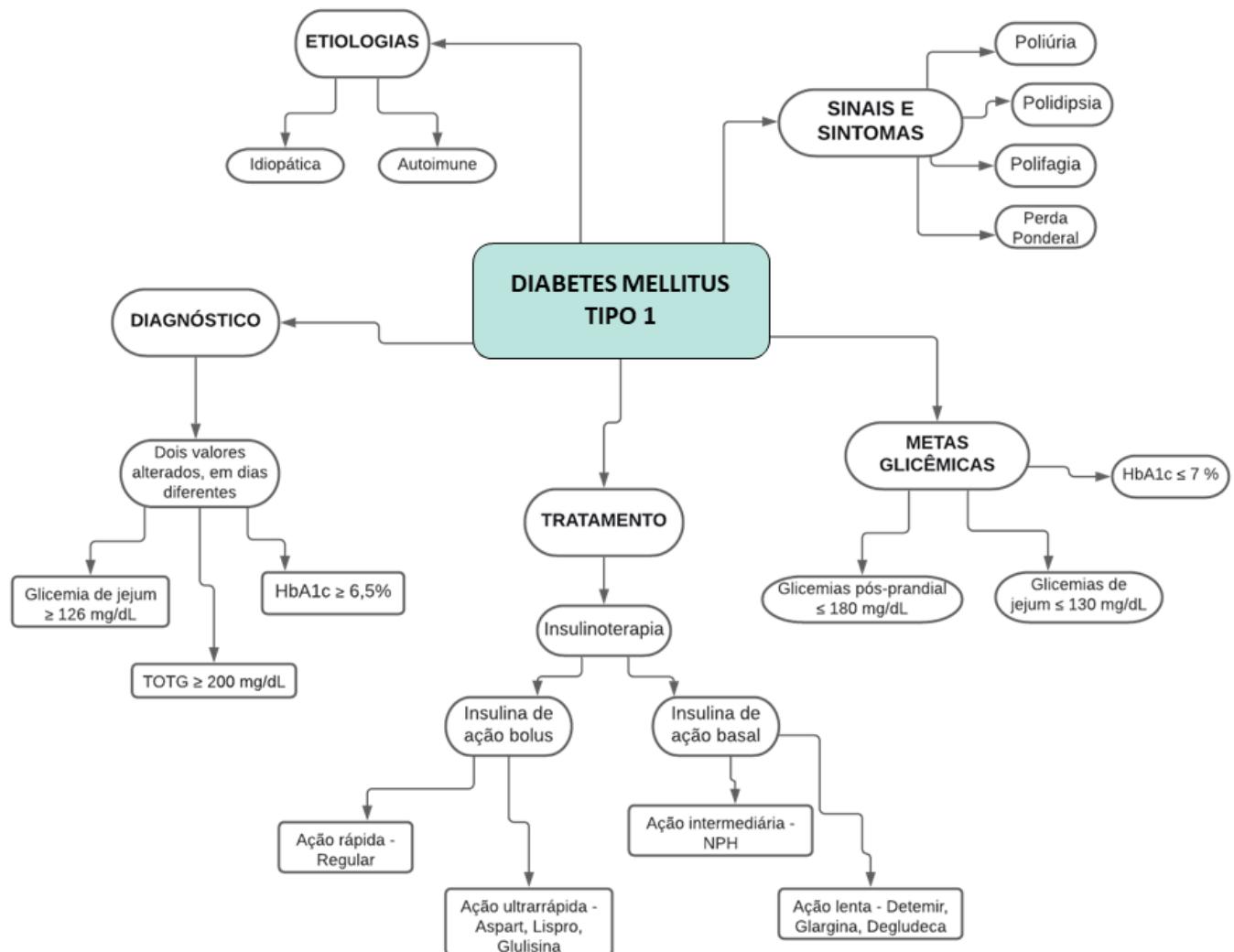
● **Controle glicêmico**

O monitoramento glicêmico é feito, principalmente, pelos resultados da hemoglobina glicada (HbA1c), que, como já foi mencionado, abrange a média glicêmica dos últimos 3 meses. Além disso, é importante que o paciente realize um mapa glicêmico, anotando as glicemias obtidas durante o dia, no seu automonitoramento. A partir desses dados, são feitas alterações nas dosagens de insulina, se for o caso ajustar. O exame de hemoglobina glicada é considerado padrão ouro e deve ser realizado de 3 em 3 meses, e a meta do seu resultado deve ser individualizada. Valores acima de 7% podem significar complicações futuras, e valores menores que 6,5% têm maior risco de hipoglicemias. Para valores de glicemia de jejum, o ideal é que seja ≤ 100 mg/dL, sendo toleráveis valores ≤ 130 mg/dL. Para valores de glicemias pós-prandiais, o tolerável é ≤ 180 mg/dL.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Qual o principal exame para acompanhamento de diabetes mellitus tipo 1
2. Qual o esquema terapêutico de insulina mais usado na prática médica por ser o mais eficiente no controle glicêmico? Por que a sua eficácia é maior?
3. Sobre a insulinoterapia, assinale a alternativa correta:
 - a) Os pacientes que precisam de múltiplas aplicações de insulina são apenas aqueles em que há a presença de complicações micro ou macrovasculares.
 - b) A insulina NPH tem ação bolus e a insulina Regular tem ação basal no organismo.
 - c) A dose de insulina a ser administrada pode variar de acordo com fatores ambientais e com a alimentação do paciente.
 - d) Quando o paciente DM1 atingir os níveis glicêmicos desejáveis, pode suspender o uso de insulina e continuar apenas com o estilo de vida saudável.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Hemoglobina glicada (HbA1c), visto que apresenta as médias glicêmicas dos 3 meses antecedentes a exame.
2. Esquema intensivo, pois ocorre o ajuste de doses de acordo com a vida do paciente, sendo mais flexível, levando a um melhor controle glicêmico.
3. Resposta: letra C. Corrigindo os demais itens:
 - a) Todos os pacientes DM1 precisam de múltiplas aplicações de insulina.
 - b) A insulina NPH tem ação basal, enquanto a insulina Regular tem ação bolus.
 - c) Correta.
 - d) O paciente DM1 nunca pode suspender o uso de insulina, visto que ocorreu uma destruição das suas células beta produtoras desse hormônio. O estilo de vida saudável é sempre fundamental no tratamento.

REFERÊNCIAS

- VILAR, Lúcio (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. **O Essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

CASO CLÍNICO 2

DEFINIÇÃO, CLASSIFICAÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DE DM2

Madamile Pessoa Altino, Alanna Maria de Castro Costa, Davi Tito Pereira Sobreira, Tatiana de Sá Roque, Joannah Hübner e Rafael Gomes de Olivindo

ID: JRSP, 49 anos, sexo masculino, casado, comerciante, natural e procedente de Sobral-CE.

Queixa principal: "manchas escuras na pele".

Início da queixa: há três anos.

HDA: paciente chegou à consulta com queixa de lesões cutâneas hiperpigmentadas no pescoço e na região axilar, que surgiram há três anos. Refere que o escurecimento da pele iniciou na região de dobras das axilas e do pescoço, evoluindo com espessamento da pele e coceira na região. Nega fatores de piora e de melhora, apesar do uso de diversos métodos populares e remédios de clareamento de manchas que não surtiram efeito. Quando questionado, negou o uso de quaisquer outras medicações, dentre elas, os glicocorticoides.

HPP: paciente nega doenças comuns da infância, traumas e acidentes, assim como outras comorbidades diagnosticadas. Nega internações, cirurgias anteriores, transfusões sanguíneas e alergias.

HF: nega histórico materno de diabetes melito tipo 2 (DM2) e de doenças cardiovasculares. Refere histórico paterno de DM2 e nega doenças cardiovasculares estabelecidas (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou insuficiência arterial periférica). Irmãos hígidos.

Hábitos de vida: hábitos alimentares ruins com dieta rica em carboidratos e gorduras, sem horários fixos para alimentar-se. Sedentário. Nega tabagismo e etilismo.

Exame físico:

- Geral: paciente em bom estado geral, normocorado, acianótico, anictérico, afebril, eupneico e hidratado;
- Sinais vitais: PA: 120/80 mmHg, FC=85 bpm; FR=19 irpm;
- Antropometria: peso: 100 kg; altura: 1,73 m; IMC: 33,41 kg/m²; circunferência abdominal: 98 cm;
- Tireoide: palpável, fibroelástica, indolor à palpação e sem nódulos;

- Sistema cardiovascular: bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo regular, sem sopros ou desdobramentos;
- Sistema respiratório: murmúrio vesicular presente bilateralmente sem ruídos adventícios;
- Abdome: em amental, flácido, indolor, com fígado e baço impalpáveis, sem visceromegalias. Ruídos hidroaéreos presentes e sopros abdominais ausentes;
- Extremidades: presença de lesões cutâneas hiperpigmentadas e de aspecto aveludado em áreas de dobras cutâneas. Pulsos presentes, simétricos e amplos. Ausência de edemas;
- Exame de fundo de olho sem anormalidades.

Exames laboratoriais: glicemia de jejum: 136 mg/dL, potássio: 4,5 mEq/L (VR: 3,5-5,5 mEq/L), colesterol total: 180 mg/dL, HDL-colesterol: 50 mg/dL, LDL-colesterol: 110 mg/dL, triglicerídeos: 170 mg/dL. Creatinina: 0,8 mg/dL e Ureia: 30 mg/dL (VR: 16-40 mg/dL), sumário de urina: proteínas (0/4+); glicose (1+/4+), sem outros comemorativos.

Exames complementares: eletrocardiograma e ecocardiograma sem anormalidades.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o provável diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso:**

O caso clínico relata um paciente obeso, sedentário, com histórico familiar de diabetes melito tipo 2, com queixa de manchas escuras e de aspecto aveludado em áreas de dobra cutânea na pele, sem quaisquer outras manifestações clínicas e hipertrigliceridemia em jejum em uma única dosagem.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em Endocrinologia**

- Diagnóstico sindrômico: síndrome hiperglicêmica + resistência insulínica.
- Diagnósticos diferenciais: diabetes melito tipo 1 e LADA, câncer de pulmão, câncer do trato gastrointestinal, Tumores Neuroendócrinos, Diabetes Melito secundário ao uso de medicamentos como glicocorticoides, secundário a outras endocrinopatias (síndrome de Cushing, acromegalia, glucagonoma), diabetes melito monogênico (MODY).

- Diagnóstico etiológico: diabetes melito tipo 2.
- Próximo passo para a confirmação de tal hipótese: fazer a segunda dosagem da glicemia de jejum e/ou solicitar a dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) e/ou solicitar teste oral de tolerância à glicose.
- Próximo passo terapêutico: diante da confirmação de diabetes mellitus, deve-se, de imediato, orientar a necessidade de mudanças no estilo de vida (com alimentação balanceada, além da prática de atividade física regular) e o uso diário e contínuo do medicamento hipoglicemiante prescrito de acordo com o nível da HbA1C.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

O diabetes melito tipo 2 corresponde a cerca de 90-95% dos casos de *Diabetes Mellitus* (DM). É uma doença de bases genéticas, sendo precipitada por fatores ambientais, como hábitos alimentares e inatividade física. Usualmente, o DM2 acomete indivíduos a partir dos quarenta anos, no entanto, o número de crianças e de adolescentes acometidos tem aumentado nos últimos anos. Ademais, em um estágio avançado da doença, podemos observar uma deficiência na síntese ou secreção de insulina pela célula β pancreática, contudo o fator primordial observado nestes pacientes é a resistência insulínica. Os fatores de risco para DM2 são: histórico familiar da doença (parentes de 1º grau), idade ≥ 45 anos, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes mellitus gestacional (DMG), hipertensão arterial e dislipidemia.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

Diabetes melito tipo 2: é um distúrbio metabólico que cursa com um estado hiperglicêmico crônico justificado pela resistência à insulina (RI), que, em estágios mais avançados, poderá ocasionar um déficit secretório das células beta. A resistência à insulina (RI) é o mecanismo fisiopatológico primordial ao desenvolvimento do DM2 e algumas combinações de polimorfismos genéticos podem predispor o seu aparecimento. No entanto, os principais fatores de risco para RI são: alimentação hiperlipídica rica em gordura saturada, sedentarismo e, sobretudo, a obesidade visceral (central), pois a gordura abdominal gera citocinas inflamatórias que dificultam a ação da insulina sobre os tecidos. Isso ocorre, pois essas citocinas (TNF-alfa, INF-gama, IL-1, IL-6 etc.), ao se ligarem aos seus receptores celulares, ativam cascatas de enzimas intracelulares com propriedades de serinoquinases. Quando ativadas, ocorre a fosforilação do receptor de insulina em resíduos de serina e treonina, ao invés de tirosina. Isso prejudica a cascata de reações enzimáticas e a adequada ação da insulina. Ademais, essa elevação das citocinas inflamatórias encurta a meia-vida dos receptores de insulina, contribuindo para o desenvolvimento de resistência à insulina. O déficit na secreção de insulina ocorre mais tarde, após o estado de hiperprodução compensatória de insulina pelas células beta pancreáticas levar a sua exaustão.

Acantose nigricans: é uma lesão cutânea hiperpigmentada e de aspecto aveludado que surge em áreas de dobras cutâneas. A sua gênese está na estimulação excessiva de queratinócitos e de fibroblastos da pele, devido à estimulação de receptores de fatores de crescimento insulínicos (IGF1) presentes nestas células. Desse modo, acontecerá uma proliferação da epiderme, promovendo hiperqueratose. Devido a grande homologia estrutural entre a insulina e o IGF1, ocorre, em altas concentrações de insulina, uma ligação cruzada entre esta e os receptores IGF1, o que explica a *acantose nigricans* ser um marcador cutâneo de resistência insulínica.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Em virtude da maioria dos pacientes serem assintomáticos, o quadro clínico inicial não ser patognomônico e, geralmente, o exame físico não apresentar alterações, exceto pelos padrões de resistência insulínica (ex.: *acantose nigricans* e aumento da circunferência abdominal), deve-se ter especial atenção aos fatores de risco característicos da doença, como idade acima dos 45 anos, obesidade, dislipidemia, história familiar de diabetes em parente de 1º grau, hipertensão arterial e sedentarismo.

O diagnóstico é feito com base em exames laboratoriais que definem as categorias de tolerância à glicose, são eles: glicemia em jejum, teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e Hemoglobina glicada (HbA1c) (Tabela 1). A confirmação do diagnóstico de DM requer repetição dos exames alterados, exceto nos casos de pacientes com glicemia aleatória ≥ 200 mg/dL associada a sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso não intencional), não havendo necessidade de confirmação por meio de segunda dosagem.

	NORMAL	PRÉ-DIABETES	DIABETES
Hemoglobina Glicada	< 5,7%	5,7-6,4%	$\geq 6,5\%$
Glicemia de Jejum	< 100 mg/dL	100-125 mg/dL	≥ 126 mg/dL
Teste Oral de Tolerância à Glicose (TOTG)	< 140 mg/dL	140-199 mg/dL	≥ 200 mg/dL ou Glicemia ao acaso ≥ 200 mg/dL + sintomas clássicos de hiperglicemia/ crise hiperglicêmico

Tabela 2.1 - Critérios diagnósticos para DM. Fonte: Sociedade Brasileira de Endocrinologia, 2020.

Os resultados devem ser comprovados com a repetição dos testes, salvo na hiperglicemia confirmada ao acaso com sintomas clássicos de crise hiperglicêmica.

● **Diagnósticos diferenciais**

Os principais diagnósticos diferenciais são: diabetes melito tipo 1, câncer de pulmão, câncer do trato gastrointestinal e LADA.

DM tipo 1: assim como as demais formas de diabetes mellitus, foi escolhido por cursar com hiperglicemia crônica e, consequentemente, apresentar sintomas e complicações similares. Nesse sentido, a cetoacidose diabética, idade < 45 anos, IMC normal e a insulinodependência desde o início dos sintomas sugerem DM tipo 1, enquanto idade > 45 anos, obesidade e não ocorrência de cetoacidose na ausência de reposição de insulina indicam DM tipo 2. Não obstante, em casos de dúvida diagnóstica devido à clínica semelhante, algo não raro em razão do crescente desenvolvimento de DM2 em crianças e adolescentes, é de suma importância a dosagem dos anticorpos Anti-GAD, antiilhota, antiinsulina, antiglutamato descarboxilase e o antitransportador de zinco, que estarão positivos no DM1 em 90% dos casos e negativos no DM2. O peptídeo C é outro diferencial que pode ser dosado para melhor elucidação do caso. Ele é uma fração biológica resultante da clivagem da pró-insulina produzida pelas células beta pancreáticas, sendo, portanto, um marcador indireto de síntese insulínica. Logo, o peptídeo C estará reduzido no DM1, visto que há diminuição na produção de insulina pelas células beta remanescentes, e no DM2 recém-diagnosticado encontrará valores normais ou elevados, pois há uma superprodução de insulina em compensação à resistência à insulina.

LADA: apesar de as duas formas serem diagnosticadas nos indivíduos adultos, no LADA, em sua maioria, o IMC é normal ou abaixo do normal, há sintomas agudos ao diagnóstico, história pessoal e familiar de doença autoimune. Entretanto o DM2 caracteriza-se por apresentar IMC elevado, mostrarem-se assintomáticos ou oligossintomáticos e não está relacionado com doenças autoimunes. Deve suspeitar de LADA em pacientes que foram recentemente diagnosticados como DM2, que até responderam à terapêutica com antidiabéticos orais, porém, num curto intervalo de tempo 1 a 2 anos, evoluem com a necessidade de insulinização plena. Nestes pacientes, devemos titular os níveis de autoanticorpos: anti-GAD, anti-ilhota, anti-insulina, e o antitransportador de zinco (ZnTn8).

O câncer de pulmão e o câncer do trato gastrointestinal: assim como outras neoplasias, apresentam como achado físico a acantose nigricans, diferenciando-se do DM tipo 2 por não apresentar os sintomas de hiperglicemia e as complicações características da patologia em questão.

Diabetes secundário a fármacos/medicamentos: muitos agentes farmacêuticos são reconhecidamente causadores de comprometimento da tolerância à glicose e, em muitos casos, de diabetes mellitus. O mecanismo da hiperglicemia depende da droga usada, mas, de modo geral, eles causam redução na produção ou na ação da insulina. Os glicocorticoides são uns dos principais fármacos, causam hiperglicemia por meio de diversos mecanismos, um efeito conhecido dos esteroides é a resistência à insulina no fígado e nos músculos, o ganho de peso e quando em doses elevadas, também agem

sobre as células beta para diminuir a resposta compensatória à hiperglicemia. No entanto, diferentemente do DM2, não costumam cursar com *acantose nigricans* em pessoas previamente hígidas e é potencial a regressão do quadro após a retirada desses medicamentos. São exemplos: glicocorticoides, antipsicóticos, hormônios tireoidianos, diuréticos tiazídicos, antirretrovirais, interferona-alfa, fenitoína, agonistas beta-adrenérgicos, diazóxido e ácido nicotínico.

Diabetes secundário às endocrinopatias: a sua gênese está no aumento de hormônios contrarregulatórios da insulina, que atuam diminuindo sua secreção e dificultando sua ação, de modo a elevar o risco de surgimento de hiperglicemia. Entre esses hormônios estão as catecolaminas (feocromocitoma), hormônio da tireoide (tireotoxicose), glucagon (glucagonoma), somatostatina pancreática (somatostatinoma), o hormônio do crescimento (acromegalia) e glicocorticoides (doença ou síndrome de Cushing). Níveis aumentados de hormônio do crescimento, hormônio da tireoide, glicocorticoides, catecolaminas ou glucagon comprometem a responsividade periférica à insulina. Na síndrome de Cushing, de modo especial, há o excesso de glicocorticoide endógeno, que promove um aumento da resistência insulínica por reduzir a expressão de GLU-4 em tecidos que captam glicose, como músculo e tecido adiposo. Outrossim, pode ocorrer uma redução da liberação de insulina pelas células beta devido um excesso de catecolaminas, de somatostatina e de uma hipocalêmia por excesso de aldosterona. No entanto, o diabetes mellitus franco acontece, sobretudo, em pessoas com defeitos preexistentes de secreção de insulina. As principais características clínicas são as da endocrinopatia de base e os sinais/sintomas de hiperglicemia dificilmente estão presentes, salvo em pacientes com síndrome de Cushing severa.

● **Tratamento**

O tratamento do diabetes melito tipo 2 envolve as modificações no estilo de vida (reeducação alimentar, atividade física, perda ponderal e cessação do tabagismo) associada à administração de hipoglicemiantes orais, injetáveis e/ou insulina. O objetivo do tratamento é diminuir os riscos de complicações micro e macrovasculares, mantendo o controle metabólico. Para isso, se preconiza um rígido controle de glicemia, hemoglobina glicada, lipídios e pressão arterial.

Tratamento não farmacológico

A mudança de estilo de vida é um dos pilares do tratamento e englobam:

- Dietoterapia: individualizar a composição alimentar de acordo com as necessidades e predileções do paciente, sendo recomendado manter uma ingestão diária:

#Carboidratos -> 45%-60%, podendo usar padrões dietéticos com menor teor de carboidratos para o paciente com DM2;

#Fibras alimentares -> mínimo 20 g/1.000 kcal;

#Sacarose -> máximo 5 a 10% do valor energético total (VET), sendo que 5% proporciona mais efeitos benéficos;

#Proteínas -> 15 a 20% do VET;

#Gordura total (GT) -> 20 a 35% do VET, dando prioridade para ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados; restringir saturados a no máximo 10% e isenta de trans;

#Vitaminas e minerais -> seguem as mesmas recomendações da população não diabética.

- Para perda ponderal: programas de estilo de vida com um déficit energético de 500 a 750 kcal/dia ou que proporcionam de 1.200 a 1.500 kcal/dia para mulheres e 1.500 a 1.800 kcal/dia para homens, segundo o peso corporal inicial do paciente. A meta é uma redução e manutenção de menos 7% do peso inicial; no caso de indivíduos com DM2 muito obesos, uma redução de 5% já traz benefícios.
- Bebidas alcoólicas: ingestão diária de álcool de uma dose ou menos para mulheres e duas doses ou menos para homens (uma dose = 150mL de vinho - uma taça; uma dose = 360 mL de cerveja - uma lata pequena; uma dose= 45 mL de destilados), que equivale a 15 g, em média, de etanol. Em tal caso, antes ou durante o consumo alcoólico deve ser ingerido carboidrato.
- Atividade física: combinação de exercícios aeróbios (mínimo 150 minutos semanais de exercícios moderados/vigorosos) e resistidos (2-3 sessões/semana em dias não consecutivos) e diminuir o tempo gasto em atividades sedentárias diárias.
- Suspensão do tabagismo.

Tratamento farmacológico

A escolha do agente antidiabético oral baseia-se nos mecanismos de resistência à insulina, falência progressiva da célula beta, múltiplos transtornos metabólicos (dislipidemia e inflamação vascular) e repercussões micro e macrovasculares.

A recomendação é de que os níveis de HbA1c sejam mantidos nos valores mais baixos possíveis, sem aumentar desnecessariamente o risco de hipoglicemias (tabela 2).

Parâmetro	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
hemoglobina glicada	Adultos (não gestantes) ≤7% Idosos (dependendo do estado de saúde) Entre 7,5% e 8,5%.	As metas devem ser individualizadas de acordo com: • duração do diabetes; • idade/expectativa de vida; • comorbidades; • doença cardiovascular;

Parâmetro	Metas terapêuticas	Níveis toleráveis
		<ul style="list-style-type: none"> • complicações microvasculares; • hipoglicemia não percebida
glicemia de jejum	80-100 mg/dL	<130 mg/dL
glicemia pré-prandial	80-100 mg/dL	<130 mg/dL
glicemia pós-prandial	<160 mg/dL	<180 mg/dL

Tabela 2.2 - Metas e níveis glicêmicos toleráveis. Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020.

● **Metas obtidas por monitorização contínua da glicose**

A monitorização contínua da glicose (*Continuous glucose monitoring* – CGM) proporciona medidas contínuas da glicose intersticial, adquirindo esses dados por meio de sensores durante um período de, no mínimo, 10 dias. Esse método nos permite identificar variações e gerar indicadores clínicos que se correlacionam com o controle glicêmico e a HbA1c.

Quando em uso do CGM, pacientes com DM2 instável que usam múltiplas doses de insulina, devem utilizar os parâmetros de variabilidade glicêmica, como o Tempo no Alvo - TIR (tempo em que o paciente com DM2 mantém a glicemia nos limites prefixados - entre 70 e 180 mg/dL), o tempo em hipoglicemia (tempo mantido abaixo do alvo preestabelecido – glicose < 70 mg/dL) e o tempo acima do alvo (TAR – Time Above Range) de 180 mg/dL e 250 mg/dL. A relevância desses parâmetros, obtidos a partir do CGM, são, em parte, devido à correlação do TIR com complicações microvasculares, como retinopatia e neuropatia diabética.

	TEMPO NO ALVO (TIR)	TEMPO EM HIPOGLICEMIA (TBR)	TEMPO ACIMA DO ALVO (TAR)
Diabetes Melito tipo 2	>70% (Alvo: 70-180 mg/dL)	<4% abaixo de 70 mg/dL <1% abaixo de 54 mg/dL	<25% >180 mg/dL
Diabetes Melito tipo 2 frágil	>50% (Alvo: 70-180 mg/dL)	<1% abaixo de 70 mg/dL	>90% <250 mg/dL

Tabela 2.3 - Metas de variabilidade glicêmica. Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, 2020.

● **Agentes antidiabéticos**

Os antidiabéticos orais são fármacos que reduzem a glicemia, com o objetivo de mantê-la na meta terapêutica. Eles são agrupados em: os que incrementam a secreção pancreática de insulina (sulfonilureias e glinidas); os que reduzem a síntese hepática de glicose (biguanidas); os que diminuem a velocidade de absorção de glicídios (inibidores das alfaglicosidases); os que aumentam a utilização periférica de glicose (glitazonas); os que executam efeito incretínico mediado pelos hormônios GLP-1 (peptídeo semelhante a glucagon 1), GIP (peptídio inibidor gástrico) e agindo simultaneamente na célula beta e alfa, reduzindo a produção de glucagon (inibidores da DPP-4); os que impedem a reabsorção renal da glicose filtrada nos glomérulos (inibidores do SGLT-2) (tabela 4).

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO NÃO INSULÍNICO DO DM2		
Fármaco	Classe	Mecanismo de ação
Dapagliflozina Empagliflozina Canagliflozina	Inibidores do SGLT-2	Impede a reabsorção renal de glicose por meio da inibição das proteínas SGLT2.
Metformina	Biguanidas	Atua na resistência à insulina, com mecanismos de ação primários de redução da produção hepática e aumento da captação intestinal de glicose.
Pioglitazona	Tiazolidinedionas (glitazonas)	Combatte primariamente a resistência à insulina, aumentando a sensibilidade do músculo, tecido gorduroso e fígado à ação da insulina.
Repaglinida Nateglinida	Glinidas	Estimulam a produção endógena de insulina pelas células beta do pâncreas, com duração de ação rápida (1-3 horas).

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO NÃO INSULÍNICO DO DM2		
Fármaco	Classe	Mecanismo de ação
Vildaglipina Sitagliptina Saxagliptina Linagliptina Alogliptina	inibidores da DPP-IV	Elevam os níveis séricos do GLP1.
Semaglutida Liraglutida Lixisenatida Dulaglutida		
Gliclazida Glibenclamida Glimepirida		

Tabela 2.4 - Fármacos utilizados no tratamento não insulínico do DM2. Fonte: Sociedade Brasileira de Diabetes, (2019).

● **Para a escolha da droga, deve-se levar em conta:**

- Estado geral do paciente;
- Idade;
- Obesidade;
- Comorbidades presentes, excepcionalmente a doença renal crônica diabética e doença cardiovascular;
- Valores da HbA1c e das glicemias de jejum e pós-prandial;
- Eficácia do medicamento;
- Risco de hipoglicemia;
- Possíveis interações medicamentosas;



- Custo do medicamento;
- Preferência do paciente.

● **Recomendações do tratamento farmacológico para pessoas com DM2 sem complicações vasculares ou renais**

Em indivíduos com diagnóstico recente de DM2, ausência de tratamentos anteriores e de complicações cardiorrenais, a HbA1c inicial é o parâmetro de mais valia para estabelecer a indicação. Recomenda-se, dependendo do nível de hiperglicemia e da variabilidade glicêmica, que o controle glicêmico seja analisado entre 1 e 3 meses após o início do tratamento

- HbA1c inicialmente entre 6,5% e 7,5%: primeira escolha é a Metformina em monoterapia, exceto em casos de intolerância gastrointestinal severa ou quando a taxa de filtração glomerular (TFG) for <30 mL/min/1,73 m², o que pode ocorrer mesmo sem complicações do DM2. Se, após 3 meses, a meta glicêmica (HbA1c ≤7%) não for atingida, considera-se a instituição de terapia dupla. Outrossim, as medidas de estilo de vida estão indicadas em todos os níveis de tratamento, a despeito da terapia medicamentosa.
- HbA1c entre 7,5% e 9,0%: iniciar terapia dupla com metformina associada a outro antidiabético oral ou injetável, preferencialmente os análogos do receptor do GLP-1 e inibidores do SGLT2, pelos seus efeitos positivos na perda ponderal, pelo impacto dos inibidores do SGLT2 na proteção renal, inclusive em indivíduos com TFG normal, e pelo efeito protetor cardiovascular dos análogos do receptor do GLP-1.
- HbA1c >9,0%: se paciente assintomático, deve-se considerar a instituição de terapia dupla com metformina associada a insulina. Se, após 3 meses, a meta de HbA1c não for alcançada, deve-se ponderar a instituição de terapia tripla (metformina + 2 opções de antidiabéticos orais) ou a manutenção da terapia insulínica. Se, após 3 meses de terapia tripla, a meta da HbA1c não for atingida, pode-se introduzir a terapia quádrupla (metformina + 3 antidiabéticos orais) ou a terapia baseada em insulina. Se paciente sintomático (poliúria, polifagia, polidipsia e perda de peso não intencional), deve-se implementar terapia baseada em insulina, com ou sem metformina.

✍ INTERAGINDO COM O LEITOR

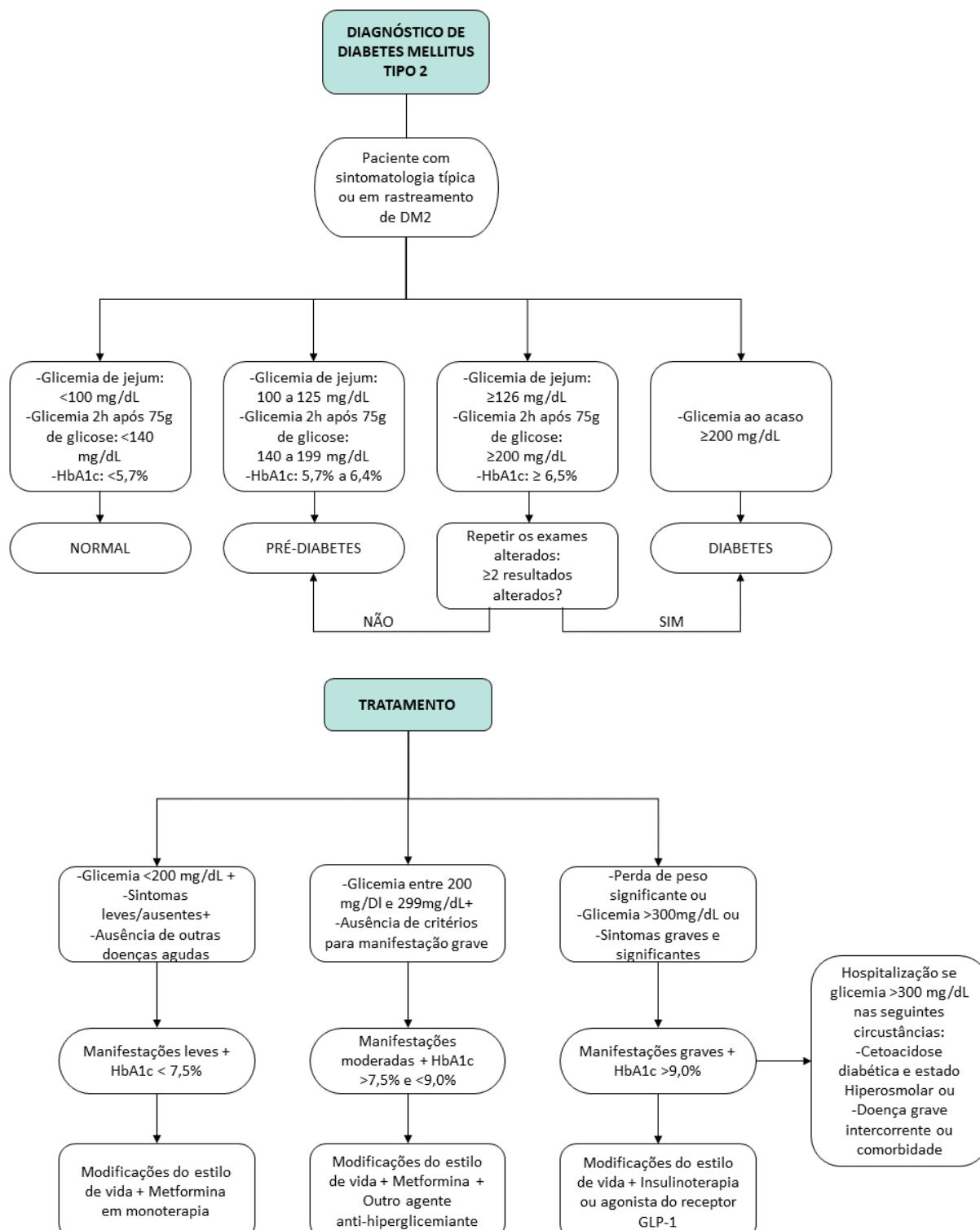
1. Qual é o principal mecanismo de ação incretínico dos análogos do GLP-1?
2. Quais os fatores de risco para o desenvolvimento de DM2?
3. Sobre o tratamento farmacológico da DM2, assinale a alternativa correta:

RESPOSTA DO FLASHCARD

Os adenocarcinomas gastrointestinais (70 a 90% dos casos), principalmente o adenocarcinoma gástrico (60%). Neoplasias de pulmão, mama, próstata, rins, tireoide, dentre outros, aparecem em menor porcentagem.

- a) Comorbidades presentes, excepcionalmente distúrbios psiquiátricos e doença cardiovascular devem ser analisadas para a escolha do antidiabético oral.
- b) Os antidiabéticos orais são fármacos que elevam a glicemia, com o objetivo de mantê-la na normalidade.
- c) As biguanidas reduzem a síntese hepática de glicose.
- d) As glitazonas diminuem a utilização periférica de glicose.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. O GLP-1 é um hormônio liberado pelas células L enteroendócrinas, localizadas no íleo e no cólon, que estimula a secreção de insulina de maneira glicose-dependente, inibe a secreção de glucagon e o débito hepático de glicose, retarda o esvaziamento gástrico, causa saciedade e diminui o apetite, propiciando perda de peso. Logo, como os análogos do GLP-1 estimulam os receptores do hormônio GLP-1 e esse hormônio encontra-se baixo no diabetes melito tipo 2, essas drogas demonstraram grande benefício. Outrossim, estudos demonstraram que o GLP-1 preserva a quantidade de células β , propiciando neogênese, proliferação e inibição da apoptose das mesmas.
2. Os fatores de risco para DM2 são: histórico familiar da doença, idade ≥ 45 anos, obesidade, sedentarismo, diagnóstico prévio de pré-diabetes ou diabetes melito gestacional (DMG), hipertensão arterial e dislipidemia.
3. c)

REFERÊNCIAS

- VILAR, Lúcio (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.
- SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. **O Essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Posicionamento Oficial SBD nº 02/2020. TRATAMENTO DA HIPERGLICEMIA NO DIABETES TIPO 2, 2020b.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. [Internet]. 2019[citado 2020 out 04]. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>

CASO CLÍNICO 3

COMPLICAÇÕES AGUDAS DE DM1 E DM2

Felipe Moita Muniz, Erislan Rodrigues dos Santos, Amanda Beatriz Sobreira de Carvalho, Roberto Eudes Pontes Costa Filho, Louise Lara Martins Teixeira Santos e Alan Aguiar Muniz

ID: A. E. J., masculino, 14 anos, branco, natural de Tianguá-CE.

Queixa principal: “falta de ar”, há duas horas.

HDA: paciente dá entrada no hospital de seu município apresentando êmese, inapetência, taquipneia e hiperglicemia. Associado a isso, segundo a mãe, nos últimos sete dias, o paciente havia apresentado polidipsia, poliúria, enurese noturna, associado à perda de peso não intencional de 7 kg em uma semana; em seguida, evoluiu com lesões eritematoftosas em língua, dolorosas ao alimentar-se e não pruriginosas. Mãe relatou que, há três dias, o paciente evoluiu com “respiração ofegante” e um episódio de “vômito”, quando, então, deu entrada no hospital.

Antecedentes pessoais:

- Nega conhecimento de comorbidades;
- Nega histórico prévio de acidente vascular cerebral (AVC), de infarto agudo do miocárdio e de doença aterosclerótica periférica;
- Nega internações ou cirurgias prévias;

Medicamentos em uso domiciliar: nenhum.

Antecedentes familiares: pai de 47 anos, diagnosticado com diabetes mellitus tipo 1 aos 12 anos. Na família não tinha histórico de eventos cardiovasculares (IAM, AVC ou IAP) antes dos 55 ou 65, respectivamente, para homens e para mulheres.

Hábitos de vida: sedentário e com hábitos alimentares saudáveis.

Exame físico:

- Geral: mal estado geral, desidratado 4+/4, perfusão capilar reduzida, sonolento, porém conseguiu responder dados como nome, idade, peso e pediu água;
- Antropometria: peso: 30 kg; altura: 1,2m; IMC 20,83 kg/m²; circunferência abdominal 66,8 cm;
- Pele: ressecada, sem prurido;

- Não apresentou alterações ao exame cardíaco e abdominal, mas ao exame pulmonar, apresentava-se taquidispneico, com respiração de Kussmaul. Apresentou poliúria. Nesse momento, a PA era 130X90 mmHg e a FC 111 bpm.
- Extremidades: panturrilhas livres, sem edemas, pulsos presentes, simétricos e amplos.

Exames laboratoriais admissionais:

- Gasometria venosa: PH 6,9 (VR: 7,35 – 7,45); pCO₂ 28 (VR: 35 – 45 mmHg); pO₂ 41 (VR: 80 – 100 mmHg); bic 6,3 (VR: 22 – 26 mEq/l); be -28,7 (VR: -3 - +3) e SatO₂ 50,9% (VR: 95 – 97 %)
- Hemograma: hemoglobina 14,1 (VR: 13 – 16 g/dl); hematócrito 50,6 (VR: 38 – 50%); VCM 77 (VR: 80 – 98 fL); leucócitos 19160 (4000 – 11000); linfócitos 19% (VR: 20 – 50%), plaquetas 41200 (VR: 121,66 – 412,26 mil/ml³). • Ureia: 26 (VR: 16-40 mg/Dl); creatinina: 0,5 (VR: 0,6-1,2 mg/Dl); glicose: 247 (VR: 60-110 mg/dl); sódio 153 (VR: 135-145 mmol/L); potássio: 4,2 (VR: 3,5-5,5 mmol/L).

Exames de imagem: foi solicitado um raio-X de tórax, que não mostrou alterações.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

O paciente do caso apresenta quadro típico de diabetes mellitus tipo 1, com complicações agudas de cetoacidose diabética, caracterizada por hiperglicemia, desidratação, acidose metabólica e cetose, na vigência de insuficiência profunda de insulina.

● **Respostas direcionais às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- Diagnóstico sindrômico: cetoacidose diabética
- Diagnósticos diferenciais: intoxicação por salicilatos; intoxicação por organofosforados; infecção grave; gastroenterite aguda; desidratação hipernatrêmica; tubulopatia renal; pneumonia; broncoespasmo; coma; abdome agudo; cetoacidose alcoólica e acidose lática.
- Diagnóstico etiológico: cetoacidose diabética (CAD) devido à omissão da administração de insulina. O diabetes mellitus tipo 1 é responsável pela maioria dos casos de diabetes na pediatria e comumente é diagnosticado a partir de complicações agudas que ocorrem na infância.

- Qual o próximo passo para confirmação diagnóstica: verificação da tríade bioquímica característica da CAD – hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica com hiato aniónico (anion gap) alto.
- Qual o próximo passo terapêutico: restaurar o volume circulatório e a perfusão tecidual, reduzir gradualmente a glicemia e a pressão osmótica, corrigir o desequilíbrio de eletrólitos e a cetose, bem como identificar e tratar o fator desencadeante, como uma possível infecção.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

No presente caso, você deve saber reconhecer os sinais e sintomas de uma complicação aguda, principalmente encontrada em portadores de diabetes mellitus (DM) tipo 1, que se caracteriza, predominantemente, por hiperglicemia e acidose metabólica. Dor abdominal, náuseas e vômitos estão presentes em 40 a 75% dos casos. Ao exame físico, são comuns sinais de desidratação, taquicardia, hipotensão e, nos casos mais graves, choque. Respiração de Kussmaul (em casos de acidose metabólica grave), hálito cetônico e dor à palpação abdominal são achados adicionais. Na CAD, o nível de consciência varia de estado de pleno alerta a coma profundo. Ainda, a despeito da presença de infecção, os pacientes com CAD podem se mostrar eutérmicos ou mesmo com leve hipotermia.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

1. Tríade bioquímica da CAD

De acordo com a American Diabetes Association (ADA), a CAD se caracteriza por glicemia > 250 mg/dl, cetonemia (sempre que possível, é recomendada a dosagem do beta-hidroxibutirato no sangue) e acidose metabólica ($\text{pH} < 7,3$ e bicarbonato < 18 mEq/l). Contudo, até 7% das pessoas com CAD se apresentam com glicemia < 200 mg/dl, caracterizando a chamada cetoacidose diabética euglicêmica.

2. Desequilíbrios eletrolíticos característicos da CAD

Potássio: pacientes com CAD e estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) têm déficit no potássio corporal total em torno de 3 a 5 mmol/kg. Ainda assim, o nível de potássio sérico medido na admissão hospitalar frequentemente se encontra na faixa da normalidade, devido à saída desse íon de dentro das células.

Sódio: os níveis de sódio geralmente estão normais ou baixos. A perda renal e gastrointestinal (vômitos), a desidratação e a transferência de líquidos do intracelular para o extracelular devido à hiperglicemia são os principais causadores da hiponatremia desses pacientes. Deve-se corrigir o sódio para o nível de glicose.

Anion gap: o anion gap ou hiato aniónico tipicamente está aumentado na CAD (>12 nos casos moderados ou graves). Ele é calculado subtraindo-se da concentração de sódio a soma entre cloro e bicarbonato.

3. Diferença entre CAD e estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH)

Ao contrário da CAD, o estado hiperosmolar hiperglicêmico geralmente ocorre em portadores de DM tipo 2, nos quais a baixa produção de insulina ainda é suficiente para prevenir a intensificação do processo lipolítico e, consequentemente, a cetonemia. Diferentemente do que ocorre na CAD, o EHH tem desenvolvimento insidioso e se manifesta dias a semanas após os eventos precipitantes. Neste período, são frequentes manifestações de descompensação do DM e distúrbios do sensório. Taquipneia apenas se faz presente diante do concomitante acidose. A desidratação geralmente é mais intensa no EHH, devido ao maior déficit de líquidos. Uma sobreposição significativa entre CAD e EHH ocorre em mais de um terço dos pacientes.

Diferenciação entre estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) e cetoacidose diabética (CAD)		
Quadro clínico e achados laboratoriais	EHH	CAD
Desidratação	Desidratação mais importante	Menos desidratados
Coma	Em cerca de 50%	Em cerca de 50%
Hiperventilação	Ausente	Presente
Idade mais frequente	>40 anos	<40 anos
Tipo usual de diabetes	Tipo 2	Tipo 1
Diagnóstico prévio de diabetes	Em cerca de 50%	Em 33 a 85%
Pródromos	Vários dias	Menos de um dia
Sintomas e sinais neurológicos	Muito comuns	Raros
Doença renal ou cardiovascular associada	85%	15%
Glicemia (mg/dl)	600 a 2400	250 a 800
Cetonúria	<2 ⁺	>2 ⁺
Na ⁺ sérico	Normal, alto ou baixo	Em geral, baixo
K ⁺ sérico	Normal ou alto	Alto, normal ou baixo
Bicarbonato	Normal	Baixo
pH sanguíneo	Normal ($>7,3$)	Baixo ($<7,3$)
Osmolalidade plasmática efetiva (mOsm/kg)	>320	Variável (em geral, <320)
Mortalidade	>15%	<5%

Tabela 3.1 - Adaptado de Vilar, 2021.

● **Abordagem clínica: qual o manejo adequado para diagnóstico?**

O diagnóstico de cetoacidose diabética é baseado na anamnese, exame físico e verificação de parâmetros laboratoriais.

1. Anamnese

- São importantes de serem investigadas as seguintes questões:

Idade; peso anterior, para avaliar o grau de desidratação; detalhar o início, duração e progressão dos sintomas.

- No paciente com diagnóstico prévio de diabetes, perguntar:

Data do diagnóstico: pacientes com diagnóstico recente ainda não têm um bom conhecimento sobre como lidar com a doença, enquanto aqueles com muitos anos de diabetes já podem ter outras complicações associadas; provável motivo para a descompensação: transgressão alimentar, infecção, omissão da insulina etc.; conduta tomada em casa ou em outro centro médico para tentar reverter a cetoacidose e a resposta clínica; regime atual de insulinoterapia: nome da insulina (NPH, regular, Humalog [Lispro], Lantus [Glargina]), doses de cada uma delas, locais de aplicação, conservação, conhecimento sobre o prazo de validade, etc. É fundamental perguntar sempre sobre o último horário e dose de insulina administrada antes de vir para a unidade de emergência. Também é importante questionar sobre o método de monitoração domiciliar da glicose (glicemia, glicosúria) e seus resultados mais recentes; resultados de últimos exames laboratoriais: hemoglobina glicosilada, frutosamina, função renal e função tireoidiana; presença de alguma outra comorbidade: retinopatia, nefropatia, neuropatia, doença celíaca, tireoidopatia etc.; hospitalizações prévias devido ao diabetes: quantas vezes, por que razões, necessidade de UTI, data e motivo do último internamento;

Já no paciente sem diagnóstico prévio de Diabetes, é importante diferenciar se os sintomas apresentados são mesmo de diabetes ou se são resultados de algum dos seus diagnósticos diferenciais.

2. Exame físico

- **O exame físico deve enfatizar os seguintes aspectos:**

Sinais vitais; peso; avaliar grau de desidratação, o que, muitas vezes, é difícil pelo fato de a desidratação ser predominantemente intracelular. Checar: umidade das mucosas, turgor, cor e temperatura da pele, frequência e amplitude dos pulsos periféricos e centrais, enchimento capilar, nível de consciência e pressão arterial. Nos pacientes com desidratação grave ou choque, iniciar imediatamente reposição volêmica com SF 0,9% ou Ringer Lactato. Investigar a presença de respiração de Kussmaul. Excluir pneumonia, broncoespasmo, outras causas de acidose e hiperventilação histérica.

Também é importante verificar a existência de hálito cetônico; examinar a possibilidade de processos infecciosos como fatores precipitantes da cetoacidose. Não esquecer de examinar a genitália para excluir vulvovaginites ou balanopostites; checar a habilidade de ingestão por via oral, necessidade de sonda nasogástrica, sonda vesical e oxigenoterapia.

3. Exames complementares

Critérios de diagnóstico laboratorial e estratificação de gravidade da CAD segundo a ADA em 2009			
Parâmetros	CAD leve	CAD moderada	CAD grave
Glicemia (mg/dl)	>250	>250	>250
pH arterial	7,25 a 7,3	7,0 a 7,24	<7,0
Bicarbonato (mEq/l)	15 a 18	10 a 14	<10
Cetonúria	positiva	positiva	positiva
Cetonemia	positiva	positiva	positiva
B-hidroxibutirato sanguíneo ou urinário (mmol/l)	>3	>3	>3
Anion gap	>10	>12	> 12
Status mental	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma

Tabela 3.2 - Adaptada de Vilar, 2021.

● Diagnósticos diferenciais

1. Distúrbios que causam: hiperglicemia, glicosúria e acidose

Intoxicação por salicilatos: o relato da ingestão de doses excessivas de salicilatos, a qual pode ser confirmada pela dosagem do seu nível sérico, contribui para o diagnóstico diferencial.

Intoxicação por organofosforados: ajudam no diagnóstico diferencial a história de ingestão do pesticida e a presença de outras alterações típicas deste envenenamento como miose, broncorreia, sialorreia etc.

Infecção grave: além do foco infeccioso definido ou presumível, o paciente apresenta febre, sinais de toxemia, leucocitose com desvio para esquerda etc.

2. Distúrbios que causam: desidratação

Gastrenterite: Neste caso, o paciente apresenta a associação de desidratação e oligúria ao invés de desidratação e poliúria como acontece na cetoacidose.

Desidratação hipernatrêmica: na cetoacidose diabética, o comum é a ocorrência de pseudohiponatremia.

Choque hipovolêmico: A história clínica de perdas acentuadas de sangue ou de água + eletrólitos (vômito, diarreia) leva à etiologia do choque.

3. Distúrbios que causam: glicosúria e cetonúria

Tubulopatias renais: exclui o diagnóstico de cetoacidose, a ausência de hiperglicemia, cetonemia e desidratação.

Uso de soluções de glicose hipertônica por via parenteral.

4. Distúrbios que causam: taquipneia

Pneumonia: a ocorrência de febre, dor torácica, crepitos na auscultação pulmonar e alterações radiológicas confirmam o diagnóstico da infecção pulmonar.

Broncoespasmo: a ausência de hiperglicemia, acidose metabólica e cetonemia, bem como a ausência dos sintomas típicos da cetoacidose (desidratação, hálito cetônico), contribui para afastar a possibilidade de cetoacidose.

5. Distúrbios que causam: coma

Qualquer condição que leve ao paciente chegar em coma na Unidade de Emergência (intoxicações, hipoglicemia, coma hiperosmolar não cetótico) deve entrar no diagnóstico diferencial com cetoacidose.

6. Distúrbios que causam: abdome agudo

Condições que cursam com dor abdominal intensa, náusea, vômito e desidratação podem simular a cetoacidose. Ajuda no diagnóstico diferencial o fato de na cetoacidose a dor abdominal melhorar apenas com a hidratação.

● Tratamento

A prioridade da terapia é o reconhecimento e tratamento precoce das alterações clínicas ameaçadoras à vida, por exemplo: choque hipovolêmico, distúrbios eletrolíticos e ácido-básicos. Posteriormente, será iniciada a reposição de insulina e orientação alimentar.

É possível dividir a abordagem terapêutica em medidas gerais e em medidas específicas.

Medidas gerais: assegurar o “ABC”; obter um ou mais acessos venosos calibrosos; solicitar os exames pertinentes (de imediato: glicemia capilar, gasometria, cetonúria e glicosúria); instalar monitoração cardiorrespiratória; estar atento para alterações eletrocardiográficas sugestivas de distúrbios eletrolíticos, principalmente do potássio; recomendar dieta zero até que o paciente esteja consciente, sem náusea, vômito ou distensão abdominal. Reiniciar alimentação por via oral de modo progressivo, iniciando com líquidos até ter certeza de que o paciente tolera alimentos sólidos;

Avaliar necessidade de sonda naso-gástrica: se houver diminuição do nível de consciência com risco de aspiração, vômitos incoercíveis, distensão abdominal, íleo

paralítico etc.; sonda vesical: A indicação é restrita apenas aos pacientes com depressão acentuada da consciência nos quais não se pode medir a diurese de modo não invasivo, por exemplo, utilizando a pesagem de fraldas, preservativo sobre o pênis e conectado a uma bolsa coletora etc.; oxigenoterapia: indicada para pacientes com baixa SatO₂ ou baixa PaO₂. Identificar e tratar fatores precipitantes (vômito, infecção).

Medidas específicas: as medidas específicas usadas no tratamento da cetoacidose diabética são: hidratação, reposição de insulina; correção dos distúrbios eletrolíticos e correção da acidose metabólica.

Hidratação: restaura o volume intravascular e a perfusão renal, além de reduzir os níveis dos hormônios contra reguladores e a hiperglicemia. Solução salina ou fisiológica (SF) isotônica (a 0,9%), é infundida a uma taxa de 500 a 1000 ml/h durante as primeiras 2 a 4 horas, seguida pela infusão de 250 a 500 ml/h de FS a 0,9% (se o sódio sérico estiver baixo) ou 0,45% (se o sódio sérico estiver normal ou elevado). Quando a glicemia estiver entre 200 e 250 mg/dl na CAD e entre 250 e 300 mg/dl no EHH, muda-se a reposição de líquidos para solução glicosada (SG) a 5% e SF 0,45%, com o intuito de minimizar o risco de queda muito rápida da glicemia, o que poderia favorecer o surgimento de hipoglicemia e edema cerebral, bem como o agravamento da cetoacidose.

Insulinoterapia: o pilar no tratamento da CAD e do EHH é o uso de insulina em doses baixas, o qual, além de possibilitar redução contínua e lenta da glicemia, suprime a lipólise, a neoglicogênese e a cetogênese.

Como administrar: para a maior parte dos especialistas, o tratamento ideal é a administração de insulina regular (IR) por infusão intravenosa na dose de 0,1 U/kg/h, com medição da glicemia capilar ou plasmática a cada uma ou duas horas. Se não houver uma resposta adequada após a primeira hora de tratamento (redução na glicemia de 50 a 75 mg/dl ou de, pelo menos, 10%), um bolus IV de IR (0,14 U/kg) deve ser administrado, com manutenção da infusão na dose prévia. Essa dose deve ser posteriormente ajustada, se necessário. Quando a glicemia cair abaixo de 200 a 250 mg/dl na CAD ou 200 a 300 mg/dl no EHH, a infusão de insulina deve ser reduzida para 0,02 a 0,5 U/kg/h, visando manter a glicemia entre 150 e 200 mg/dl na CAD e entre 250 e 300 mg/dl no EHH, até a resolução da acidose metabólica e da hiperosmolaridade, respectivamente.

Quando administrar: a insulinoterapia deve ser instituída precocemente, exceto quando o potássio estiver < 3,3 mEq/l. Nesses casos, o ideal é, inicialmente, hidratar o paciente, instituir a reposição de potássio e aguardar que alcance valores > 3,2 mEq/l para iniciar a insulinização, como forma de evitar arritmias potencialmente fatais e fraqueza dos músculos respiratórios.

Quando suspender a insulina intravenosa: a troca para insulina subcutânea (SC) deve ser realizada em pacientes aptos para receber alimentação oral após a resolução do CAD ou do EHH. Segundo os critérios da ADA, a resolução de cetoacidose inclui glicemia < 200 mg/dl e dois dos seguintes achados: bicarbonato sérico ≥ 15 mEq/l, pH venoso > 7,3 e

anion gap ≤ 12 mEq/l. A resolução do EHH requer Posm < 320 mOsm/kg e normalização dos níveis de consciência.

É de suma importância que o médico responsável utilize uma terapêutica que combata a hiperglicemia de maneira gradativa, evitando reduções abruptas da glicose sérica, pois isso aumenta o risco de complicações para o paciente, sobretudo edema cerebral em crianças.

Quando da introdução da insulina SC, se o paciente não tiver diagnóstico prévio de DM, diversos esquemas podem ser adotados como, por exemplo, insulinas Glargina ou Degludeca (1 vez/dia), juntamente com as insulinas Glulisina, Aspart ou Lispro, antes das refeições.

Pacientes já sabidamente diabéticos deverão retornar às doses anteriores ou a doses modificadas, se necessário, em casos de DM 1. Nos pacientes com DM2, a reintrodução do esquema anti-hiperglicemiante, com ou sem a manutenção da insulinoterapia, deve ser individualizada.

Reposição de potássio: é preciso ter em mente que, em todos os episódios de CAD e EHH, existe déficit do potássio corporal. Não obstante, a calemia pode estar alta, normal ou baixa, dependendo principalmente da gravidade, do tempo de instalação e das diferenças individuais em relação às perdas. Se o paciente apresenta calemia $> 5,2$ mEq/l, não se deve infundir potássio inicialmente. Deve-se estar atento para possíveis alterações do ECG, e a mensuração do potássio deve ser realizada a cada 2 horas. Quando o potássio se reduz para menos de 5,0 mEq/l e há diurese, deve-se acrescentar potássio (20 a 30 mEq) em cada litro da solução de reidratação, titulando a concentração de modo a manter níveis de potássio e calemia entre 4 e 5 mEq/l. Raramente, pacientes com CAD podem se apresentar com hipocalémia acentuada ($\leq 3,3$ mEq/l) no início do quadro. Nessa situação, deve-se postergar a introdução da insulina e fazer reposição mais generosa (0,4 a 0,6 mEq/l/h) durante 6 horas ou o tempo necessário para alcançar o alvo ($> 3,3$ mEq/l), visando evitar arritmias potencialmente fatais e fraqueza da musculatura respiratória. A reposição deve ser feita apenas com cloreto de potássio, uma vez que o uso de fosfato de potássio não apresenta vantagens e pode provocar hipocalcemia. Deve-se, também, ficar atento para a ausência de ruídos abdominais, configurando íleo paralítico, consequência da existência de hipocalémia grave.

Reposição de bicarbonato: a administração de bicarbonato (HCO₃) na CAD é controversa e deve ser restrita a pouquíssimos casos. Nos pacientes com pH > 7 , a insulinoterapia inibe a lipólise e corrige a cetoacidose sem o uso de HCO₃. A administração de HCO₃ na CAD está associada a alguns efeitos adversos, tais como alcalose metabólica, hipocalémia, agravamento da anóxia tecidual, redução mais lenta da cetonemia, aumento no risco de edema cerebral, principalmente em crianças, e acidose paradoxal do líquor. No entanto, pacientes com CAD grave (HCO₃ < 10) podem cursar com queda do pH se não receberem HCO₃. Em razão dos potenciais efeitos deletérios da acidose metabólica grave (comprometimento da contratilidade miocárdica, vasodilatação

cerebral e coma), a maioria dos especialistas é favorável à administração de HCO_3 quando o pH está $< 6,9$. Nessa situação, acrescentam-se 2 ampolas (100 mEq) de bicarbonato de sódio a 400 mL de água estéril contendo 20 mEq/L de KCl e administra-se essa solução na velocidade de 200 mL/h durante 2 horas até que o pH exceda 7,0. Se isso não ocorrer, repete-se a infusão da solução até que o valor do pH esteja > 7 . Outros autores também recomendam o uso de HCO_3 , em dose menor (50 mEq), em casos de pH entre 6,9 e 7,0. Em crianças, o HCO_3 pode ser usado na dose de 1 a 2 mEq/kg em infusão durante 2 horas.

Reposição de fosfato, cálcio, magnésio e cloro: na CAD e no EHH, ocorre depleção do fosfato intracelular, como resultado de sua perda por conta da diurese osmótica. Esse déficit varia de 0,5 a 2,5 mmol/kg em adultos, mas não há dados em crianças. A queda da fosfatemia é exacerbada pela administração da insulina. Além disso, a hipofosfatemia está associada à diminuição do débito cardíaco, fraqueza dos músculos respiratórios, rabdomiólise, depressão do sistema nervoso central (SNC), crises convulsivas, insuficiência renal e hemólise. No entanto, a reposição rotineira de fosfato não oferece benefícios clínicos e aumenta o risco de hipocalcemia.

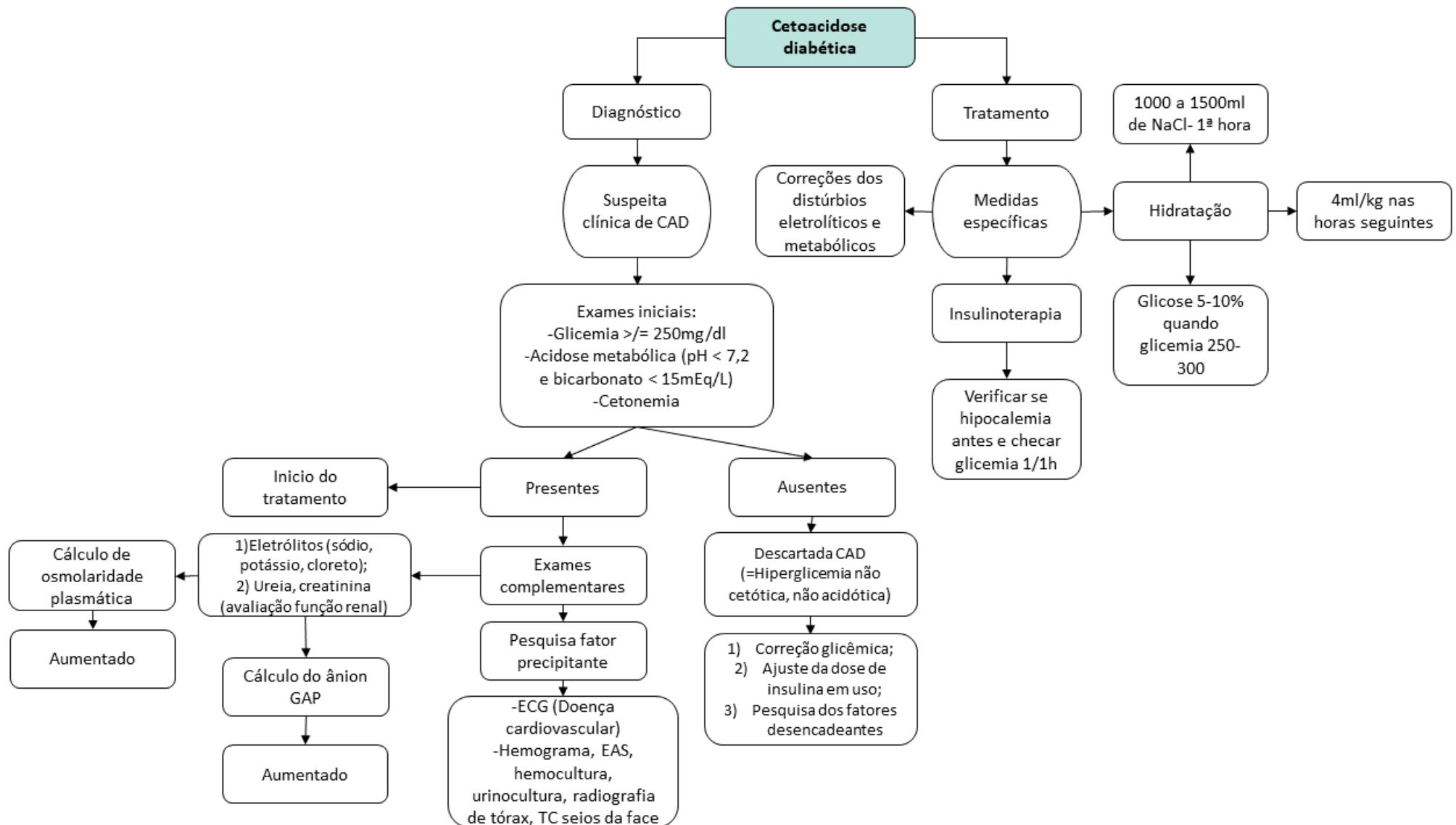
A reposição IV do fosfato apenas é recomendada quando há um quadro de disfunção cardíaca, anemia ou depressão respiratória, associado a níveis de fosfato $< 1 \text{ mg/dL}$. Quando necessário, 20 a 30 mEq/L de fosfato de potássio (K_2HPO_4) podem ser adicionados à reposição de líquidos. Conforme mencionado anteriormente, a reposição deve ser cuidadosa e, em casos de hipofosfatemia grave, a velocidade máxima recomendada para a reposição de K_2HPO_4 é 4,5 mmol/h (1,5 mL/h de K_2HPO_4). Geralmente, existe perda de cálcio nos quadros de CAD e EHH. No entanto, na maioria dos casos, essa perda não ocasiona distúrbios clínicos. Eventualmente, nos quadros desencadeados por pancreatite aguda, a hipocalcemia pode ser grave e ocasionar tetania (devido à saponificação dos ésteres). Não se sabe da relevância clínica da perda de magnésio. Se a magnesemia for $< 1,8 \text{ mEq/L}$ ou houver tetania, o sulfato de magnésio deverá ser administrado. A dose recomendada é de 5 g de sulfato de magnésio em 500 mL de solução salina a 0,45% durante 5 horas. Tem sido relatada discreta acidose hiperclorêmica nos quadros de CAD, principalmente após administração excessiva de líquidos contendo cloro.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Outra complicação bastante comum da DM é a hipoglicemia. Discorra sobre esse acometimento.
2. Qual a tríade bioquímica característica da cetoacidose diabética?
3. Acerca das diferenças entre EHH e CAD, assinale a alternativa correta:
 - a) No EHH a perda de líquidos é maior do que na CAD.
 - b) O EHH é característico da DM tipo 1 e o CAD da DM tipo 2.

- c) As manifestações clínicas do EHH são súbitas, de evolução rápida, enquanto as da CAD não.
- d) Os sintomas neurológicos são mais comuns na CAD do que no EHH.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Bioquimicamente, a hipoglicemia costuma ser definida como qualquer valor de glicemia < 70 mg/dl. Entretanto, essa definição não é satisfatória, já que grande parte das hipoglicemias percebidas e tratadas no dia a dia não chegam a ser medidas ou registradas.
Os sinais e sintomas de hipoglicemia são inespecíficos; por isso, o diagnóstico deve, sempre que possível, ser confirmado por meio da glicemia capilar ou venosa. As manifestações da hipoglicemia podem ser divididas nas resultantes de neuroglicopenia, ou seja, insuficiente concentração de glicose para o funcionamento adequado do SNC, e as consequentes à estimulação do sistema nervoso autônomo.
2. Hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica.
3. Letra A.

REFERÊNCIAS

- VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.
- Collet-Solberg PF. Cetoacidose diabética em crianças: revisão da fisiopatologia e tratamento com o uso do “método das duas soluções salinas”. J Pediatr (Rio J) 2001; 77(1): 9-16.
- PEREIRA, Mariélen Eduarda; DA SILVA LIMA, Urielly Tainá. DIABETES MELLITUS TIPO 1 EM PRIMODESCOMPENSAÇÃO POR CETOACIDOSE DIABÉTICA: UM RELATO DE CASO. **Revista Thêma et Scientia**, v. 10, n. 1, p. 266-275, 2020.

CASO CLÍNICO 4

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DE DM1 E DM2

Erislan Rodrigues dos Santos, Felipe Moita Muniz, André Lucas Portela, Fernanda Pimentel Arraes Maia, Madamile Pessoa Altino e José Roberto Frota Gomes Capote Júnior

ID: L.T.S, 57 anos, cor negra, masculino, católico, casado, advogado, natural, procedente e residente de Santana do Acaraú-CE.

Queixa principal: “dores nas pernas e visão ruim”.

#Início da queixa: há dois anos.

HDA: paciente comparece ao ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de Misericórdia de Sobral (SCMS) para consulta, com intenção de controlar o diabetes mellitus tipo 2, diagnosticado há cerca de 11 anos durante exames médicos de rotina exigidos no trabalho. Relata que não aderia ao tratamento, contudo, a partir desse momento, queria se cuidar mais. Paciente informa o antecedente mórbido de sobrepeso/obesidade desde a adolescência. Queixa-se, há cerca de 2 anos, de dores nos membros inferiores, especialmente à noite, que já o fizeram acordar diversas vezes e melhoraram ao deambular, caracterizando como “choques”. Relata, ainda, que recentemente vem apresentando nictúria (o que relaciona ao fato de beber muita água durante o dia, “pois o tempo em Santana do Acaraú anda muito quente e está com uma sede fora do normal”), além de polifagia (afirma que está comendo mais nas refeições e tem buscado se alimentar mais no período entre as refeições), mas nega perda de peso não intencional. Recentemente, o paciente foi encaminhado ao oftalmologista pelo médico da Unidade Básica de Saúde, pois estava se queixando de uma discreta diminuição da acuidade visual iniciada há 2 anos. Fez a consulta oftalmológica e o especialista sugeriu consulta endocrinológica (OBS: está com laudo da fundoscopia oftalmológica).

Antecedentes pessoais:

- Comorbidades: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) há 11 anos; dislipidemia; obesidade.
- Nega histórico prévio de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) e de doença aterosclerótica periférica.
- Nega conhecimento de alergias/efeitos colaterais ao uso prévio de medicamentos.
- Nega internações, cirurgias prévias ou hemotransfusões.

Medicamentos em uso domiciliar: Metformina 850 mg 3x/dia (após o café, o almoço e o jantar); Atorvastatina 20 mg/dia; Anlodipino 5 mg 1x/dia.

Antecedentes familiares: pai de 77 anos com Diabetes Mellitus, mãe com 78 anos, com HAS.

Hábitos de vida: etilista. Nega tabagismo e drogadição; maus hábitos alimentares; sedentário. Nega restrições alimentares.

Exame físico:

- Geral: BEG, afebril, anictérico, acianótico, eupneico, corado, hidratado.
- Antropometria: peso = 100 kg; Alt.= 1,73 m; IMC = 33,4; CA: 95 cm; CQ: 85 cm.
- Cabeça, pescoço e linfonodos: tireoide normal à palpação, de consistência fibroelástica, sem nódulos; linfonodos impalpáveis.
- Sist. Respiratório: MV + bilateralmente, sem ruídos adventícios; FR = 15 irpm, SpO₂: 98% em ar ambiente.
- Sist. cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2T, bulhas normofonéticas, sem sopros; extremidades bem perfundidas, sem edema, pulsos periféricos presentes, rítmicos e simétricos; PA = 140x80mmHg (sentado); FC = 70 bpm.
- Abdome: globoso por adiposidade, RHA +, flácido, indolor, não foi possível palpar massas ou organomegalias pelo excesso de panículo adiposo.

Pés = Inspeção: normocorados, pelos com pouca densidade na região dorsal, pés levemente ressecados (com hiperqueratose plantar), presença de pequenas rachaduras; sem micose, sem infecção entre os pododáctilos; sem úlceras. **Avaliação neurológica:** apresentou normalidade do reflexo tendíneo bilateralmente e a hiporreflexia de Aquileu esquerdo. Apresentou normalidade na sensibilidade cutânea ao realizar o teste do monofilamento de nylon 10g; ao diapasão de 128 Hz, apresentou-se ser normal na percepção do estímulo vibratório nas proeminências ósseas bilaterais. **Avaliação vascular:** pele levemente fria, os pulsos pediosos e tibiais posteriores apresentavam-se levemente diminuídos bilateralmente; Índice Tornozelo-Braquial (ITB) = 0,95.

Exames laboratoriais solicitados:

Glicemia de jejum: 174 mg/dl

HbA1C: 8,4% (método: HPLC)

Glicemia pós-prandial: 222 mg/dl

Hemograma sem alterações

Dosagem de vitamina B12 normal

Colesterol total: 180 mg/dl

HDL: 55 mg/dl

LDL: 100 mg/dl

Triglicerídeos: 150 mg/dl

TSH e T4 livre dentro dos parâmetros de normalidade

TGO: 26 mg/dl (VR 10 a 40)

TGP: 43 mg/dl (VR 10 a 55)

TFG: 85.7 ml/min/1.73 m² (CKD EPI)

Relação albumina/creatinina: 50 mg/g (amostra urinária isolada-matinal)

Ácido úrico: 4,2 mg/dl

Ureia: 35 mg/dl

Creatinina: 1,1 ml/dl

#Exames complementares: exame de fundo de olho - disco óptico com coloração e contorno sem alterações; vênulas e arteríolas com calibres normais; apresenta microaneurismas retinianos em ambos os olhos; não apresenta micro hemorragias; perda de brilho macular no olho direito.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

O caso clínico menciona um paciente sedentário, previamente com sobrepeso/obesidade, diagnosticado com diabetes mellitus ocasionalmente durante exames periódicos do trabalho (por ser assintomático) há 11 anos. Não aderiu adequadamente ao tratamento e ao longo dos anos evoluiu com o agravamento da doença e o desenvolvimento de complicações microvasculares em órgãos e sistemas.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em Endocrinologia**

- **Diagnóstico sindrômico:** diabetes mellitus.
- **Diagnósticos diferenciais:** neuropatias não diabéticas, doenças renais, doenças oftalmológicas.
- **Diagnóstico etiológico:** diabetes mellitus tipo 2 descompensado.

- **Qual o próximo passo para a confirmação diagnóstica?** Rastreio de complicações microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia). No Quadro 1, mostra-se quando fazer o acompanhamento dessas complicações.
 - a) Retinopatia: recentemente o paciente já foi a uma consulta oftalmológica, na qual foram encontrados microaneurismas na fundoscopia o que caracteriza uma retinopatia diabética não proliferativa leve, já que não foram encontrados outros achados como os exsudatos algodonosos e a neovascularização, por exemplo. O acompanhamento oftalmológico deve ser feito em todos os pacientes diabéticos e deve ser feito regularmente em um prazo que irá depender dos achados encontrados.
 - b) Nefropatia: o paciente está com uma alteração na função renal, o exame que mostra a relação albumina/creatinina está com valor de 50 mg/g em uma amostra urinária isolada matinal, o que indica microalbuminúria e caracteriza que o paciente está em um estado chamado nefropatia incipiente; esse resultado também é preocupante pelo fato de que a albuminúria é um fator de risco cardiovascular, aumentando as chances de eventos cardiovasculares. Esse é um estágio inicial de nefropatia e necessita de uma intervenção terapêutica no sentido de não evoluir para uma nefropatia declarada. No caso do paciente, é necessário fazer um acompanhamento específico dessa albuminúria, para confirmar ou descartar sua persistência (dosar novamente com 3 e com 6 meses) e investigar causas transitórias de albuminúria no momento desta consulta, que podem ser: exercício vigoroso, hematúria, febre, infecção do trato urinário (ITU) ou até mesmo um descontrole glicêmico ou pressórico. A solicitação da função renal (ureia, creatinina), o cálculo da taxa de filtração glomerular e a realização do sumário de urina também são fundamentais.
 - c) Neuropatia: as dores nos membros inferiores de padrão noturno, com fator de melhora sendo a deambulação e característica de “choques”, são sugestivas de dor neuropática.
- **Qual o próximo passo terapêutico?** Primeiramente, deve-se focar que o tratamento se dirija à redução e ao controle rigoroso dos níveis glicêmicos. Além disso, deve-se buscar também o controle dos níveis pressóricos, das taxas lipídicas e da obesidade do paciente.
- Em relação às complicações:
 - neuropatia diabética: deve-se buscar aliviar os sintomas, principalmente buscando a analgesia. Para este fim, pode-se utilizar, por exemplo: duloxetina 60 mg 1x/dia (inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina) ou pregabalina (300 a 600 mg/dia) (anticonvulsivante) ou amitriptilina (25-50 mg) (antidepressivo tricíclico), dentre outros fármacos. Além disso, deve ser feita a prevenção de pé diabético.
 - Retinopatia diabética: o tratamento é importante e deve ser feito por meio de controle glicêmico e pressórico, no caso do paciente que teve achados, deve ter

- um acompanhamento oftalmológico anual, semestral ou trimestral (a depender do grau de acometimento da retina).
- Nefropatia diabética: o tratamento é o controle glicêmico, controle de dislipidemias, o uso de um inibidor SRAA (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona), pois se conhece efeitos dessas classes que são protetores renais, no caso do paciente que é portador de HAS vai auxiliar também no controle da hipertensão.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

No caso do paciente em questão, pelo contexto de mais de 10 anos com diabetes mellitus tipo 2, isso, isoladamente, já aumenta a possibilidade de os órgãos alvos da doença apresentarem complicações crônicas microvasculares e o acompanhamento médico é de extrema relevância na busca de um controle glicêmico rigoroso para evitar a cegueira, doença renal crônica, amputação de membros, doença arterial coronariana (DAC), doença arterial periférica (DAP), acidente vascular cerebral (AVC).

É importante lembrar que de nada adianta buscarmos tratamentos específicos para as complicações do diabetes mellitus se não conseguirmos um controle metabólico adequado. Portanto, a manutenção dos níveis glicêmicos, pressóricos e lipídicos dentro das metas esperadas é a principal forma de tratamento e até de prevenção de agravamento dessas complicações.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para tal abordagem

Neuropatia diabética: as neuropatias diabéticas periféricas (NDP) constituem um grupo de distúrbios heterogêneos definidos como “presença de sintomas e/ou sinais de disfunção dos nervos periféricos em indivíduos com diabetes melito (DM), após a exclusão de outras causas”. (VILAR, 2021, p. 789)

Microaneurismas: “são o mais precoce sinal da retinopatia diabética (RD) e ocorrem secundariamente à perda de pericitos. O aspecto é o de herniações saculares nas paredes dos vasos capilares retinianos. Quando o tamanho ultrapassa 100 µm, passam a ser denominados macroaneurismas. Sua ruptura provoca hemorragias intrarretinianas”. (VILAR, 2021, p. 772)

Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?

Anamnese

Na anamnese, é imprescindível que se investigue e caracterize detalhadamente os sintomas, já que o Diabetes Mellitus tipo 2, por exemplo, se trata de uma doença silenciosa em que a maioria dos pacientes são assintomáticos ou oligossintomáticos e que, geralmente, é detectada ocasionalmente, sendo encontrada uma hiperglicemia

nos exames de consultas de rotina. Deve-se também estar sempre atento aos fatores de risco para essa doença, como idade > 45 anos, histórico familiar (parentes de 1º grau), obesidade, dislipidemia, uso crônico de corticoides, síndrome dos ovários policísticos, hipertensão arterial, intolerância à glicose, sedentarismo, história de parto de filho macrossômico, tabagismo, diabetes gestacional prévia. Desses fatores de risco, o de maior relevância é a obesidade.

Exame físico

No exame físico, o paciente diabético pode apresentar-se sem alterações, porém, deve-se atentar para sinais como a *acantose nigricans* que é sugestiva de resistência insulínica. Além disso, deve-se rastrear as complicações microvasculares em indivíduos com diabetes mellitus. Dessa forma, o rastreio de complicações como a neuropatia diabética é possível de ser feito no exame físico pela inspeção, palpação e sensibilidade, principalmente no pé do diabético – presença de hipercromia “em bota” (dermatite ocre), úlcerações, pododáctilos “em gatilho”, atrofia interóssea etc.); também deve ser feito rastreio nos olhos do paciente pela fundoscopia em busca de alterações sugestivas de retinopatia diabética. Além disso, é importante investigar o comprometimento renal, buscando alterações como edema periorbitário, edemas de membros inferiores, anasarca, palidez cutâneo-mucosa (cor de palha), que são sinais sugestivos de nefropatia diabética.

Rastreio de complicações

Ao longo do tempo, a permanência da hiperglicemia no organismo pode levá-lo a desenvolver diversas complicações micro e macrovasculares. Diante disso, se faz necessária a investigação sistemática de retinopatia, neuropatia e nefropatia causadas pelos distúrbios glicêmicos crônicos do diabetes mellitus.

Rastreio de complicações microvasculares – Quando rastrear?		
	<i>DM1</i>	<i>DM2</i>
<i>Nefropatia</i>	Após 5 anos de diagnóstico	<i>Na ocasião do diagnóstico</i>
<i>Neuropatia</i>	Após 5 anos de diagnóstico	<i>Na ocasião do diagnóstico</i>
<i>Retinopatia</i>	<i>Pacientes com idade > 10 anos ou após 5 anos de diagnóstico</i>	<i>Na ocasião do diagnóstico</i>

Quadro 4.1 - Após o primeiro rastreio, sem alterações, deve-se repetir anualmente; no caso da retinopatia, semestralmente, trimestralmente ou quadrimestralmente, se houver progressão da retinopatia ou dependendo do grau de retinopatia (determinado pelo oftalmologista). No caso de nefropatia, semestralmente se TFG < 44 ml/min/1.73 m² ou determinação da periodicidade pelo nefrologista. Em caso de rastreio positivo para neuropatia, indica-se rastreio semestral ou trimestral de acordo com o achado.

Retinopatia diabética: o rastreio da retinopatia diabética deve ser feito periodicamente, como foi relatado no Quadro 1, de preferência, em conjunto com o oftalmologista para a realização da fundoscopia ótica especializada. Existem duas formas de apresentação da retinopatia: não proliferativa e proliferativa. Além disso, é importante saber dos fatores de risco para complicações oftalmológicas que são: duração do DM, controle glicêmico inadequado, HAS, dislipidemias, gravidez, doença renal do diabetes, obesidade e tabagismo.

Nefropatia diabética: as diretrizes atuais recomendam que o rastreio da doença renal diabética deve ser feito periodicamente, como relatado anteriormente no Quadro 1, por meio da avaliação da excreção urinária de albumina e do cálculo da taxa de filtração glomerular estimada. A elevação da creatinina sérica está associada à disfunção renal, porém, a creatinina tem uma baixa sensibilidade para disfunção renal inicial, o momento ideal para se tratar é antes da creatinina se elevar (janela terapêutica), entretanto, o valor da creatinina deve ser investigado para a mensuração da taxa de filtração glomerular (TFG), um importante dado na realidade de um paciente diabético, pois ele é um dos guias no tratamento. A avaliação da albuminúria é o exame mais indicado para o rastreio de nefropatia diabética inicial, pois é um dos primeiros a alterarem. Muitas vezes, o paciente tem uma creatinina normal e já está com uma albuminúria elevada. Não se pode esquecer dos fatores que podem elevar os níveis de albuminúria, mesmo sem lesão renal (febre, atividade física, hiperglicemias acentuadas, pressão arterial elevada, dentre outras), e que pacientes com albuminúria elevada devem ter essa confirmação em 2 de 3 medidas coletadas em um intervalo de 3-6 meses.

Além de saber dos exames importantes para o rastreio, é necessário conhecer os fatores de risco para as complicações renais: duração do DM, controle glicêmico inadequado, raça (negros, hispânicos e índios norte-americanos) e história familiar de doença renal. Importante frisar que os termos microalbuminúria e macroalbuminúria não estão mais sendo utilizados.

Neuropatia diabética: o rastreio da neuropatia diabética deve ser feito periodicamente como foi relatado no Quadro 1. É um diagnóstico de exclusão, em que se deve excluir outras causas de neuropatia. Ela pode se apresentar como polineuropatia ou mononeuropatia, associada ou não a neuropatia autonômica e isso se dá pela destruição das fibras mielinizadas e não mielinizadas pelo mecanismo de hiperglicemias. O rastreio com uma avaliação neurológica é feito por meio da pesquisa de perda tátil com monofilamento de 10 g associado com outro teste que pode ser: sensibilidade vibratória com diapasão 128 Hz, reflexos Aquileu, limiar de percepção vibratória (LPV), sensibilidade térmica, sensibilidade dolorosa ou teste de sensibilidade com algodão. Além disso, é importante realizar o índice tornozelo-braquial (ITB) para a avaliação e determinação da gravidade de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). Fatores de risco para complicações neurológicas: IMC elevado, tabagismo, HAS, controle glicêmico inadequado, duração do DM, triglicerídeos elevados, doença cardiovascular.

Diagnósticos diferenciais

Principais diagnósticos diferenciais: neuropatias não diabéticas, doenças renais e doenças oftalmológicas não relacionadas ao diabetes mellitus.

- Neuropatias não diabéticas: deve ser feita a exclusão de outras possíveis causas de neuropatias. Dessa forma, deve ser descartada a existência de quadros patológicos que tenham apresentação clínica com semelhança com a neuropatia diabética, tais como: deficiências das vitaminas B12 e B6, hanseníase, hipotireoidismo, síndromes paraneoplásicas, mieloma múltiplo, alcoolismo, iatrogenias com isoniazida, vincristina e pós-quimioterapia, amiloidose familiar ou traumatismos. Por isso, o diagnóstico de neuropatia diabética é um diagnóstico de exclusão.
- Doenças renais: necessário fazer acompanhamento específico da albuminúria, para confirmar ou descartar sua persistência por meio de dosagens aos 3 e aos 6 meses e investigar causas transitórias de albuminúria, que podem ser: exercício vigoroso, hematúria, febre, ITU. Além disso, é importante ressaltar que outras doenças renais podem causar proteinúria ou alterar TFG nos pacientes diabéticos. Dessa forma, é necessário fazer o diagnóstico diferencial em busca de outra etiologia da redução da função renal/nefropatia quando houver uma perda súbita da função renal, elevação de creatinina sérica e presença de hematúria sem aumento concomitante de EUA ou proteinúria, ausência de retinopatia ou manifestações clínicas de outra doença sistêmica. Caso seja evidenciado alguma dessas situações, a avaliação dessa condição clínica deve ser, se possível, em conjunto com um nefrologista, por meio de exames como: sumário de urina, ultrassonografia de vias urinárias e dos rins, ultrassonografia com doppler de artérias renais.
- Doenças oftalmológicas: é necessário a pesquisa e diferenciação de outras patologias que podem cursar com microaneurismas, hemorragias retinianas e neovascularização. Isso pode ocorrer com oclusão venosa retiniana, oclusão arterial retiniana, síndrome ocular isquêmica, macroaneurisma retiniano e retinopatia por valsalva. Portanto, a avaliação executada pelo especialista é fundamental nesta definição do diagnóstico do paciente.

Tratamento

Tratamento não farmacológico:

Modificações do estilo de vida (MEV):

É recomendado para todos os pacientes com DM, desde que não apresentem contraindicações. Consiste em uma alimentação balanceada com ajustes e atividade física moderada de pelo menos 150 minutos por semana (no mínimo 3 vezes por semana). Isso ajudará também na perda de peso e na redução do IMC. Além disso, é importante a interrupção do tabagismo caso haja.

Orientação em relação ao pé diabético: são necessários cuidados, e, para isso, deve-se orientar a busca de rotinas de higiene diária dos pés e, após as lavagens, fazer a secagem com toalha em toda a superfície e na região interdigital; ter cuidados com as unhas, executando o corte no eixo de crescimento e não cortar arredondado nem deixar cantos; condicionar o caminhar descalço para ocasiões estritamente necessárias; ter calçados e meias adequados e confortáveis sem costuras internas. Em caso de calosidades, procurar especialista para manipular e deve ocorrer avaliação médica para alterações anatômicas dos pés; em caso de úlcera, é necessário orientar a importância do acompanhamento médico e o manejo de comorbidades, como o controle do diabetes, da hipertensão arterial, e caso seja tabagista, a cessação tabágica, para reduzir a progressão e evitar o aparecimento de novas lesões. O acompanhamento multidisciplinar e a avaliação por um estomaterapeuta também é relevante.

Tratamento farmacológico nas complicações microvasculares

Nefropatia diabética: se aconselha o uso de um inibidor do SRAA (Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona), pois se conhece efeitos dessas classes que são protetores renais; as drogas são: inibidores da ECA (IECA) ou bloqueadores dos receptores da angiotensina II (BRA). Não se deve combinar IECA com BRA, devendo ser receitado um ou outro. Além disso, deve-se ter um controle glicêmico e pressórico ($<130/80$ mmHg).

Neuropatia diabética:

- Dor neuropática: se caracteriza por dores de padrão noturno, nos membros inferiores, que faz acordar e melhoram ao deambular; o tratamento é feito com o controle glicêmico rigoroso e a introdução de terapia medicamentosa para o tratamento sintomático da dor. Esses medicamentos podem ser antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e imipramina), anticonvulsivantes (pregabalina e gabapentina), inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (duloxetina), ácido alfaílico (ácido tióctico), opioides (tramadol, oxicodona e metadona) e creme capsicina.
- Bexiga neurogênica: orientar e treinar o esvaziamento vesical; em caso de volume residual expressivo pós-micccional, administrar cloridrato de betanecol (simpatomimético).
- Disfunção erétil: a primeira escolha está nas drogas inibidoras da fosfodiesterase (vardenafil, sildenafil, tadalafil).
- Disautonomia cardiovascular: usar meias compressivas, elevar cabeceira da cama em 30 cm, evitar mudanças bruscas de altura. O tratamento farmacológico é feito com mineralocorticoides (fludrocortisona) ou alfa agonista (midodrina).

FLASHCARD

O que é o índice tornozelo-braquial (ITB) e qual a sua faixa de normalidade?

- Disautonomia gastrointestinal: é importante aumentar a ingestão de fibra e reduzir a ingestão de gorduras, associando com o fracionamento alimentar. O tratamento farmacológico é feito com antieméticos e procinéticos (metoclopramida, bromoprida, domperidona).

Pé diabético:

- Calos, feridas e úlceras não infectados: tratamento local com curativo e manuseio cuidadoso; evitar antissépticos locais.
- Pé diabético com infecção superficial: antibioticoterapia oral empírica que pode ser feita com cefalosporinas de primeira ou segunda geração, penicilinas, clindamicina ou sulfametoazol/trimetoprima por 7 a 14 dias.
- Pé diabético com infecção profunda e/ou gangrena: internação para antibioticoterapia de amplo espectro venosa ou oral de acordo com a condição do paciente e debridamento de tecidos sem vitalidade; amputação é o último recurso. Opções de antibióticos são: cefalosporina de terceira ou de quarta geração associada à clindamicina, ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam e levofloxacino associado a clindamicina.
- Hidratação dos pés.
- Uma avaliação concomitante com cirurgião vascular e com estomaterapeuta pode ser necessária.

Retinopatia diabética: o tratamento clínico envolve o controle pressórico, glicêmico e lipídico, cessação do tabagismo, tratamento da nefropatia e da albuminúria. Existem os tratamentos oftalmológicos, a saber: fotocoagulação, vitrectomia e anticorpo monoclonal contra VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular). O tratamento oftalmológico específico deverá ser realizado pelo oftalmologista.

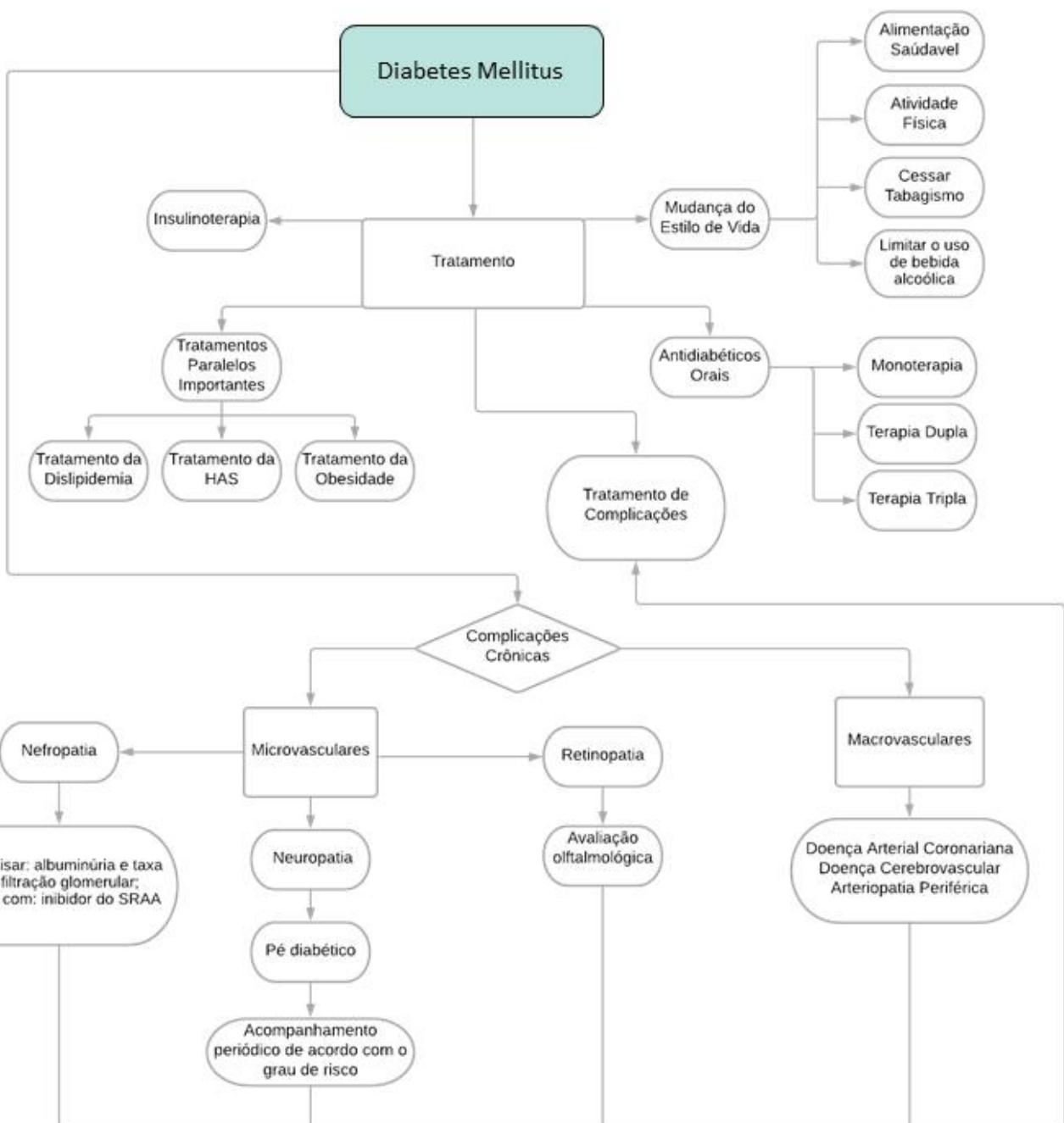
INTERAGINDO COM O LEITOR

1. A pesquisa de albuminúria para o diagnóstico de nefropatia diabética deve ser realizada anualmente, a partir de cinco anos do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, e anualmente, a partir de três anos do diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Sobre a afirmação supracitada, assinale certo ou errado.
 - a) CERTO.
 - b) ERRADO.
2. Na avaliação neurológica, qual a importância da utilização do teste do monofilamento de nylon 10g?

RESPOSTA DO FLASHCARD

O índice tornozelo-braquial (ITB) é um teste não invasivo feito para verificar o risco de doença arterial obstrutiva periférica (DAOP). A faixa de sua normalidade é o resultado de 0,9-1,3.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. B.
2. A incapacidade de se sentir a pressão necessária para curvar o monofilamento de 10g é compatível com alteração da sensibilidade local à pressão, e isso caracteriza um comprometimento de fibras grossas.

REFERÊNCIAS

VILAR, Lúcio (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. **O Essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

SEÇÃO II

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS DO METABOLISMO ÓSSEO

CASO CLÍNICO

5. OSTEOPOROSE

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-5

CASO CLÍNICO 5

OSTEOPOROSE

Joannah Hübner, Ivo Rafael Cunha Braga, Davi Tito Pereira Sobreira, Naíse Lima Mourão Soares, Lúcio Soares e Silva Neto e Victor Rezende Veras

SIGLAS:

DM2: diabetes mellitus tipo 2

FR: frequência respiratória

FC: frequência cardíaca

PA: pressão arterial

TSH: hormônio tireo-estimulante

BMD: densidade mineral óssea

PTH: paratormônio

DXA: absorciometria de dupla emissão com raios-X

DMO: Densitometria óssea

Identificação: R. L. H., 75 anos, feminino, branca, viúva, professora aposentada, natural de Limeira-SP, residente e procedente de Cordeirópolis-SP. Paciente é a fonte da história.

Queixa principal: “fratura no fêmur em janeiro de 2020”.

História da doença atual: paciente informa que, em janeiro de 2020, sofreu queda da própria altura após desequilibrar-se, durante a realização de sua caminhada matinal habitual. Foi socorrida pela unidade móvel de urgência e atendida na emergência do hospital de referência da sua cidade. Chegou estável, mas com queixa de dor intensa (10/10 na escala visual analógica de dor) em quadril direito com irradiação para a região inguinal, impossibilidade de movimento da perna direita e rotação externa do referido membro. Realizada radiografia de quadril e fêmur direito, que evidenciou fratura no colo do fêmur direito. Foi internada e submetida à artroplastia total de quadril direito, recebendo alta hospitalar após 5 dias para reabilitação e acompanhamento ambulatorial. Após três meses da fratura, vem encaminhada para avaliação endocrinológica.

História patológica pregressa:

- Comorbidades: hipertensão essencial e dislipidemia;
- Desconhece outras doenças prévias;
- Nega alergias alimentares e medicamentosas;
- Nega cirurgias prévias.

História ginecológica: G1P1A0; menarca aos 12 anos; menopausa aos 38 anos (não fez uso de terapia de reposição hormonal); realiza seguimento anual com ginecologista.

Medicamentos em uso: Rosuvastatina 20 mg/dia; Losartana 50 mg/dia; Prednisona 20 mg por conta própria, de longa data, até três vezes por semana (devido a dores articulares em joelhos após esforço físico).

História familiar: pai falecido por câncer de intestino aos 62 anos. Mãe ex-tabagista, falecida por complicações da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aos 57 anos. Irmã diagnosticada com DM2 aos 25 anos. Filha sem comorbidades.

Hábitos de vida:

- Café da manhã: 1 copo (150 mL) de leite de vaca desnatado com café e adoçante, 1 banana média com 1 colher de sopa de aveia e 1 fatia de pão integral com 1 fatia de 50g de queijo branco; almoço: 2 colheres de servir de arroz e 1 concha média de feijão, 150g de proteína (peixe ou frango grelhados) ou 2 ovos cozidos, salada de legumes refogados; jantar: 2 conchas médias de sopa de legumes ou frango; lanches/ceia: 1 fruta, 1 xícara de chá-mate ou café com adoçante;
- Caminhada leve (30 minutos), 3 vezes na semana, por indicação do cardiologista;
- Fumou durante 30 anos (carga tabágica: 15 anos/maço). Nega etilismo.

Exame físico:

- Geral: bom estado geral; normocorada; afebril; anictérica; acianótica; hidratada. Medidas antropométricas: peso = 55 kg; altura = 1,66 m; IMC = 19,9 kg/m²; circunferência abdominal = 72 cm.
- Cabeça e pescoço: tireoide de tamanho normal, consistência fibroelástica, indolor à palpação, sem nódulos palpáveis, sem sopros audíveis à ausculta. Ausência de adenomegalias cervicais palpáveis.
- Abdome: plano, ruídos hidroaéreos presentes; normotimpânico, Espaço de Traube livre, sem massas ou visceromegalias palpáveis.
- Sistema respiratório: murmúrio vesicular universal bilateralmente distribuído sem ruídos adventícios. FR = 18 irpm; SatO₂ = 99% em ar ambiente.
- Sistema cardiovascular: ritmo cardíaco regular em 2 tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. PA = 120x80 mmHg; FC= 75 bpm;
- Extremidades: perfusão capilar periférica menor que 2 segundos, pulsos radiais, femorais e pediosos simétricos e amplos.
- Exame osteoarticular: cifose dorsal acentuada, sem tumefação, rubor, calor ou edema. Nega pontos dolorosos à palpação. Amplitude de movimento reduzida nas colunas torácica e lombar a extensão, rotação e lateralidade. Teste de Schober menor que 5

cm. Marcha álgica, cicatriz de cirurgia de artroplastia de quadril em região lateral do quadril e coxa direita. Flexão, extensão, adução, abdução, rotação externa e interna de membro inferior direito reduzida quando comparada a do membro inferior esquerdo.

Exames laboratoriais

EXAME	RESULTADO	VALOR DE REFERÊNCIA
Hemácias	4,5 milhões/mm ³	3,9 a 5 milhões/mm ³
Hb	13g/dl	12 a 15,5 g/dl
Ht	40,2%	35 a 45%
VCM	85,9 fl	80 a 96 fl
HCM	30,6 pg	26 – 34 pg
CHCM	35,6g/dl;	31 a 36g/dl
RDW:	12,6%	11,5 a 14,8 %
Leucócitos totais	5.500 glóbulos brancos/mcL	4.500 a 10.000 glóbulos brancos/mcL
Plaquetas	255.000 plaquetas/µL	150.000 a 450.000 plaquetas/µL
TSH	1,2 mU/L	0,3 - 4,0 mU/L
25-OH-Vitamina D	15 ng/mL	(<20 ng/mL deficiência; >20 ng/mL suficiência)
Cálcio	8,9 mg/dL	8,5-10,2 mg/dL
Fósforo	2,9 mg/dL	2,5 e 4,5 mg/dL
Fosfatase Alcalina	67 U/L	46 a 120 U/L
PTH	50 pg/ml	12 e 65 pg/mL
Calciúria de 24 horas	90 mg/24h 1,63 mg/Kg/24h	100,0 a 300,0 mg/24h 2 a 4 mg/Kg/24h
Creatinina	0,8 mg/dL	0,5 a 1,1 mg/dL
Albumina	4,1 g/dL	3,5 a 4,7 g/dL

Exames de imagem:

Absorciometria de dupla emissão com raios-X (DEXA):

Coluna lombar:

Região	Área (cm ³)	BMD (g/cm ³)	T-score	Z-score
L1	10,78	0,524	-4,5	-3,2
L2	11,67	0,607	-4,7	-3,2
L3	13,50	0,635	-5,0	-3,4
L4	14,97	0,704	-4,7	-3
Total	50,92	0,625	-4,8	-3,2

Fêmur proximal (quadril esquerdo):

Região	Área (cm ³)	BMD (g/cm ³)	T-score	Z-score
Colo	5,67	0,567	-2,7	-1,2
Trocanter	12,14	0,421	-2,8	-1,7
Intertroclear	18,07	0,741	-2,5	-1,4
Total	35,88	0,605	-2,7	-1,5

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais a serem excluídos?
- Qual o diagnóstico etiológico provável?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

Resumo do caso: no caso, observamos uma paciente idosa, branca, magra, menopausa há mais de 30 anos, faz uso recorrente de corticoide por dores articulares e foi orientada a procurar um endocrinologista após um episódio de fratura de fêmur. Trouxe consigo os exames laboratoriais e de imagem já solicitados por outro colega evidenciando osteoporose grave. Destacam-se as alterações na densitometria óssea, a deficiência em vitamina D e a baixa ingesta de cálcio alimentar (traduzidas no recordatório alimentar e confirmadas pela hipocalciúria na urina de 24 horas).

Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia

- Diagnóstico sindrômico: não se aplica. Neste caso, o diagnóstico não é sindrômico, e sim, anatomo-patológico.
- Principais diagnósticos diferenciais a serem excluídos: hipovitaminose D, mieloma múltiplo, hiperparatireoidismo normocalcêmico, síndrome de Cushing exógena e hipertireoidismo.
- Diagnóstico etiológico provável: osteoporose pós-menopausa.

- Próximo passo para confirmação de tal hipótese: o diagnóstico de osteoporose é baseado na combinação entre história clínica e dados obtidos pela densitometria óssea.
- Próximo passo terapêutico: os pacientes diagnosticados com osteoporose devem ser avaliados para os fatores de risco segundo a história obtida pela anamnese, exame físico e exames laboratoriais. Deve-se estimular a prática de atividade física resistida, como musculação, que além de fortalecer a musculatura, promove a osteogênese. Orienta-se ainda o aumento na ingesta diária de cálcio, sendo no mínimo de 1,2g de cálcio elementar, a reposição de vitamina D, suspensão do uso de corticoide e início de tratamento medicamentoso para osteoporose.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Neste caso, devemos ter atenção direcionada à história clínica associada à fratura. Trata-se de uma mulher idosa de 75 anos, branca, magra, ex-tabagista, com menopausa ocorrida aos 43 anos, que não foi submetida à terapia de reposição hormonal estrogênica, fazendo crônico e irregular de glicocorticoide, com ingestão deficiente em cálcio e hipovitaminose D; sendo todos estes fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose. Ao exame físico, o que se destaca é a visualização clara de cifose dorsal, levantando à hipótese da existência de fratura assintomática em coluna dorsal, sendo mandatória a investigação posterior com radiografia da coluna total em incidências ântero-posterior e lateral/perfil. Por fim, a densitometria óssea evidencia redução do T-score em quadril e coluna lombar, caracterizando, assim, a osteoporose. Podemos classificar a osteoporose da referida paciente como grave devido à ocorrência de fratura.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● *Definições necessárias para tal abordagem*

Densitometria óssea: A densitometria óssea ou absorciometria de dupla emissão com raios-X (DXA), permite mensurar a massa óssea e é utilizada para avaliar o risco de fraturas osteoporóticas. Coluna lombar (L1 a L4), fêmur proximal (colo femoral e fêmur total) e rádio 33% (rádio 1/3 do braço não dominante) são as regiões corporais padronizadas para realização do exame. Esse último é, geralmente, utilizado quando há impossibilidade em medir a densidade óssea nos outros dois locais preconizados. Os valores são expressos em desvios-padrões (T-score e Z-score) e em cm^2 de densidade mineral óssea. O T-score avalia o desvio padrão do indivíduo em relação à média da densidade mineral óssea de adultos jovens durante o pico de massa óssea (ao final da terceira década de vida), para indivíduos do mesmo sexo. Já o Z-score expõe a perda de massa óssea comparada à média da densidade mineral óssea esperada para uma população da mesma idade e sexo do indivíduo que se submete ao exame. Sendo assim, o T-score é melhor indicado em mulheres pós-menopausa e em indivíduos maiores de 50 anos. O Z-score possui aplicabilidade para as mulheres no menárgo e os homens

menores de 50 anos. Os resultados da DXA sofrem influência a depender do tamanho do osso, sendo a DMO subestimada em mulheres com baixa estatura. Assim, o escore de osso trabecular (TBS) é o melhor índice a ser utilizado para predizer o risco de fratura, pois é independente da DMO.

Osteoporose X osteopenia: segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a osteoporose é definida/baseada nos valores da densidade mineral óssea (DMO). Valores de DMO iguais ou menores que 2,5 do desvio padrão. Ou seja, um T-score < -2,5 DP fecha o diagnóstico de osteoporose. O valor do desvio padrão é critério para diagnóstico e tratamento da osteoporose. A osteopenia, assim como a osteoporose, tem diagnóstico a partir dos valores da DXA: -1,01 a -2,49 no T-score. No entanto a osteopenia é caracterizada por uma redução da densidade mineral óssea sem completa desorganização da microarquitetura óssea, já a osteoporose é, inclusive, definida pela obrigatoriedade deterioração da microarquitetura óssea. A osteoporose é definida como grave quando o T-score for < -2,5 DP e houver fratura causada por traumas de baixíssimo impacto, sendo este insuficiente para resultar em fraturas no osso saudável.

Baixa massa óssea: para mulheres no menácre e homens jovens, utiliza-se como padrão comparativo de densidade óssea o Z-score, que compara a perda de massa óssea para mesma idade e sexo do paciente em estudo. Define-se como baixa massa óssea um Z-score < -2,0 e osteoporose em jovem a presença de fratura de baixo impacto, independentemente do nível de Z-score.

A tabela, a seguir, apresenta a união das definições acima:

Tabela T-Score

Valor	Significado
Maior ou igual a -1DP	Normal
Entre -1 a -2,5DP	Osteopenia
Menor ou igual a -2,5DP	Osteoporose
Menor que -2,5 com fratura	Osteoporose severa

Tabela Z-score

Valor	Significado
Maior ou igual a -2,0DP	DMO dentro dos limites esperados para idade
Menor que -2,0	Abaixo do esperado para idade

● **Abordagem clínica**

O diagnóstico de osteoporose se baseia nos valores de desvio-padrão da DMO e/ou na presença de fratura osteoporótica (trauma de baixo impacto em localização típica). Na maioria dos casos de osteoporose, a perda de massa óssea é assintomática e a ocorrência de fratura é a primeira manifestação sintomatológica.

1. Anamnese

No caso relatado, a paciente de 75 anos tem uma história sugestiva, reunindo vários fatores de risco para osteoporose, que possibilitam formar o diagnóstico:

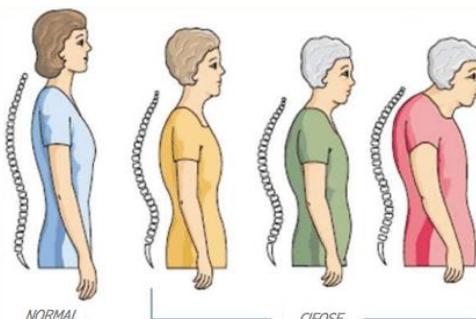
- 75 anos de idade: o ganho de massa óssea ocorre até os 30 anos, e, a partir dessa idade, perde-se anualmente cerca de 0,3% de massa óssea ao ano, aumentando essa porcentagem para 3% ao ano nos 10 primeiros anos após a menopausa.
- Menopausa precoce aos 38 anos: a paciente foi exposta por menos tempo ao estrogênio, cujo papel é inibir a reabsorção óssea diminuindo a diferenciação dos osteoclastos (células responsáveis pela reabsorção óssea). Além disso, o estrogênio tem papel de proteger os progenitores osteoblásticos de espécies reativas de oxigênio (ROS), essas associadas a menor formação óssea.
- Uso de medicamentos: o uso crônico de corticosteroides aumenta a reabsorção óssea pela estimulação dos osteoclastos; diminui a ação dos osteoblastos e a absorção de cálcio. Esses mecanismos resultam em consequências deletérias para a saúde e densidade mineral óssea.
- Hábitos de vida: percebemos ingestão diária deficiente em cálcio (consome apenas 150 ml de leite de vaca + 1 fatia de 50 g de queijo branco). Outrossim, café e chás escuros podem dificultar a absorção intestinal do cálcio. O tabagismo também é fator de risco, visto que as substâncias contidas no cigarro, como a nicotina, inibem a atividade dos osteoblastos, levando a uma diminuição do remodelamento ósseo.

Abaixo, estão alguns dos fatores de risco mais importantes relacionados à osteoporose e a fraturas na pós-menopausa:

FATORES DE RISCO	
Idade	Tabagismo
Sexo feminino	Consumo de álcool
Etnia branca ou oriental	Baixa ingestão de cálcio
História patológica prévia	Uso de glicocorticoide sistêmico
Sedentarismo	História familiar em 1º grau

2. Exame físico

Ao exame físico, pode-se encontrar à inspeção cifose dorsal proeminente e diminuição da estatura.



3. Investigação inicial da osteoporose pós-menopausa:

- Recomenda-se a qualquer paciente uma investigação laboratorial e de imagem, a fim de confirmar a suspeita diagnóstica e iniciar o tratamento: Hemograma completo;
- Cálcio;
- Fósforo;
- Fosfatase alcalina;
- Testes de função tireoidiana;
- Albumina;
- Vitamina D (25OH);
- Calciúria de 24 horas;
- Creatinina;
- Densitometria óssea;
- Radiografia em perfil de coluna torácica e lombar;

Exames específicos (de acordo com a suspeita clínica).

- Interpretando os exames laboratoriais solicitados no caso supracitado, temos: o **hemograma, creatinina** sem alterações, descartando anemias e insuficiência renal; assim como o **TSH**, excluindo alterações hormonais tireoidianas. Os níveis de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e albumina estão normais. Vale ressaltar a importância da albumina, que, nesse caso, serve para corrigir quantidade de cálcio, visto que 40% do cálcio no meio extracelular mantém-se ligado a albumina. Percebe-se grave deficiência de **vitamina D**. É importante ressaltar que as fontes de vitamina D são a pele (a vitamina D é produzida com a exposição solar) e dieta (por ingestão de alimentos ricos em vitamina D), sendo ela responsável pela absorção de cálcio e fósforo no intestino delgado; nota-se diminuição da **calciúria de 24 horas**, confirmando sua baixa ingestão e/ou absorção prejudicada devido à hipovitaminose D.
- Ao final, foi solicitada a Densitometria Óssea. O diagnóstico de osteoporose é ratificado com a DXA. Os resultados obtidos confirmaram osteoporose grave em fêmur e coluna lombar.

• Diagnóstico diferencial

Hiperparatireoidismo: o hiperparatireoidismo resulta em hipercalcemia devido ao aumento da reabsorção óssea dependente da secreção de paratormônio (PTH). No hiperparatireoidismo primário e terciário, há um aumento significativo da produção de PTH por adenoma (mais comum) ou carcinoma localizados na paratireoide. O hiperparatireoidismo secundário ocorre devido à doença renal crônica. Nesse caso, a falência renal causa a não ativação do colecalciferol em calcitriol, reação previamente mediada pela 1-alfahidroxilase renal. Como consequência da diminuição do calcitriol, ocorre uma redução da absorção intestinal e da reabsorção óssea de cálcio. Tal fato gera

pode gerar hipocalcemia e consequente aumento da secreção do PTH; correspondendo assim ao mecanismo gerador de osteoporose. O PTH tem função de aumentar a absorção renal e intestinal do cálcio, além de aumentar rapidamente a reabsorção óssea pela mobilização do cálcio e fosfatos ósseos. Portanto, o aumento do PTH promove hipercalcemia sérica e diminuição da massa óssea. Já o hiperparatireoidismo terciário caracteriza-se por um estado de hipersecreção autônoma de PTH, mesmo com manifestação de hipercalcemia, devido ao crescimento monoclonal de uma ou mais glândulas previamente hiperplásicas (por hiperparatireoidismo secundário). Vale lembrar que há, também, hiperparatireoidismo sem alterações de concentração calcêmica, o chamado hiperparatireoidismo normocalcêmico (NHPTP), que pode ocorrer concomitante à deficiência prolongada de vitamina D. A história natural do NHPTP ainda não está plenamente estabelecida e permanece incerto se ele representa uma forma latente do hiperparatireoidismo clássico ou um diferente espectro dessa doença. Numa coorte envolvendo 37 pacientes com NHPTP, 40% apresentaram progressão da doença (nefrolitíase, fraturas, marcante hipercalciúria ou declínio na DMO > 10% e 19% desenvolveram hipercalcemia [8]. Contudo, em dois outros estudos, todos os pacientes permaneceram com níveis normais durante o seguimento. Então, não há evidências fortes que comprovem etiologia e prognóstico de NHPTP.

Síndrome de Cushing: é constituída pelo conjunto de sinais e sintomas clínicos decorrentes do aumento crônico dos níveis de cortisol. A causa mais comum de hipercortisolismo é exógena, ou seja, causada pelo uso, muitas vezes inadvertido, de glicocorticoides. Entretanto, o hipercortisolismo também pode ser endógeno, como nos casos da doença de Cushing, síndromes paraneoplásicas e adenomas adrenais produtores de cortisol, por exemplo. Os glicocorticoides induzem efeitos sobre a formação óssea, atuando diretamente sobre os osteoclastos aumentando sua atividade e, consequentemente, aumentando a reabsorção óssea. Não é necessário o desenvolvimento da síndrome de Cushing para serem notados efeitos deletérios sobre a massa óssea. Um paciente usuário crônico de corticoide, definido em dose equivalente a 5 mg de prednisona por no mínimo 3 meses consecutivos, pode desenvolver osteoporose secundária ao uso de glicocorticoides sem ter a síndrome de Cushing.

Hipertireoidismo: os hormônios tireoidianos, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3) estimulam a expressão de receptores nucleares em células da matriz óssea responsáveis por deposição e reabsorção. O hipertireoidismo é uma causa bem conhecida de alteração do metabolismo ósseo, caracterizado pelo aumento na atividade osteoblástica e osteoclastica com predomínio da reabsorção óssea e resultando em diminuição na massa óssea, sobretudo se não for diagnosticado e tratado precocemente.

Hipogonadismo: o hipogonadismo é uma condição na qual ocorre deficiência na produção dos esteroides sexuais (estrogênio e testosterona) pelas gônadas. Os hormônios sexuais têm papel fundamental na saúde óssea, atuando diretamente sobre os mecanismos de remodelamento ósseo. O estrogênio é o principal hormônio sexual

envolvido na formação óssea, atuando na diferenciação dos osteoblastos, exercendo efeito estimulatório sobre a formação e mineralização da matriz óssea. Entretanto, seu papel primordial ocorre no estímulo à apoptose dos osteoclastos; levando à redução da reabsorção óssea. Indivíduos que apresentam hipogonadismo de qualquer etiologia têm maior predisposição à osteoporose, sobretudo quando este ocorre em idade jovem. Durante o climatério, há redução fisiológica drástica da produção estrogênica. Sendo assim, a osteoporose pós-menopáusica é advinda do hipogonadismo, quanto mais precoce a instalação da queda estrogênica, e caso não haja tratamento de forma precoce, maior a probabilidade de haver osteoporose.

Hipovitaminose D: os efeitos biológicos da vitamina D são mediados pelo seu receptor VDR, um fator de transcrição que pertence à família de receptores nucleares. O VDR é expresso em quase todas as células humanas e parece participar de maneira direta ou indireta da regulação do genoma humano. O controle da síntese da vitamina D é dependente dos níveis de PTH, cálcio, fósforo e também do FGF23. As manifestações típicas da hipovitaminose D são em deformidades nas pernas e arcos costais, aumento das placas de crescimento das articulações do punho, tornozelo e região costocondral. Todas essas alterações resultam no raquitismo funcional ou seja, a incapacidade de mineralização correta do osso. Em adultos, as placas epifisárias já se encontram fechadas, portanto, a doença se manifesta de forma mais branda que o raquitismo. Na osteomalácia, a matriz óssea depositada pelos osteoblastos não é mineralizada, e os osteoclastos continuam com a reabsorção óssea. Assim, a parte mineralizada do osso cortical torna-se mais fina. Deformidades ósseas somente irão aparecer em estágios muito avançados da doença. Ocorre de fato a diminuição da absorção intestinal de cálcio, que, posteriormente, será compensada metabolicamente por um hiperparatireoidismo compensatório

Mieloma múltiplo: o mieloma múltiplo é um tumor maligno de células linfoides medulares, sendo o segundo câncer hematológico mais frequente no mundo. Esta doença se desenvolve devido à proliferação de um linfócito B clonal neoplásico, formando células produtoras de imunoglobulinas anômalas. Os sintomas apresentados pelos pacientes incluem: dor óssea, fraturas ou infecções ósseas, hipercalcemia (devido à destruição óssea), insuficiência renal causada pela precipitação de cadeias monoclonais nos túbulos coletores, síndrome da hiperviscosidade sanguínea e anemia. Devido a uma hiperestimulação mantida da paratireoide, causada pela destruição óssea e insuficiência renal, pode-se desenvolver um hiperparatireoidismo terciário, mantendo-se o nível de PTH alto mesmo com hipercalcemia. Os plasmocitomas ao crescerem intramedulares danificam, além da produção hematopoiética, a estrutura óssea, invadindo e enfraquecendo os ossos afetados.

Tratamento

✓ Base

O tratamento da osteoporose se baseia na profilaxia, mudança de estilo de vida e tratamento medicamentoso. A profilaxia primária é colocada em prática ao proporcionar medidas cuja intenção é diminuir o risco de quedas, evitando o uso de tapetes, escadas e pisos escorregadios. Deve-se incentivar a mudança de estilo de vida com a prática de atividade física, com exercícios de resistência supervisionados, que incluem fortalecimento do quadríceps e suporte com o próprio peso. Analisar a alimentação do paciente e estimular a ingestão de cálcio através da alimentação, além de suplementar o cálcio extra necessário, tomando cuidado para não exceder a quantidade, e suplementar vitamina D. Encorajar a interrupção do tabagismo e etilismo. É importante se atentar à possibilidade de interrupção de medicamentos que diminuam a massa óssea ou aumentem sua reabsorção como no caso dos glicocorticoides, heparina, anticonvulsivantes, carbonato de lítio e ciclosporina.

✓ Suplementação

A suplementação de cálcio se faz necessária, principalmente no Brasil, onde a média da ingestão de cálcio é relativamente baixa (400 mg/dia), objetivando atingir 1200 mg de cálcio por dia, frisando a importância de boa parte da ingestão vir da dieta em alimentos ricos em cálcio, como brócolis, espinafre, derivados de soja, como o leite e tofu, aveia e laticínios. Pode-se suplementar o cálcio pela forma de carbonato, citrato e fosfato tribásico; o fosfato e o carbonato apresentam maior biodisponibilidade (por volta de 40%), já o citrato possui uma biodisponibilidade menor (21%), fazendo necessário o aumento da quantidade de comprimidos. De todo modo, é interessante não exceder a tomada por dose além de 500 mg, visto que a divisão de doses aumenta a biodisponibilidade.

Além disso, convém suplementar a vitamina D, uma vez que existem poucas fontes alimentares que consigam repor essa quantidade. Em pacientes deficientes de vitamina D, inicia-se uma terapia de “ataque”, com 7000UI por dia ou 50.000UI somadas na semana, ao longo de oito semanas. Após o período de ataque, faz-se a manutenção da dose com 1000-2000UI por dia a depender da necessidade do paciente.

✓ Medicamentoso

As indicações para o tratamento medicamentoso, no geral, são pacientes com histórico de fratura por fragilidade prévia, mulheres com osteoporose pós-menopáusicas mais jovens, e pacientes com T-score abaixo ou igual a -2,5DP na coluna lombar, colo femoral, fêmur total ou rádio. Sem histórico de fragilidade prévia, a escolha de iniciar o tratamento farmacológico deve-se basear na avaliação da chance de ocorrer fratura em 10 anos por meio do FRAX Brasil. Explicando inicialmente como funciona, a FRAX é uma ferramenta computadorizada que tenta estimar em 10 anos o risco de uma fratura osteoporótica

ocorrer a partir do somatório de fatores individuais + fatores de risco + densitometria óssea.

O tratamento medicamentoso de escolha é a classe dos bifosfonatos, sendo os mais estudados o alendronato, o risendronato e o ácido zolêdrônico por diminuírem lesões de vértebras e quadris. Devido a seus efeitos gastrointestinais importantes, como náusea ou até esofagite, é necessário que o paciente ingira o medicamento de manhã, antes do desjejum (30 a 60 min antes), com um copo cheio de água, e após a ingestão, evite o decúbito, que aumentaria os sintomas gastrointestinais. Seu uso em tempo prolongado foi associado a um aumento na incidência de osteonecrose de mandíbula em pacientes portadores de neoplasia, além de aumento no risco de fratura atípica de fêmur. Especialistas estudam a possibilidade de realizar a administração do bifosfonato por um longo período e descontinuar por um tempo limitado, voltando a usar o medicamento após a descontinuação, no entanto ainda não há estudos significativos sobre tal conduta.

A terapia de reposição hormonal (TRH) também tem sido extensamente estudada no tratamento de osteoporose. Devido aos seus efeitos colaterais que aumentam a morbimortalidade em determinados grupos de pacientes, ela deve ser realizada com cautela em mulheres nas quais os benefícios superam os riscos. Está indicada para mulheres abaixo de 60 anos ou com período de menopausa inferior a 10 anos, especialmente as portadoras de sintomatologia climática exuberante. Evitar em mulheres com histórico de eventos tromboembólicos e síndrome do anticorpo antifosfolípide, além de planejar a terapia pós TRH, em vista da perda de massa óssea após a TRH retornar a sua velocidade menopásica.

Existe a possibilidade do uso da terapia monoclonal como tratamento da osteoporose, o denosumabe é um anticorpo ligante do fator nuclear kappa (RANK-Ligante), citocina que participa da família dos fatores de necrose tumoral (TNFs). Ao bloquear a ligação do RANK-L com o seu receptor, a reabsorção óssea é severamente diminuída devido à formação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos também serem diminuídas. É indicado na falha ou intolerância aos bifosfonados orais, além de poder ser utilizado como primeira opção em pacientes com disfunção renal.

Há muitos anos, vem sendo utilizado na clínica de tratamento para osteoporose medicamentos da classe dos SERMs (moduladores seletivos do receptor de estrogênio), para osteoporose especificamente usa-se o raloxifeno, que apresenta efeito antirreabsortivo ósseo, justamente por sua ligação a receptores de estrógeno. Histórico prévio de tromboembolismo também é contra-indicação do uso deste medicamento. É seguro, no geral, porém não reduz o risco de fraturas não vertebrais.

FLASHCARD

Quais são os marcadores de remodelação óssea?

A teriparitida, um análogo do paratormônio, pode ser utilizada devido a seu efeito anabólico em deposição de massa óssea. No entanto seu uso é considerado mais “emergencial” em pacientes com grande risco de fratura, pois não é utilizado por mais de 24 meses. Pode ser utilizada em pacientes com falha nos tratamentos anteriores ou intolerância.

A tabela a seguir descreve os medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose e suas especificações:

Fármaco	Especificações
Estrogênio	<ul style="list-style-type: none"> Inibe a reabsorção óssea; Aumenta o risco de tromboembolismo; Aumenta o risco de câncer de endométrio.
Bifosfanatos Alendronato 10 mg/dia VO e Risedronato 5 mg/dia VO	<ul style="list-style-type: none"> Tratamento de escolha; Inibem a função dos osteoclastos; Reduzem a reabsorção óssea; Pode causar esofagite erosiva; Indicado para osteoporose de quadril e coluna.
Raloxifeno 60 mg/dia VO	<ul style="list-style-type: none"> Modulador seletivo do receptor de estrógeno; Utilizado para prevenção, osteoporose vertebral ou osteopenia vertebral com fator de risco; Não aumenta o risco de câncer de endométrio e mama.
Cálcio Carbonato de Cálcio ou Citrato de Cálcio 1000 mg/dia VO, se houver uso de terapia hormonal (TH) 1500 mg/dia VO para quem não faz terapia hormonal	<ul style="list-style-type: none"> Uso mais efetivo em pacientes sem osteoporose instalada; Para pacientes com ingestão deficiente de cálcio; Administrado após as refeições.
Vitamina D 1000 – 2000 UI/dia VO	<ul style="list-style-type: none"> Auxilia na absorção de cálcio pelo intestino delgado e na sua incorporação aos ossos.
Tibolona 1,25 ou 2,5 mg/dia	<ul style="list-style-type: none"> Progestágeno que, no organismo, tem ação estrogênica, progestogênica e androgênica; Indicado para mulheres com sangramento vaginal, visto que impede a proliferação endometrial e diminui o sangramento; Indicada para mulheres com hipertrigliceridemia.
Teriparatide (1-34 PTH) 20 mg/dia SC	<ul style="list-style-type: none"> Estimula a formação óssea; Análogo do PTH; Recomendado para mulheres com risco elevado de fraturas e falha no tratamento com bifosfonatos; Utilização por, no máximo, 2 anos, pois aumenta risco de osteossarcoma.

Fármaco	Especificações
Denosumab 60 mg SC a cada 6 meses	<ul style="list-style-type: none"> É um anticorpo monoclonal contra RANK L.*

* O osteoblasto maduro produz osteoprotegerina (OPG) e RANKL (ligante) que competem no acoplamento ao RANK do osteoclasto, inibindo-o ou ativando-o, respectivamente.

Monitorização do tratamento: a DXA da coluna lombar e fêmur proximal deve ser feita anualmente, nos primeiros 2 anos após o diagnóstico e, após, a cada 2 anos. Caso a DXA resulte em normalidade, esta deve ser repetida a cada 1-3 anos a critério médico.

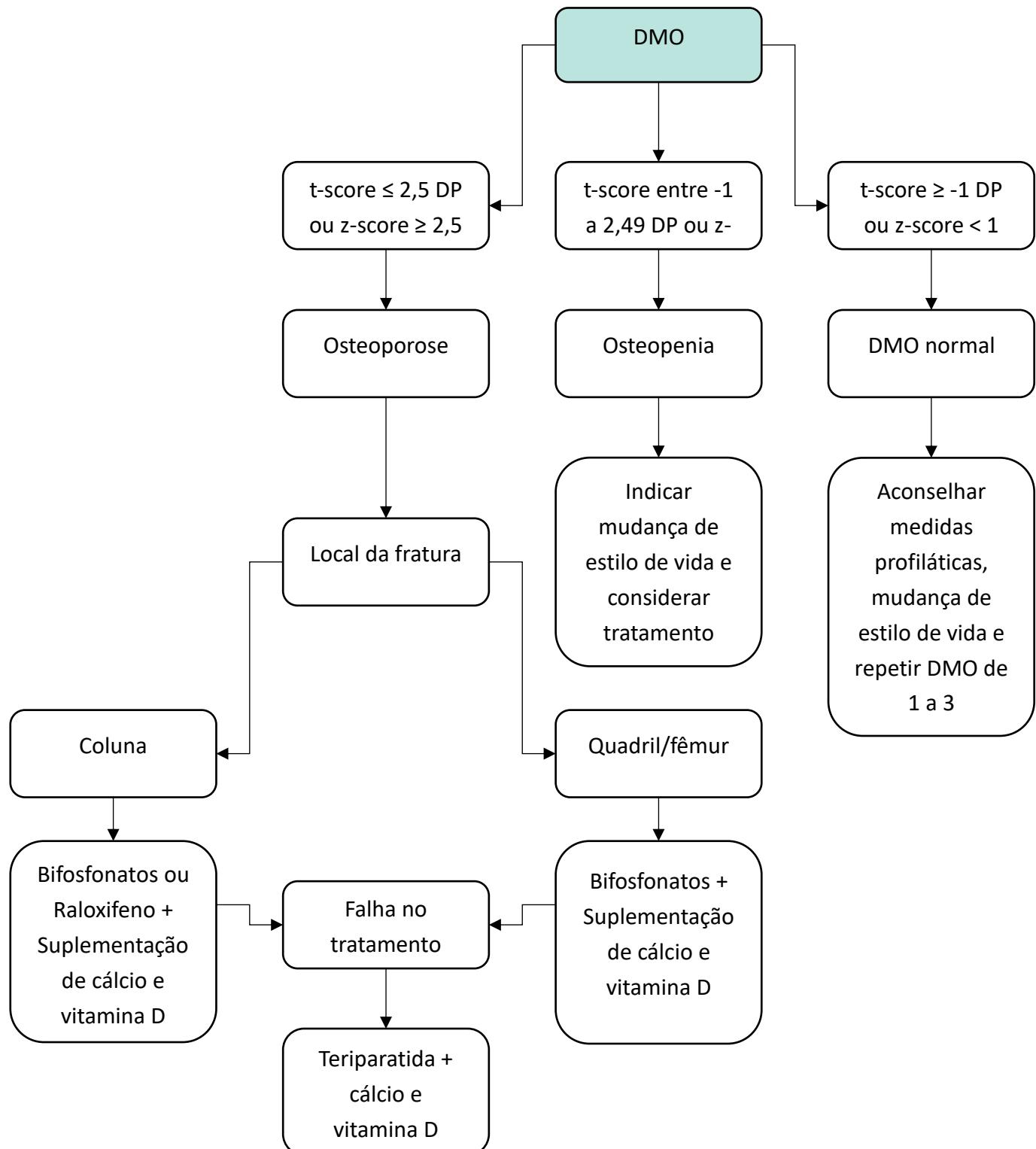
INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Mulher, 65 anos, comparece à consulta de rotina, sem queixas. Refere uso de corticosteroides há 2 anos devido a diagnóstico de artrite reumatoide. Menopausa aos 48 anos, sem uso de terapia hormonal. 2 Gesta 2 Para 0 Aborto. Alimentação deficiente em cálcio, sedentária. História pregressa de trombose venosa profunda. Solicitada densitometria óssea com os resultados: -2,9 DP no T-score da coluna lombar e -2,6 DP no T-score do fêmur proximal. Qual o diagnóstico e qual terapia medicamentosa é contraindicada para essa paciente?
2. Qual é a principal complicaçāo dos bifosfonatos e quais são as orientações que se deve transmitir ao paciente ao utilizá-lo?
3. Qual exame deve ser solicitado para confirmação de osteoporose?
 - a) Cintilografia óssea.
 - b) Radiografia de coluna lombar e fêmur proximal.
 - c) Densitometria óssea da coluna lombar e fêmur proximal.
 - d) Densitometria óssea da coluna cervical e fêmur proximal.

RESPOSTA DO FLASHCARD

CTX sérico é marcador de reabsorção (sua elevação indica perda rápida da massa óssea), enquanto o P1NP sérico é marcador de formação óssea. Ambos podem ser utilizados para o acompanhamento do efeito dos medicamentos, mas não dão diagnóstico e nem são indicadores para a escolha da droga a ser utilizada. Além disso, o CTx sérico pode variar muito no mesmo paciente de acordo com tratamento, então possui pouco valor preditivo.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. O diagnóstico é de osteoporose, visto que o T-score da coluna lombar e fêmur proximal é $\leq -2,5$ desvios padrão. A classe terapêutica contraindicada é a estrogênica, posto que a paciente tem histórico de trombose venosa profunda e os estrogênios aumentam o risco de doenças tromboembólicas.
2. A principal complicaçāo pelo uso dos bisfosfonatos é a esofagite erosiva. Os bifosfonatos, como o alendronato e o risedronato, devem ser tomados em jejum, e, logo após, o paciente deve permanecer 30 minutos sem deitar para evitar refluxo gastroesofágico.
3. Os principais locais de fraturas osteoporóticas são a coluna lombar e o fêmur proximal, portanto, é utilizada a densitometria, padrão ouro, para tal avaliação. Letra C.

REFERÊNCIAS

- BORBA, Victória Zeghbi C.; LAZARETTI-CASTRO, Marise. Osteoporose induzida por glicocorticóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 452-456, Dec. 1999. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301999000600011&lng=en&nrm=iso>. access on 08 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000600011>.
- COSMAN, F.; BEUR, S. J. de; LEBOFF, M. S.; LEWIECKI, E. M.; TANNER, B.; RANDALL, S.; LINDSAY, R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 25, n. 10, p. 2359-2381, 15 ago. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-014-2794-2>.
- LOWE H, McMahon DJ, Rubin MR et al. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92:3001-
- MECHICA, José B. Raquitismo e osteomalacia. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 43, n. 6, p. 457-466, Dec. 1999. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27301999000600012&lng=en&nrm=iso>. access on 08 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-27301999000600012>
- RANDOMINSKI, Sebastião Cézar et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Reumatol.*, São Paulo, v. 57, supl.2, p.s452-s466, 2017. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042017000800005&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em 08 jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.07.001>.

RIBEIRO, Ana Flávia de C. et al. A osteoporose e os distúrbios endócrinos da tireóide e das gônadas. ArqBrasEndocrinolMetab, São Paulo, v. 47, n. 3, p. 228-236, June 2003. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302003000300005&lng=en&nrm=iso>. access on 08 June 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000300005>.

SILVA, Ana Carolina Veiga et al. Fatores associados à osteopenia e osteoporose em mulheres submetidas à densitometria óssea. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 55, n. 3, p.223-228, June 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042015000300223&lng=en&nrm=iso>. access on 08 June 2020. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.08.012>.

VILAR, Lucio. Endocrinologia Clínica. 6. Ed. Rio de Janeiro: Guanbara Koogan, 2016.

SEÇÃO III

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS DO EIXO DA ADRENAL

CASOS CLÍNICOS

6. SÍNDROME DE CUSHING

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-6

7. INSUFICIÊNCIA ADRENAL

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-7

8. FEOCROMOCITOMA

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-8

9. HIPERALDOSTERONISMO

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-9

10. HIPOALDOSTERONISMO

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-10

CASO CLÍNICO 6

SÍNDROME DE CUSHING

Davi Tito Pereira Sobreira, Ivo Rafael Cunha Braga, Joannah Hübner, Madamile Pessoa Altino, Felipe Moita Muniz e Ana Rosa Pinto Quidute

ID: B.R.A., feminino, 23 anos, solteira, branca, estudante, natural e residente de Sobral-CE e procedente da Unidade Básica de Saúde.

Queixa principal: ganho de peso há 6 meses.

HDA: paciente refere que vem notando ganho de peso nos últimos 6 meses (10 kg no total). Além disso, nos últimos 2 meses, relata que se sente mais fraca fisicamente, que passou a apresentar acne e não menstruou neste período, o que a levou a ter quadros leves de ansiedade. Quando começou a notar o ganho de peso, passou a fazer caminhadas (3 a 4 vezes por semana, durante 40 minutos), o que não gerou os resultados esperados. Interrompeu as caminhadas quando começou a sentir-se mais fraca. Tentou também fazer dietas que encontrou na internet para perder peso, as quais não foram eficazes. Refere ainda que faz 2 anos desde a sua última consulta com ginecologista, a qual ocorria apenas por rotina. Nega a existência de outros sintomas, assim como o uso de medicamentos.

Antecedentes pessoais: nega doenças pré-existentes e gestações.

Medicamentos em uso domiciliar: não faz uso de medicamentos.

Antecedentes familiares: pai diabético tipo 2 há 15 anos, sem complicações. Mãe sem morbidades.

Hábitos de vida: refere consumo leve, de 1 a 2 vezes por mês, de bebidas alcoólicas. Nega uso de outras drogas. Sedentária.

Exame físico:

- *Ectoscopia:* bom estado geral, lúcida, afebril, acianótica e anictérica. Face arredondada.
- *Sinais vitais:* PA= 145 x 95 mmHg; FC=90 bpm; FR=18 irpm.
- *Medidas antropométricas:* peso = 79,5 kg, altura de 1,60 m, IMC = 31 kg/m².
- *Sistemas respiratório, cardiovascular e neurológico:* sem alterações.
- *Abdome:* globoso, com presença de múltiplas estrias (medindo em média 1,8 cm cada).

- *Músculo-esquelético*: redução da força em membros inferiores e superiores (força 4/5).
- *Cutâneo*: pele fina, com algumas pequenas equimoses nos braços e pernas. Acne em face.
- *Extremidades*: presença de edema em MMII 1/4+.

Exames laboratoriais solicitados: hemograma sem alterações; TSH: 1,6 mU/L; T4 livre: 1,2 ng/ml; glicemia de jejum: 99 mg/dl; triglicerídos: 120 mg/dl; HDL: 57 mg/dl; LDL: 85 mg/dl; potássio: 3,6 mmol/L (normal: 3,5-5,5); sódio: 140 mmol/L (normal: 135-145); dosagem de cortisol urinário livre: 230 ug/24h (normal: 3-45); dosagem de cortisol salivar ao final da noite: 380 ng/dL (normal: até 100); ACTH plasmático: 110 pg/ml (normal: até 46).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente de 23 anos sem história de doenças prévias nem uso de medicamentos. Busca atendimento por perceber ganho de peso. Apresenta diversos sinais e sintomas compatíveis com síndrome de Cushing, a qual é confirmada pela dosagem de cortisol (salivar ao final da noite e urinário).

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- Diagnóstico sindrômico: síndrome de Cushing.
- Diagnósticos diferenciais: obesidade, síndrome dos ovários micropolicísticos (SOP), alcoolismo, depressão, estado de pseudo-cushing.
- Diagnóstico etiológico: doença de Cushing (adenoma hipofisário secretor de ACTH).
- Qual a próxima etapa para confirmação desse diagnóstico: solicitar ressonância magnética de sela túrcica e realizar o teste de Liddle 2.
- Qual o próximo passo terapêutico: o tratamento de escolha é a ressecção cirúrgica do adenoma por via transesfenoidal.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Por que devemos pensar na síndrome de Cushing com base na história clínica desta paciente?

A obesidade centrípeta (principalmente em face e abdome) é muito comum nessa enfermidade. Essa deposição de gordura ocorre devido ao maior número de receptores para glicocorticoides nessa região e pela maior atividade da enzima 11-beta-HSD tipo 1 no omento e gordura visceral. As alterações cutâneas, como as estrias, a presença de equimoses e o adelgaçamento da pele ocorrem por causa da diminuição da síntese de colágeno e da proliferação de queratinócitos e fibroblastos. A fraqueza apresentada pela paciente é justificada pelo efeito catabólico do glicocorticoide na musculatura esquelética. O aumento da cortisolemia atua também inibindo a secreção de GnRH, o que justifica a irregularidade menstrual apresentada; enquanto a acne ocorre pelo aumento da secreção de andrógenos pela adrenal. A paciente apresenta ainda hipertensão arterial, justificada também pelo excesso de cortisol, visto que glicocorticoides em níveis muito elevados passam a ocupar receptores de mineralocorticoides, promovendo aumento da reabsorção renal de água e sódio.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

- 1. Síndrome x doença de Cushing:** a síndrome de Cushing é o conjunto de sinais e sintomas causados pela hipercortisolemia, a qual pode ocorrer por diversas etiologias, sendo a principal delas a iatrogênica (uso excessivo de glicocorticoides). A doença de Cushing é uma dessas etiologias, em que ela ocorre devido à presença de um adenoma hipofisário secretor de ACTH.
- 2. Função do ACTH:** o ACTH, também conhecido como corticotrofina ou hormônio corticotrófico, é produzido pela adeno-hipófise e tem a função de estimular a glândula adrenal a produzir e secretar seus hormônios, sendo o cortisol o principal deles.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Gerais: obesidade centrípeta, hipertensão, face arredondada, edema, giba de búfalo, calvície feminina, fraqueza.	Neuropsíquicas: depressão, instabilidade emocional, cefaleia.
Cutâneos: adelgaçamento da pele, hirsutismo, estrias, acne, plethora.	Musculoesqueléticas: osteopenia, fratura óssea, atrofia muscular nos membros.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	
Sistema reprodutivo: alterações menstruais, diminuição da libido, disfunção erétil.	Metabólicas: tolerância anormal à glicose, anormalidades lipídicas, poliúria, alcalose hipocalêmica.

Tabela 6.1 - Sintetiza as principais manifestações clínicas da Síndrome de Cushing nos diversos sistemas.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Após a suspeita da síndrome, é necessário confirmar a hipercortisolemia. Para isso, os principais instrumentos utilizados são: (1) teste de supressão com doses baixas de dexametasona; (2) dosagem do cortisol salivar ao final da noite; e (3) medida do cortisol livre urinário em 24 horas. É preciso ter, pelo menos, dois testes positivos para a confirmação. Um teste negativo não exclui o diagnóstico, sendo necessária a realização de outros exames para continuar a investigação.

Após a confirmação da hipercortisolemia, o próximo passo é definir a sua etiologia. Para isso, é preciso dosar o ACTH plasmático, o que vai separar as causas ACTH-dependente e ACTH-independente.

No caso deste capítulo, a paciente apresenta ACTH elevado, ou seja, é uma causa ACTH-dependente. Dentre estas, a mais comum é a doença de Cushing. A outra possibilidade seria a secreção ectópica de ACTH, mais rara, que pode ser causada por diversos tumores, sendo o principal deles o carcinoma pulmonar de pequenas células. Outras localizações importantes de tumores secretores de ACTH são no timo, pâncreas e outros órgãos abdominais.

Para a diferenciação de doença de Cushing e secreção ectópica de ACTH, são feitos uma ressonância magnética de sela túrcica e o teste de Liddle 2. Na RNM, é possível observar o adenoma hipofisário na maioria dos casos de doença de Cushing. No teste de Liddle 2, também conhecido como teste de supressão com alta dose de dexametasona, são administradas 8 mg de dexametasona no paciente às 23 horas e feita dosagem do cortisol sérico no dia seguinte, entre 8 e 9 horas. A supressão maior que 80% do nível de cortisol basal indica doença de Cushing, enquanto supressão menor que 50% indica secreção ectópica de ACTH.

No diagnóstico diferencial de síndrome ACTH-dependente, devemos observar as características clínicas no paciente. Geralmente, nos casos de ACTH ectópico, os níveis de ACTH são mais elevados, e o quadro clínico é mais grave, uma vez que se trata de uma síndrome neoplásica.

Caso o resultado desses testes seja inconclusivo, é feito um teste mais invasivo: cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores. Ele é feito para dosar o ACTH central (nos seios petrosos inferiores) e compará-lo ao ACTH periférico. Um gradiente entre o

central e o periférico maior que 2:1, indica doença de Cushing; enquanto gradientes menores indicam secreção de ACTH ectópico.

No caso desta paciente, foi visto um adenoma hipofisário de 0,6 mm e houve supressão de 82% no nível de cortisol sérico ao teste de Liddle 2.

FLASHCARD 1

Por que é importante investigar se o paciente faz uso de medicamentos em casos suspeitos de síndrome de Cushing?

Além das etiologias citadas, existem também as causas ACTH-independentes, em que o ACTH plasmático do paciente está suprimido. Nessa situação, o hipercortisolismo ocorre devido à secreção aumentada do hormônio pela adrenal, o que acontece, na maioria dos casos, pela presença de adenoma ou carcinoma na glândula. Para o diagnóstico, é feita tomografia computadorizada de abdome. Os adenomas (80% dos casos) são geralmente pequenos (menor que 3 cm) e unilaterais. Os carcinomas (20%) comumente são grandes

(maior que 6 cm) e bilaterais em cerca de 10% dos casos. Outra causa, mais rara, de síndrome de Cushing ACTH-independente é a hiperplasia adrenal macronodular primária.

Diagnósticos diferenciais

1. Obesidade e alcoolismo

Pacientes podem apresentar elevação do cortisol, entretanto não é tão elevado para causar os diversos sinais e sintomas da síndrome.

2. SOP

Pacientes com SOP podem apresentar sintomas semelhantes aos de Cushing, como irregularidade menstrual, hirsutismo, obesidade, acne, entre outros.

3. Depressão

Episódios depressivos podem gerar elevação do cortisol.

4. Estado de pseudo-cushing

Pacientes apresentam sinais e sintomas semelhantes, além de elevação do cortisol, normalmente ocasionados pelos diagnósticos diferenciais citados acima. Para diferenciar, podemos dosar o cortisol após administração de 2 mg de dexametasona, o qual terá menor supressão na síndrome de Cushing verdadeira.

Tratamento

O tratamento para a doença de Cushing é cirúrgico: adenomectomia por via transesfenoidal. É importante que seja feita por um cirurgião experiente nesta via para melhor eficácia do procedimento.

Após a cirurgia, é fundamental o acompanhamento a longo prazo, visto que a recidiva ocorre em cerca de 16%

FLASHCARD 2

Em casos de síndrome de Cushing ACTH-independente, qual a principal etiologia?

dos casos de microadenomas e de 25% em macroadenomas. Essa recidiva acontece normalmente em até 5 anos, mas pode ocorrer até 16 anos após a cirurgia. O acompanhamento é importante, também, pelo fato de que muitos pacientes desenvolvem hipocortisolemia por alguns meses, sendo necessária a reposição de glicocorticoides.

A principal complicaçāo que o paciente pode apresentar após o tratamento é o hipopituitarismo anterior, no qual ocorre deficiência generalizada dos hormônios produzidos pela adeno-hipófise,

sendo necessária a reposição exógena destes. Tal complicaçāo ocorre quando, durante a cirurgia, uma porção importante da glāndula é retirada junto ao adenoma.

Em casos de secreção ectópica de ACTH, deve-se solicitar tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome, em busca de tumor hipersecretor do hormônio.

Caso a síndrome seja ACTH-independente, a TC de abdome deve ser solicitada, pois a principal causa é tumor da glāndula adrenal.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

Adenoma na glāndula adrenal! Capaz de secretar cortisol de forma excessiva.

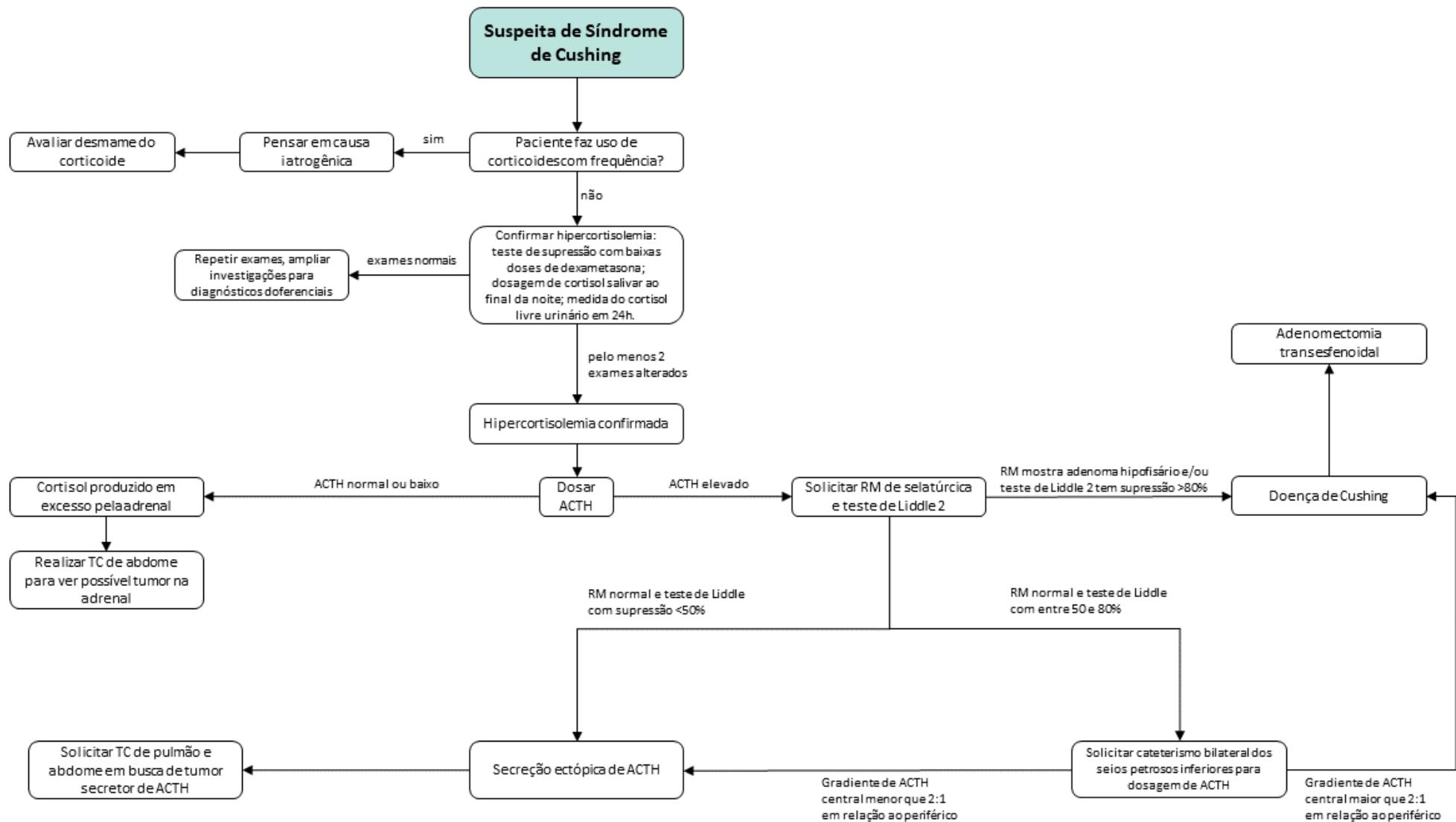
RESPOSTA DO FLASHCARD 1

A principal causa da síndrome é iatrogênica! Ou seja, ocorre em indivíduos que fazem uso excessivo de corticoides pelas diversas vias de administração, incluindo uso nasal, oftálmico, entre outros.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Nessa paciente, caso a ressonância de sela túrcica não mostrasse alterações e o teste de Liddle 2 não gerasse importante supressão do cortisol sérico, qual seria o próximo passo diagnóstico?
2. Quais os 3 principais testes usados para dosar o cortisol?
3. Caso em vez de realizar apenas a adenomectomia, fosse retirada toda a adeno-hipófise, qual poderia ser a principal complicaçāo?
 - a) Recidiva de doença de Cushing.
 - b) Hipocortisolemia.
 - c) Hipopituitarismo.
 - d) Hiperprolactinemia.

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Solicitar TC de tórax e abdome em busca de um tumor, visto que a etiologia provável passaria a ser a secreção ectópica de ACTH.
2. Teste de supressão com doses baixas de dexametasona, dosagem do cortisol salivar ao final da noite e medida do cortisol livre urinário em 24 horas.
3. Item C: hipopituitarismo; ocorreria deficiência de todos os hormônios produzidos pela adeno-hipófise.

REFERÊNCIAS

- VILAR, Lúcio (ed.). Endocrinologia Clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. O Essencial em Endocrinologia. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

CASO CLÍNICO 7

INSUFICIÊNCIA ADRENAL

José Igor de Carvalho Freitas, Tatiana de Sá Roque, Alanna Maria de Castro Costa, Lúcio Soares e Silva Neto, Erislan Rodrigues dos Santos e Ivana da Ponte Melo

ID: FPGB, 40 anos, feminino, branca, solteira, católica, auxiliar de produção, natural e residente em Sobral-CE e procedente de casa.

Queixa principal: “fraqueza e perda de peso” há sete semanas.

HDA: paciente relata astenia de evolução progressiva que teve início há 7 semanas, sem fator desencadeante aparente e sem melhorias com medicação. Associado a isso, relata anorexia e perda ponderal importante de 4 kg durante o período relatado, apresentando alguns episódios de náuseas e vômitos. Além disso, refere o surgimento de hiperpigmentação cutâneo mucosa em torno dos lábios, gengiva, linhas da palma da mão e que, apesar de se expor pouco ao sol, tem notado uma diferença significativa da coloração da pele em regiões que normalmente ficam expostas.

HPP: nega histórico de doenças graves e/ou crônicas, traumas e cirurgias. Alega estar com o calendário de vacinação em dia e não fazer uso de nenhum medicamento cronicamente. O pai é hipertenso e a mãe é diabética.

Hábitos de vida: afirma ter alimentação saudável, com ingestão diária de frutas, legumes e verduras, além de evitar frituras e refrigerantes. Nega prática de atividade física regular. Nega tabagismo, uso de álcool e de drogas ilícitas.

Exame físico:

- Ectoscopia:* regular estado geral (REG); anictérica, acianótica e afebril (AAA); lúcida e orientada no tempo e no espaço (LOTE). Apresenta hiperpigmentação cutaneomucosa na face e em torno dos lábios, gengiva e linhas da palma da mão.
- Sinais vitais:* PA = 90x50 mmHg; FC = 85 bpm; FR = 15 irpm.
- Medidas antropométricas:* peso = 58 (peso anterior = 62); Alt.= 1,66 m; IMC = 21.04;
- Cabeça, pescoço e linfonodos:* sem anormalidades.
- Sistema cardiorrespiratório:* sem anormalidades.
- Exame neurológico:* sem anormalidades.

Exames laboratoriais solicitados:

EXAME	RESULTADO
<i>Hemograma</i>	Anemia normocítica e normocrômica
<i>Dosagem de eletrólitos (Na+, K+, Cálculo)</i>	Na+: 125mEq/L (N: 135-145mEq/L) K+: 5.8mEq/L (N: 3,5-4,5mEq/L)

EXAME	RESULTADO
	Cálcio: 10.2 mg/dl (N: 8,5-10mg/dl)
<i>Cortisol plasmático (às 08h00)</i>	6 µg/dl (N: \geq 18 µg/dl)
<i>Glicemia de jejum</i>	80 mg/dL (N: 70-125mg/dl)

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente relata astenia que teve início há 7 semanas. Associado a isso, relata anorexia e perda ponderal de 4 kg, apresentou alguns episódios de náuseas e vômitos. Além disso, refere o surgimento de hiperpigmentação cutânea mucosa em torno dos lábios, gengiva, linhas da palma da mão.

Exame físico: hiperpigmentação cutaneomucosa na face e em torno dos lábios, gengiva e linhas da palma da mão; PA = 90x50 mmHg; FC = 85 bpm; FR = 15 irpm.

Exames laboratoriais: hemograma = anemia normo/normo; Na⁺ = 125mEq/L; K⁺ = 5.8mEq/L; Cálcio = 10.2 mg/dl; cortisol plasmático = 6 µg/dl.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- *Diagnóstico sindrômico:* insuficiência adrenal (IA).
- *Diagnósticos diferenciais:* hemocromatose, porfiria cutânea tardia, ingestão de metais pesados, síndrome de Peutz-Jeghers e doenças neuropsiquiátricas (anorexia nervosa).
- *Diagnóstico etiológico:* adrenalite autoimune (doença de Addison).
- *Qual a próxima etapa para confirmação desse diagnóstico:* solicitar o teste de estimulação rápida com ACTH, níveis de ACTH plasmático e analisar a necessidade Anticorpos Anti-côrtex adrenal - Ac21OH.

EXAMES SOLICITADOS		
Teste de estimulação rápida com ACTH	10 µg/dl	(N: \geq 18 µg/dl)
ACTH plasmático	300 pg/ml	(N: 10-60 pg/ml)

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

A paciente em questão apresenta um quadro sugestivo de insuficiência adrenal ou adrenocortical (IA), doença que pode ser primária ou secundária e se manifestar clinicamente de maneira aguda ou crônica. As manifestações da forma crônica podem ser inespecíficas, ocasionando o retardado no diagnóstico da doença. Frequentemente, o diagnóstico da IA é realizado durante uma crise de insuficiência adrenal aguda (crise addisoniana).

No caso da nossa paciente, os sinais/sintomas são inespecíficos, contudo, em conjunto são sugestivos de IA, pois são bastante prevalentes nos casos clássicos: astenia (84-100%), perda de peso (100%), sintomas gastrintestinais (92%), hiperpigmentação (92-94%) e hipotensão (88-94%). Além disso, a idade da paciente corrobora o raciocínio, pois está na faixa etária em que normalmente se manifesta a IA primária (30-50 anos). Os exames foram pedidos com base no quadro clínico. Inicialmente, alterações em eletrólitos e cortisol em nível intermediário despertam maior atenção, indicando a necessidade de novos exames que confirmem a hipótese diagnóstica.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para tal abordagem

- Insuficiência adrenal primária:** é decorrente do acometimento direto da glândula adrenal, que pode ser resultado de doenças que determinam a destruição de 90% ou mais do córtex da glândula, ou de condições que reduzem a síntese dos esteroides adrenais, levando à produção deficiente de hormônios (cortisol, aldosterona e andrógenos). Dentre os possíveis fatores etiológicos da IA primária, incluem-se causas adquiridas (como a adrenalite autoimune, tuberculose e paracoccidioidomicose) e causas genéticas (hiperplasia adrenal congênita).
- A insuficiência adrenal secundária** pode acometer a hipófise, com deficiência da secreção da corticotrofina (ACTH), ou o hipotálamo, com deficiência da secreção do hormônio liberador da corticotrofina (CRH). A deficiência crônica de ACTH decorre principalmente de sua supressão pelo uso contínuo de corticosteroides, resultando em atrofia do córtex adrenal, sobretudo das camadas fasciculada e reticulada, que necessitam do estímulo do ACTH. A camada glomerulosa mantém-se preservada, pois é controlada essencialmente pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, por esse motivo, geralmente, não há hipercalemia.

3. **IA aguda (crise adrenal ou crise addisoniana):** a IA apresenta, normalmente, manifestações insidiosas, entretanto, a presença de determinados fatores pode precipitar uma crise aguda, que pode resultar em uma situação de risco de vida, quando não tratada. Estão mais propícios a precipitar uma IA aguda: portadores de IA crônica expostos ao estresse (infecções, cirurgias ou desidratação) e sem acompanhamento médico adequado, indivíduos com IA primária e hipotireoidismo autoimune que fazem a reposição isolada de hormônios tireoidianos e usuários de inibidores da esteroidogênese adrenal (cetoconazol, aminoglutetimida, etomidato, metirapona e mitotano).

Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?

A paciente em questão apresenta um quadro clínico muito sugestivo de insuficiência adrenal primária, com sintomas de grande prevalência nos acometidos por doença de Addison (DA): astenia e perda de peso (90-100%), sintomas gastrintestinais (92%), hiperpigmentação (92%) e hipotensão (90%). Ademais, pela anamnese é possível notar que não há histórico de uso contínuo de corticosteroides, dado que se faz importante por ser essa a causa principal de IA secundária. Com isso, foram realizados exames laboratoriais que pudessem confirmar a hipótese, como dosagens de eletrólitos (sódio, potássio e cálcio) e dosagem de cortisol plasmático às 08h00. A hiponatremia, hipercalemia e hipercalcemia contribuíram para o raciocínio, pois tais resultados são esperados em pacientes com IA primária. O nível de cortisol plasmático intermediário ($3\mu\text{g}/\text{dl} < \text{cortisol} < 18\mu\text{g}/\text{dl}$) não permite a confirmação imediata do diagnóstico, sendo necessário o teste de estimulação rápida com ACTH (teste da cortrosina). No teste da cortrosina, é realizada coleta da amostra basal para dosar cortisol e, após isso, é administrada por via endovenosa uma ampola de cortrosina simples (ACTH sintético 0,25 mg). Após isso, são coletadas amostras de soro nos tempos 30 e 60 minutos. Realizado o teste, o resultado foi de $10\mu\text{g}/\text{dl}$ ($N: \geq 18\mu\text{g}/\text{dl}$), permitindo a confirmação diagnóstica de IA, contudo, pode ser um quadro de IA primária ou IA secundária com atrofia glandular. Embora o quadro clínico seja sugestivo de IA primária, recomenda-se para a diferenciação entre IA primária e secundária a dosagem de ACTH plasmático. A dosagem do ACTH foi realizada, confirmando o que se imaginava, pois estava aumentado (ACTH plasmático = 300 pg/ml). Feito o diagnóstico de IA primária, faz-se necessária a busca pela etiologia. No Brasil, a adrenalite autoimune representa atualmente o principal fator etiológico da IA primária. Desse modo, é recomendada a dosagem de anticorpos anti córtex adrenal (ACA), pois são observados em 60 a 80% dos casos de DA autoimune. O anticorpo anti-21-hidroxilase (Ac21OH) é o mais específico e sensível para o diagnóstico da adrenalite autoimune. Entretanto, no Brasil, a dosagem rotineira dos anticorpos ACA é rara e não estão facilmente disponíveis.

Diagnósticos diferenciais

1. Hemocromatose;
2. Porfiria cutânea tardia;

3. Ingestão de metais pesados;
4. Síndrome de Peutz-Jeghers;
5. Doenças neuropsiquiátricas (anorexia nervosa).

Com relação aos diagnósticos diferenciais, doenças que apresentam hiperpigmentação cutânea, distúrbios gastrintestinais e fadiga crônica podem estar presentes nas opções de diagnóstico. Algumas diferenças identificadas na anamnese e exame físico podem sinalizar para determinado diagnóstico e permitir a exclusão de outros. Na hemocromatose, a hiperpigmentação não costuma envolver membranas mucosas e tem como característica hemossiderina nas glândulas sudoríparas. Ademais, a porfiria cutânea tardia pode ser reconhecida pela quantidade de uroporfirina na urina, nas fezes e no plasma. Além disso, metais pesados (zinc e mercúrio), podem pigmentar a margem gengival, mas não causam pigmentação bucal. A anorexia nervosa pode ser pensada pela presença de anorexia e perda de peso, entretanto, pode ser diferenciada pelo conjunto de sinais e sintomas.

Alguns exames adicionais podem ser solicitados para confirmar/excluir determinadas hipóteses diagnósticas: DHEAS, aldosterona e renina, TSH, T4L, vitamina B12, ácidos graxos de cadeia longa e tomografia computadorizada (TC) de suprarrenal sem contraste.

FLASHCARD 2

Quais são as alterações laboratoriais mais comuns na IA aguda?

Tratamento

1. Prednisona 5-7,5 mg às 8h e 2,5-5 mg às 16h VO. ou Hidrocortisona 15-20 mg às 8h e 5-10 mg às 16h VO.
2. Fludrocortisona 0,05-0,2 mg às 8h VO com ingestão liberada de Na⁺.
3. DHEA: 25 a 50 mg/dia
4. Seguimento clínico: manter peso, PA e eletrólitos normais e o paciente assintomático.

IMPORTANTE!

- ✓ A fim de mimetizar o ritmo circadiano e evitar altos níveis noturnos de glicocorticoides, os pacientes devem ser orientados a ingerir a medicação em horários estratégicos.
- ✓ Deve ser realizada a duplicação da dose do glicocorticoide durante estresse (infecções e cirurgias, por exemplo) – independentemente da droga escolhida.
- ✓ A fludrocortisona é utilizada em associação ao glicocorticoide pela sua ação mineralocorticoide.
- ✓ A glândula adrenal também sintetiza andrógenos. O principal deles é a dehidroepiandrosterona (DHEA). Foi proposta a reposição de DHEA por 6 meses em

FLASHCARD 1

Quais são os sinais comuns na IA aguda?

mulheres com sintomas depressivos e baixa libido, com suspensão do medicamento caso não haja melhora dos sintomas.

✓ É fundamental que todos os pacientes com insuficiência adrenal tenham uma identificação (cartão de identificação).

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. As manifestações clínicas da IA secundária e da doença de Addison apresentam algumas diferenças principais: não há hiperpigmentação cutaneomucosa e geralmente não há depleção de volume, desidratação e hipercalemia, assim como hipotensão (exceto em apresentações agudas) na IA secundária. Quais as justificativas para essas diferenças?
2. No seguimento do tratamento crônico da IA, é essencial a monitorização de determinados parâmetros, como peso, pressão arterial e eletrólitos normais, além de manter o paciente assintomático. Além disso, é preciso acompanhar outro parâmetro importante, em que é recomendado duplicar ou até triplicar a dose da medicação. Isso se aplica para quais casos?
3. A glândula adrenal também sintetiza andrógenos. O principal deles é a dehidroepiandrosterona (DHEA). Foi proposta a reposição de DHEA por 6 meses em mulheres com baixa libido. O que explica a não indicação de reposição de andrógenos nos homens?

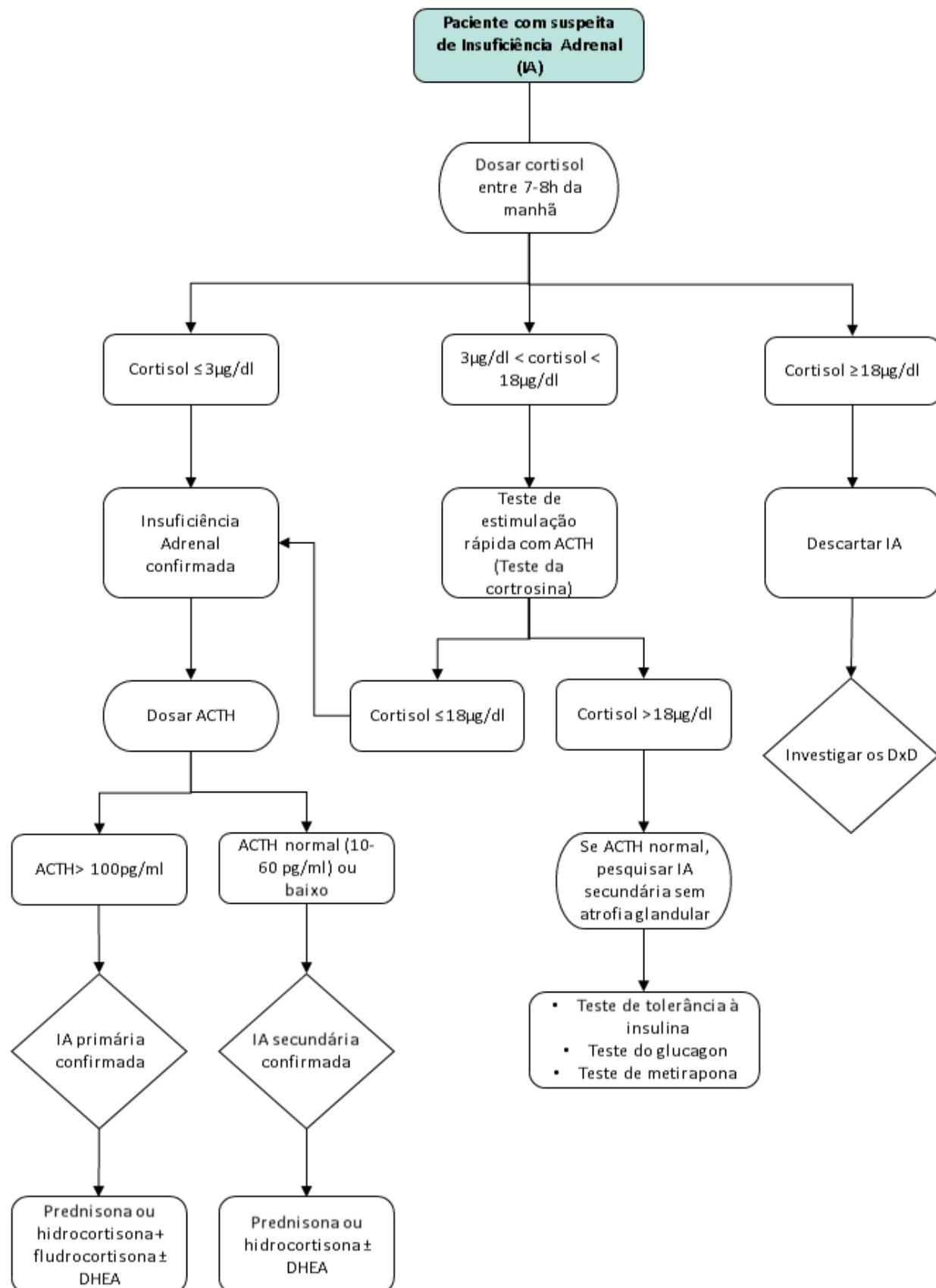
RESPOSTA DO FLASHCARD 1

Hipotensão e choque
Desidratação
Cianose ou palidez
Febre
Confusão mental, torpor
Dor abdominal
Náuseas, vômitos, anorexia
Fraqueza, apatia

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

Hiponatremia
Hipercalemia
Hipoglicemias
Uremia
Linfocitose, eosinofilia
Acidose metabólica

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. A hiperpigmentação é consequência da elevação do ACTH e seu precursor, a pró- opiomelanocortina (POMC). O cortisol inibe a expressão do gene da POMC (inibindo, em condições normais, o excesso de ACTH), logo, na sua ausência, ocorre aumento da produção da POMC, que é convertida em ACTH. Em doses suprafisiológicas de ACTH, ocorre estímulo tanto do receptor MC2R como do MC1R. A ação sobre o MC1R estimula os melanócitos, ocasionando maior concentração de melanina na pele. Os níveis de ACTH e outros peptídeos da POMC encontram- se baixos ou normais na IA secundária. Na IA secundária, a glândula adrenal está sem o estímulo do ACTH. Contudo, a zona glomerulosa produtora de aldosterona não é influenciada pelo ACTH, e sim pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e pela concentração sérica de potássio. Com isso, alguns sintomas como depleção de volume, desidratação e hipotensão são incomuns na IA secundária.
2. Deve ser realizado o ajuste da dose do glicocorticoide durante situações que causam estresse ao organismo, como infecções e cirurgias, por exemplo. É válido salientar que isso independe da droga escolhida.
3. Redução da libido e da pilificação axilar e pubiana ocorrem apenas em mulheres, pois nelas a principal fonte de androgênios são as adrenais. A testosterona é o principal andrógeno circulante no sexo masculino e o testículo é a sua principal fonte de produção. A adrenal produz uma pequena quantidade de testosterona, diretamente ou após a conversão periférica dos hormônios androstenediona e dehidroepiandrosterona, após a ação de enzimas esteroidais.

REFERÊNCIAS

- Bancos I, Hahner S, Tomlinson J, Arlt W. Diagnosis and management of adrenal insufficiency. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Mar;3(3):216-26.
- Betterle C, Dal Pra C, Mantero F et al. **Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes**: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev. 2002; 23:327-64
- Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. **Adrenal insufficiency**: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. Clin Chim Acta. 2020 Jun;505:78-91.
- SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. **O Essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- Ten S, New M, Maclaren N. Clinical review 130: Addison's disease 2001. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jul;86(7):2909-22.
- VILAR, Lúcio (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CASO CLÍNICO 8

FEOCROMOCITOMA

Tatiana de Sá Roque, José Igor de Carvalho Freitas, Erislan Rodrigues dos Santos, Letícia Maia Vasconcelos, Anna Lúisa Ramalho Johannesson e Ana Rosa Pinto Quidute

#ID: T.B.S, sexo feminino, 22 anos, solteira, estudante, natural e procedente de Sobral-CE.

#Queixa principal: “episódios de coração muito acelerado e uma sensação de que vou morrer”.

#HDA: paciente apresenta-se na Santa Casa da Misericórdia de Sobral, com queixas de palpitações e sensação de morte iminente. Paciente relata que tais sintomas surgiram há dois meses e desde então acontecem uma vez por semana, duram em média 15 minutos e não são associados a nenhum fator desencadeante. Refere, também, que em uma consulta de rotina ao PSF, há aproximadamente seis meses, teve a sua pressão arterial aferida sendo verificado um valor de 135x85 mmHg. O médico a alertou para o valor um pouco elevado e recomendou mudanças no estilo de vida, como a prática de exercícios físicos regulares e uma alimentação mais balanceada. Paciente afirma que seguiu os conselhos médicos, iniciando a prática de caminhadas 4 vezes por semana durante 30 minutos, além de ter melhorado a alimentação, resultando em uma perda ponderal de 5 kg nesse período.

#Antecedentes pessoais:

- Nega comorbidades;
- Nega conhecimento de alergias ou efeitos colaterais ao uso de algum medicamento;
- Nega internações ou cirurgias prévias;
- Afirma que o calendário vacinal está atualizado;
- Afirma que foi diagnosticada com um hemangioblastoma retiniano.

#Medicamentos em uso domiciliar: nega o uso de medicamentos.

#Antecedentes familiares: paciente relata que sua mãe faleceu devido a complicações de um hemangioblastoma cerebelar.

#Hábitos de vida: nega tabagismo e drogadição; refere consumo de bebida alcoólica esporadicamente; pratica caminhadas 4 vezes por semana, durante 30 minutos.

#Exame físico:

- Geral: regular estado geral, afebril ao toque, anictérica, acianótica, lúcida, orientada em tempo e espaço.

- Antropometria: peso: 62 kg; altura: 1,64; IMC: 23,05 kg/m³.
- Tireoide: normopalpável.
- AC: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. PA: 150 x 90 mmHg; FC: 105bpm.
- AP: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. FR: 24 irpm.

#Exames laboratoriais admissionais: hemograma, lipidograma, TSH e T4 livre sem alterações. Metanefrinas livres plasmáticas 2,5 vezes o limite superior de normalidade.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente do sexo feminino, 22 anos, procura atendimento com queixa de palpitações e sensação de morte iminente, relata que os sintomas surgiram há 2 meses e acontecem semanalmente. Nega comorbidades, uso de medicamentos e de drogas ilícitas. Além disso, tem alguns achados no exame físico, como pressão arterial elevada e tem histórico de hemangioblastoma retiniano.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- **Qual o diagnóstico sindrômico?** Síndrome adrenérgica.
- **Quais os diagnósticos diferenciais?** Hipertensão arterial sistêmica, síndrome do pânico, síndrome de abstinência alcoólica, uso de substâncias (cocaína, crack, inibidores da MAO...), hipertireoidismo.
- **Qual o diagnóstico etiológico?** Feocromocitoma.
- **Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?** É necessária a solicitação de metanefrinas e catecolaminas urinárias de 24h.
- **Qual o próximo passo terapêutico?** O tratamento do feocromocitoma consiste na retirada cirúrgica do tumor. Esse procedimento só deve ser realizado após preparo pré-cirúrgico adequado com o uso de alfabloqueador, devido ao risco de crise adrenérgica fatal.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

O caso clínico trata de uma paciente jovem que procura atendimento médico por estar com palpitações e sensação iminente de morte, além de apresentar sintomas presentes em uma síndrome adrenérgica. A paciente ainda apresenta uma pressão arterial elevada, algo bem incomum para uma paciente jovem, ativa e com uma alimentação balanceada e que apresenta um IMC dentro da normalidade. Assim, chama-se a atenção para o diagnóstico de um feocromocitoma. Além disso, na anamnese, verifica-se que a paciente tem um histórico de hemangioblastoma retiniano, um achado característico da doença de Von Hippel-Lindau, que, em algumas situações, cursa com o feocromocitoma. Para fechar ainda mais a suspeita diagnóstica, a paciente revelou que sua mãe havia falecido devido a complicações de um hemangioblastoma cerebelar, outro achado característico dessa doença.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para tal abordagem

1. Feocromocitoma x paranglioma

Os dois apresentam um quadro clínico semelhante, no entanto, é importante que se tenha uma diferenciação, pois eles têm um prognóstico e um risco de malignidade diferentes. O feocromocitoma é um tumor originado das células cromafins da medula adrenal, ou seja, localiza-se na suprarrenal. Já o paranglioma é um tumor originado das células cromafins dos gânglios simpáticos extra-adrenais ou dos gânglios parassimpáticos, ou seja, localiza-se fora da suprarrenal.

2. Doença de Von Hippel-Lindau

É uma doença autossômica dominante, causada por mutações do gene VHL, localizado no cromossomo 3 (3p25-26). Este gene é um supressor tumoral. As pessoas que têm essa doença apresentam algumas manifestações comuns, como hemangioblastomas de retina e de cerebelo, tumores neuroendócrinos, cistos pancreáticos, cistos e carcinomas de células claras renais.

Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?

O diagnóstico de feocromocitoma é feito através de exames bioquímicos, e após essa confirmação, passa-se para exames de imagem, a fim de localizar o tumor. Atualmente, o exame bioquímico inicial para rastreio de feocromocitoma tem sido a dosagem de metanefrinas livres plasmáticas (MLP). É considerado um exame de rastreio muito bom, por ter um elevado valor preditivo negativo, ou seja, caso o resultado do exame seja normal, o diagnóstico de feocromocitoma pode ser afastado. Por outro lado, ele pode dar alguns falsos-positivos, então, caso o resultado do exame seja um valor intermediário (menor que 4 vezes o LSN), novos testes devem ser solicitados, como a dosagem de catecolaminas fracionadas em urina de 24h e de metanefrinas urinárias de 24h. No

entanto, se o valor das metanefrinas livres plasmáticas for 4 vezes o limite superior de normalidade, não são necessários novos testes bioquímicos para confirmar o diagnóstico bioquímico. Uma vez que o diagnóstico bioquímico seja confirmado, o paciente deverá ser submetido a um exame de imagem para identificar a exata localização do tumor. Os exames de imagem de escolha para pacientes com o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma são a tomografia computadorizada (TC) de abdome ou a ressonância nuclear magnética (RNM) de abdome. Caso nenhum dos dois exames localize o tumor, pode-se realizar uma cintilografia com MIBG. Além disso, é importante que se faça uma pesquisa de mutações genéticas, pois alguns feocromocitomas são causados por mutações genéticas e há características para a indicação dessa pesquisa.

Diagnósticos diferenciais

1. Hipertensão arterial sistêmica

Porque é uma paciente que, há alguns meses, estava com a pressão arterial classificada em uma pré-hipertensão e atualmente encontra-se com a pressão arterial elevada (hipertensão estágio 1).

2. Síndrome do pânico

Muitos pacientes, quando estão em um ataque de pânico, têm uma sintomatologia semelhante, pois sofrem uma descarga do sistema nervoso autônomo, apresentando sintomas como taquicardia, sudorese, palpitações, além de ser bem comum o relato de sensação iminente de morte.

3. Síndrome de abstinência alcoólica

Pessoas com esta síndrome apresentam alguns sintomas do caso clínico, como taquicardia e hipertensão arterial.

4. Uso de substâncias

Algumas substâncias elevam os níveis sanguíneos de catecolaminas, como o uso de cocaína, crack, inibidores da MAO.

3. Hipertireoidismo

Excesso de hormônios tireoidianos pode fazer um quadro semelhante ao da paciente do caso clínico (palpitações, sudorese, perda de peso e elevação da pressão sistólica).

FLASHCARD 1

Qual a triade clássica do feocromocitoma?

FLASHCARD 2

Qual o achado no fundo de olho de um paciente com feocromocitoma sugere muito que a mutação no gene VHL está presente?

Tratamento

O tratamento do feocromocitoma consiste na retirada cirúrgica do tumor, e a abordagem cirúrgica pode ser tanto laparoscópica, como por cirurgia aberta convencional. Dependerá das características do tumor e da disponibilidade do hospital. A cirurgia normalmente é uma adrenalectomia total unilateral, no entanto, em casos nos quais há feocromocitomas bilaterais, pode-se realizar a ressecção laparoscópica seletiva do tumor. É muito importante que o paciente seja estabilizado na fase pré-operatória. Essa estabilização deve ocorrer de 2 a 4 semanas antes do procedimento cirúrgico, e normalmente acontece com o uso de alfabloqueadores adrenérgicos. Caso o paciente apresente taquicardia durante o uso destes, faz-se o uso de betabloqueadores.

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

A tríade clássica do feocromocitoma é cefaleia, sudorese e palpitações.

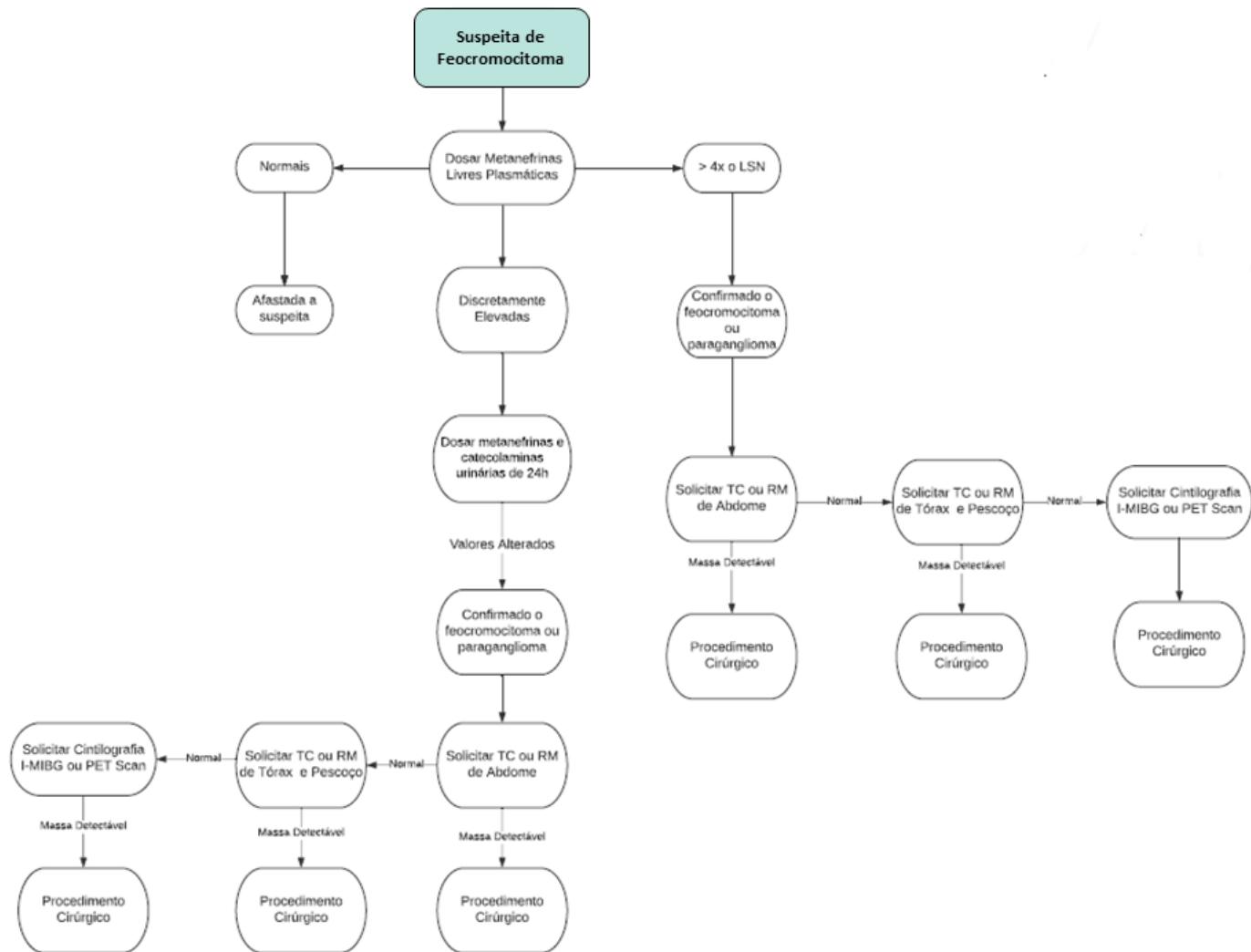
RESPOSTA DO FLASHCARD 2

O achado de hemangioblastomas retinianos.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Em sua maioria, os paragangliomas secretam apenas norepinefrina. Você sabe o porquê disso?
2. Alguns feocromocitomas podem ser completamente assintomáticos, principalmente aqueles com um tamanho maior ($>50\text{g}$). Você sabe por que isso ocorre?

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Porque os gânglios simpáticos não têm uma enzima chamada Feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), responsável por converter a noraepinefrina em epinefrina.
2. Por ser de um tamanho maior, as catecolaminas produzidas são metabolizadas dentro do próprio tumor, assim, poucas catecolaminas são liberadas para a circulação sanguínea.

REFERÊNCIAS

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SALES, Patrícia. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

CASO CLÍNICO 9

HIPERALDOSTERONISMO

Louise Lara Martins Teixeira Santos, Fernanda Pimentel Arraes Maia, Lúcio Soares e Silva Neto, Náise Lima Mourão Soares, Letícia Maia Vasconcelos e Vicente Lopes Monte Neto

ID: G.M.O, feminino, 42 anos, casada, católica, professora, natural e procedente de Sobral-CE.

Queixa principal: "pressão muito alta, que não baixa com medicação", há 1 ano e meio.

HDA: paciente refere que veio encaminhada do ambulatório de cardiologia devido à hipertensão arterial sistêmica de difícil controle. Relata que o diagnóstico foi feito há cerca de 1 ano e meio, período em que começou seu tratamento, sendo orientada mudança de estilo de vida e iniciada terapia medicamentosa na forma de monoterapia. Apesar de garantir a realização correta do tratamento, sempre tendo muito cuidado com os horários no uso do medicamento, sua pressão permanecia alta. Diante disso, a cada retorno ao cardiologista, mais fármacos eram adicionados à terapêutica. Em sua última consulta, verificou-se a persistência de altos níveis pressóricos, a despeito da utilização de três drogas anti-hipertensivas, quando foi aconselhada pelo seu médico a buscar a ajuda de um endocrinologista. Ao ser questionada sobre sintomas atuais, a paciente referiu mialgia e fraqueza muscular generalizada, as quais tiveram início insidioso e piora nos últimos 2 meses, além de episódios intermitentes de cefaleia. Nega a existência de demais sintomas, assim como o uso de outras medicações.

Antecedentes pessoais:

- Comorbidades: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS);
- Nega histórico prévio de acidente vascular encefálico (AVE), de infarto agudo do miocárdio (IAM) e de doença arterial oclusiva periférica (DAOP);
- Nega conhecimento de alergias/efeitos colaterais ao uso prévio de medicamentos;
- Nega internações ou cirurgias prévias.

Medicamentos em uso domiciliar: Losartana 100 mg 12/12h; Anlodipina 10 mg/dia e Hidroclorotiazida 25 mg/dia.

Antecedentes familiares: mãe de 67 anos, com diabetes mellitus tipo 2; irmão mais velho, de 45 anos, obeso. Na família não tinha histórico de eventos cardiovasculares (IAM, AVE ou DAOP) antes dos 55 ou 65, respectivamente, para homens e para mulheres.

Hábitos de vida: refere dieta equilibrada. Nega etilismo, tabagismo ou drogadição. Afirma ser sedentária.

Exame físico:

- Geral: bom estado, lúcida, afebril, anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente, hidratada, corada.
- Antropometria: peso: 65 kg; altura: 1,60 m; IMC: 25,4 kg/ m².
- Tireoide: tópica, fibroelástica, indolor a palpação e sem nódulos.
- ACV: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros.
 - PA: 160x100 mmHg; FC: 85 bpm.
- AP: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios.
- SatO₂: 98% em ar ambiente, FR: 18 irpm.
- Sistema nervoso: letargia grau leve.
- Músculo-esquelético: redução de força (4/5).

Exames laboratoriais admissionais: hemograma, lipidograma, TSH e T4 livre dentro dos padrões normais. Glicemia de jejum: 94 mg/dl. Potássio: 2,4 mmol/L (normal: 3,5-5,5). Sódio: 144 mmol/L (normal: 135-145). Albumina urinária: 47 mg/24h (normal: <30). *Relação Aldosterona/Renina (CAP/ARP): 37,5 (CAP: 30 ng/dL e ARP: 0,8 ng/ml/h), sendo considerado normais valores < 30, com CAP >12 ng/dL e ARP > 1,0 ng/ml/h.

*A referida relação foi obtida após a suspensão do diurético por 4 semanas.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente de 42 anos, sem história de outras doenças prévias, busca atendimento por diagnóstico de hipertensão refratária. Apresenta diversos sinais e sintomas compatíveis com a hiperfunção mineralocorticoide e o quadro de hipocalemia resultante dessa condição, a qual é investigada pela relação aldosterona/renina dosada no plasma, confirmada pelo teste de sobrecarga de sódio e identificada pela tomografia computadorizada (TC) de alta resolução do abdome superior.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- Diagnóstico sindrômico: hiperaldosteronismo primário.
- Diagnósticos diferenciais: tumores adrenais produtores de deoxicorticosterona (DOC); pseudo-hiperaldosteronismo primário (síndrome de Liddle); defeito genético de 11- β -hidroxiesteroida; síndrome da resistência primária ao cortisol; ingestão crônica de grandes quantidades de alcaçuz.
- Diagnóstico etiológico: hiperprodução autônoma da suprarrenal, a qual apresenta duas etiologias possíveis: adenoma produtor de aldosterona ou hiperplasia adrenal idiopática.
- Próximo passo para a confirmação diagnóstica:
 - Realização de testes de confirmação, os quais podem ser:
 - Teste da sobrecarga oral de sódio;
 - Teste da sobrecarga intravenosa de sódio;
 - Teste de supressão com captoperil/ teste da fludrocortisona.
 - Caso os testes acima sejam positivos, realiza-se um exame de imagem, sendo a TC de alta resolução de abdome superior o mais indicado.
- Próximo passo terapêutico: Confirmado o adenoma produtor de aldosterona, identificado na suprarrenal esquerda (2 cm), o tratamento de escolha é a adrenalectomia unilateral por via laparoscópica.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

No presente caso, você deve saber reconhecer os sinais e sintomas do hiperaldosteronismo primário, que se caracteriza, predominantemente, por hipertensão arterial resistente, hipocalemia e alcalose metabólica. Ademais, esse quadro é marcado por um aumento da relação aldosterona/renina no plasma (CAP/ARP), seguido de testes adicionais que comprovem a ausência de supressão da aldosterona. As suas principais etiologias são hiperplasia adrenal idiopática e adenoma produtor de aldosterona.

No caso da paciente, a TC de abdome mostrou um adenoma produtor de aldosterona na suprarrenal esquerda, o qual deverá ser tratado de forma cirúrgica.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

- ✓ **Adenoma Produtor de Aldosterona (APA) x Hiperplasia Adrenal Idiopática (HAI).**

São as principais causas de aldosteronismo primário, havendo divergências na literatura quanto às suas prevalências. As alterações bioquímicas são mais pronunciadas no adenoma do que na hiperplasia, como a aldosterona basal mais elevada (> 25 ng/dL no APA e < 25 no HAI). O APA ocorre mais comumente em mulheres entre os 30 e os 50 anos

e é caracterizado por uma lesão unilateral < 4 cm (acima desse valor, as lesões já são sugestivas de carcinoma), sendo o seu tratamento cirúrgico, por meio de adrenalectomia unilateral por via laparoscópica. Com relação a HAI, sua manifestação é bilateral e acomete homens e mulheres de modo similar, geralmente em idade mais avançada. Caracteriza-se por apresentar uma resposta aumentada da aldosterona à estimulação pela angiotensina II. O tratamento de escolha é medicamentoso, podendo ser utilizadas espironolactona, eplerenona ou amilorida. A adrenalectomia raramente é realizada, devido a sua baixa efetividade na resolução dessa condição.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Após a suspeita da hiperfunção mineralocorticoide, diante da hipocalemia com altos níveis de pressão arterial sistêmica, é necessário dosar a relação aldosterona/renina no plasma, entre 8 e 10 horas da manhã, após correção prévia da hipocalemia com potássio. Diante da elevação dessa relação >30, considera-se um quadro de hiperaldosteronismo primário.

Porém, excetuando-se condições em que CAP/ARP >50, situação na qual o diagnóstico já é confirmado, é necessário certificar-se de que o hiperaldosteronismo é decorrente de uma hiperprodução autônoma da adrenal, através de testes que objetivem a tentativa de supressão da aldosterona pelo mecanismo de feedback negativo. Estes testes diagnósticos, podem ser:

- Teste da sobrecarga oral de sódio: acréscimo de 3g de NaCl em todas as três refeições diárias, durante 3 dias consecutivos.
- Teste da sobrecarga intravenosa de sódio: infusão de 2L de SF 0,9% intravenoso em 4 horas.

Em indivíduos normais, essa “sobrecarga salina” promove queda na produção de aldosterona. Nos casos de hiperprodução autônoma da glândula, a aldosterona não se altera ou diminui muito pouco. Além destes, existem testes alternativos, como:

- Teste de supressão com captoril: administração de 50 mg de captoril;
- Teste com fludrocortisona: administração de 0,1 mg de fludrocortisona de 6/6h, durante 4 dias.

A ausência de supressão da aldosterona após estas medidas indica hiperprodução autônoma da glândula.

Por fim, para estabelecer a etiologia, realiza-se uma TC de alta resolução de abdome superior, a fim de localizar adenoma unilateral (APA) ou uma hiperplasia bilateral (HAI). Adenomas <1 cm podem não ser visualizados, sendo necessário o exame de cintilografia com 131-I-iodocolesterol, no qual a hipercaptação unilateral indica a presença de um aldosteronoma.

Nos casos em que a TC não é suficiente para fazer a distinção entre APA e HAI, realiza-se o cateterismo das veias adrenais, através das veias femorais, para coleta simultânea de

aldosterona e cortisol, e, assim, diferencia secreção hormonal adrenal unilateral de bilateral.

● **Diagnósticos diferenciais**

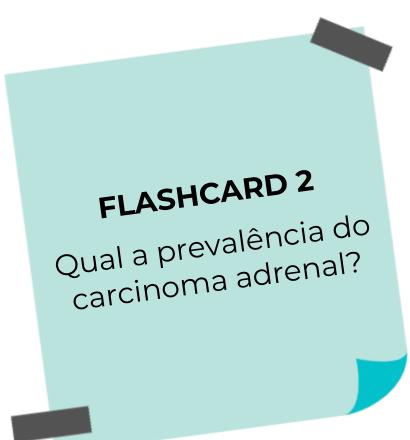
✓ **Tumores adrenais produtores de desoxicorticosterona (DOC)**

A desoxicorticosterona (DOC) é o segundo mineralocorticoide mais importante fisiologicamente. Sua produção excessiva por tumores benignos ou malignos é responsável por quadros de hipertensão. Porém, diferentemente da aldosterona, sua origem, seus níveis periféricos e seu ritmo circadiano de produção são estabelecidos sob controle do ACTH.



✓ **Pseudo-hiperaldosteronismo primário**

Denominado Síndrome de Liddle, é uma rara doença genética, autossômica dominante, que altera a função dos canais de sódio do túbulo coletor, os quais passam a atuar independentemente do estímulo da aldosterona, causando hipocalemia, alcalose metabólica e aumento da pressão arterial.



✓ **Defeito genético de 11-β-hidroxiesteroidoide**

Essa enzima é responsável pela degradação do cortisol nas células tubulares renais. Com a sua ausência, o cortisol pode atingir níveis muito altos e exercer efeito mineralocorticoide.

✓ **Síndrome da resistência primária ao cortisol**

É um distúrbio genético raro caracterizado pela falha da resposta ao cortisol nos receptores de glicocorticoides, aumentando os níveis de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) por feedback negativo. Esse aumento estimula a produção de corticosterona e DOC pelas adrenais, cursando com efeitos mineralocorticoides.

✓ **Ingestão crônica de grandes quantidades de alcaçuz**

A ingestão elevada de extrato de alcaçuz ou sua deglutição excessiva por mascadores de tabaco pode produzir hipertensão arterial com retenção de sódio e perda renal de potássio devido ao efeito inibitório deste alcaloide sobre a enzima 11-β-hidroxiesteroidoide desidrogenase.

Tratamento

O tratamento do adenoma produtor de aldosterona (APA) consiste em adrenalectomia unilateral por via laparoscópica. No pré-operatório é necessário suplementar os baixos níveis de potássio sérico e iniciar espironolactona nas doses de 300-400 mg/dia, a fim de controlar a pressão arterial. Não é necessária a reposição de glicocorticoides.

Como complicaçāo pós-operatória, pode ocorrer um estado transitório de hipoaldosteronismo, sendo necessária a reposição com fludrocortisona.

Na Hiperplasia Adrenal Congênita (HAI), o tratamento é medicamentoso. As opções terapêuticas são Espironolactona, nas doses de 100-400 mg/dia; Eplerenona, nas doses de 100-200 mg/dia ou Amilorida, nas doses de 20-40 mg/dia. A restrição de sódio, a prática regular de atividade física e a manutenção do peso ideal são outras medidas eficazes no controle dessa condição.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Deve-se investigar hiperaldosteronismo primário nas seguintes condições, exceto:
 - a) HAS de início precoce (<40 anos).
 - b) Indivíduos com HAS e incidentaloma adrenal.
 - c) HAS “refratária”, ou seja, ausência de resposta com terapêutica otimizada de três fármacos, sendo o diurético preferencialmente um deles.
 - d) Em todos os familiares de 1º grau de pacientes com HAP confirmado.
2. Qual desses medicamentos comumente diminui os níveis séricos de potássio?
 - a) Glicocorticoides.
 - b) Diuréticos tiazídicos.
 - c) Betabloqueadores.
 - d) Bloqueadores do canal de cálcio.
3. São medidas necessárias para a realização da dosagem da relação CAP/ARP, exceto:
 - a) Os diuréticos devem obrigatoriamente ser suspensos por 4 semanas antes do exame.
 - b) Correção da hipocalemia.
 - c) Dieta sem restrição de sódio.
 - d) Jejum obrigatório.

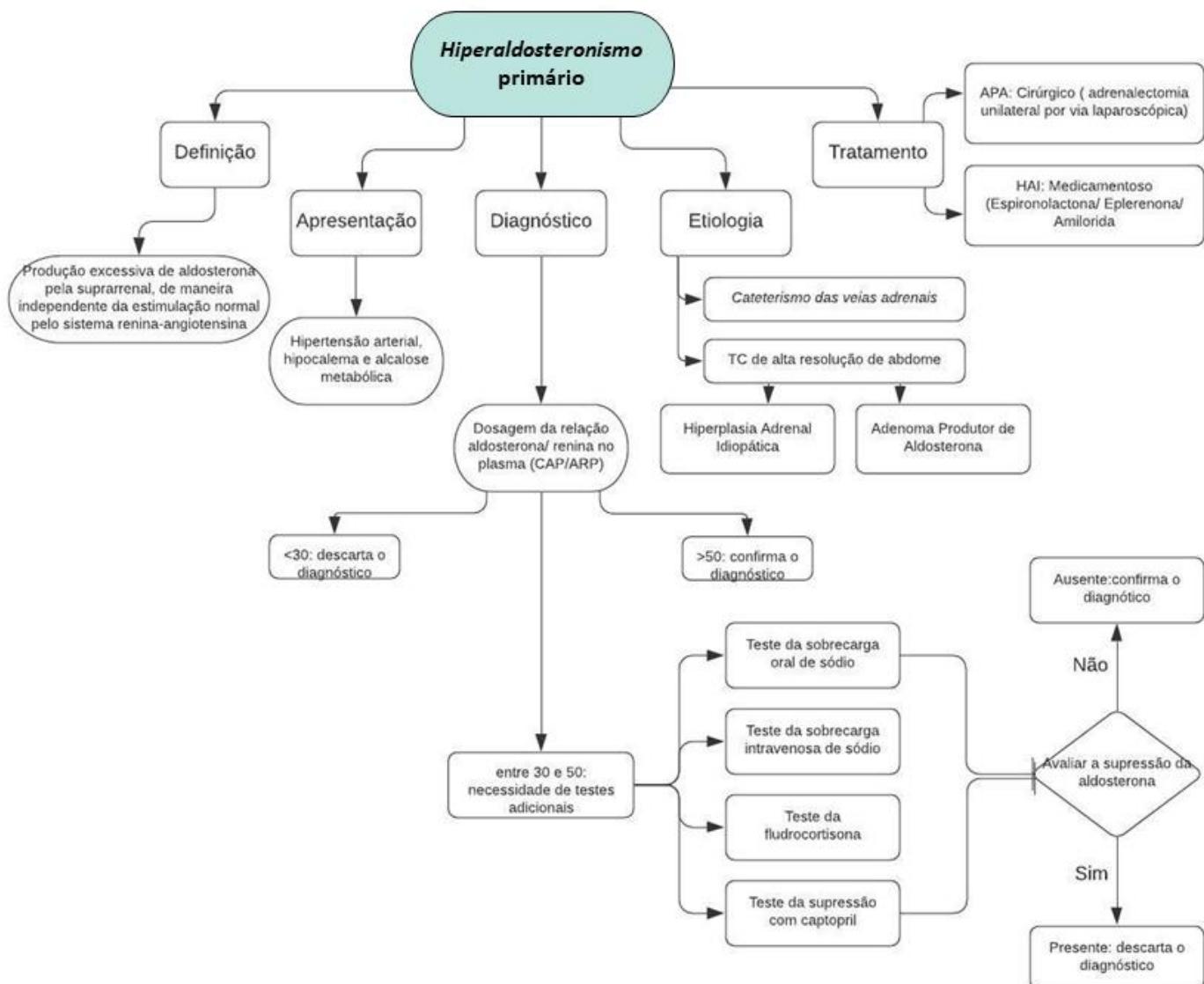
RESPOSTA DO FLASHCARD 1

O principal sintoma decorrente de baixos níveis de potássio é a fraqueza muscular. Alguns quadros mais graves podem cursar, inclusive, com paralisia muscular. Além disso, pode haver lesão dos túbulos renais, resultando em poliúria e polidipsia.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

A prevalência de aldosteronomas malignos é de cerca de 2%. São tumores, em geral, muito grandes (>6 cm) e frequentemente secretam outros esteroides associados, apresentando quadros clínicos mistos.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Letra D. Deve-se investigar em todos os familiares de 1º grau de pacientes com HAP confirmado, desde que hipertensos.
2. Letra B. Todos os diuréticos que agem antes da porção final do túbulo contorcido distal, como os de alça e os tiazídicos, promovem aumento da excreção de potássio. A perda urinária desse íon é maior com os tiazídicos, devido à sua ação mais prolongada, dificultando a atuação intermitente dos mecanismos de retenção de potássio.
3. Letra D. Não há necessidade de jejum para a dosagem da relação CAP/ARP.

REFERÊNCIAS

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SALES, Patrícia. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

CASO CLÍNICO 10

HIPERALDOSTERONISMO

Fernanda Pimentel Arraes Maia, Felipe Moita Muniz, Davi Tito Pereira Sobreira, Roberto Eudes Pontes Costa Filho, André Lucas Portela e Ana Rosa Pinto Quidute

ID: M.C.P, feminino, 40 anos, casada, católica, professora, natural e procedente de Sobral-CE.

Queixa principal: “pele mais escura” nos dedos dos pés, cotovelos e joelhos há 1 mês.

HDA: paciente relata que, há cerca de 2 meses, vem apresentando anorexia com perda ponderal a qual não soube quantificar, além de diarreia e episódios semanais de dor abdominal difusa de forte intensidade. Procurou atendimento no ambulatório de gastroenterologia. Relata que o médico solicitou alguns exames e, ao retornar ao consultório, foi diagnosticada com intolerância à lactose. Entretanto, relata que mesmo tendo realizado mudança dos seus hábitos alimentares, não houve melhora dos sintomas.

Além disso, refere que no último mês observou o aparecimento de áreas hiperpigmentadas na pele dos dedos dos pés, joelhos e cotovelos.

Quando questionada quanto ao surgimento de outros sintomas, relata que vem apresentando episódios de hipotensão ortostática, mialgia, artralgia e observou a redução da pilificação corporal nesse mesmo período.

A paciente afirma que as manifestações supracitadas começaram a interferir na sua qualidade de vida e atividades diárias, o que a fez buscar novo atendimento médico em uma Unidade Básica de Saúde. Relata que foi, então, encaminhada para atendimento no ambulatório de endocrinologia da SCMS e estava aguardando a presente consulta.

Antecedentes pessoais:

- Comorbidades: DM tipo 1;
- Realizou apendicectomia há 20 anos;
- Nega histórico de tuberculose;
- Nega uso crônico de glicocorticoides.

Medicamentos em uso domiciliar: insulina NPH antes do café da manhã, almoço e antes de dormir; e insulina regular antes do café da manhã, almoço e jantar.

Antecedentes familiares: pai hipertenso.

Hábitos de vida: negava hábitos alcoólicos, tabagismo ou uso de drogas. Relata ter hábitos alimentares saudáveis.

Exame físico:

- Geral: bom estado, lúcida, afebril, anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente, hidratada, corada. Apresenta hiperpigmentação da pele em região de joelhos, cotovelos e dedos dos pés. Rarefação de pelos axilares e pubianos.
- Antropometria: peso: 70 kg; altura: 1,65 m; IMC: 25,7 kg/ m².
- Tireoide: tópica, fibroelástica, indolor à palpação e sem nódulos.
- ACV: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros.
 - PA: 110x70 mmHg; FC: 85 bpm.
- AP: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios.
- SatO₂: 99% em ar ambiente, FR: 14 irpm.
- Músculo-esquelético: mialgia e artralgia (5/10).
- Sistema gastrointestinal: ruídos hidroaéreos presentes e fisiológicos, abdome livre, doloroso à palpação superficial e profunda, sem massas ou visceromegalias.

Exames laboratoriais admissionais: hemoglobina (Hb: 9g/dL – normal: 12 a 16g/dL); eosinófilos (800 células/mcL – normal: 40 a 500 células/mcL); Na sérico (132mmol/L – normal: 135-145 mmol/L); potássio (5,6mmol/L – normal: 3,5-5,5 mmol/L); glicemia de jejum (95mg/dL), anticorpos anti-insulina.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente de 50 anos, diabética tipo 1, vem apresentando há 2 meses manifestações gastrointestinais e há 1 mês alteração na pigmentação de áreas do corpo, sugerindo um quadro típico de insuficiência adrenal primária. A paciente também apresenta alterações laboratoriais, como anemia, eosinofilia, hiponatremia e hipercalemia, compatíveis com a condição.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- Diagnóstico sindrômico: insuficiência adrenal primária.

- Diagnósticos diferenciais: carcinoma broncogênico, hemocromatose, síndrome da secreção inapropriada de ADH, síndrome de Peutz-Jeghers.
- Diagnóstico etiológico: hipoaldosteronismo primário (doença de Addison) provocado por adrenalite autoimune.

● **Qual o próximo passo para a confirmação diagnóstica?**

Para confirmação do diagnóstico sindrômico, podem ser realizados os seguintes exames: cortisol sérico plasmático, teste de estimulação rápida com ACTH, ACTH plasmático, teste de tolerância à insulina, teste do glucagon, teste da metirapona, dosagem de anticorpos anti córtex adrenal (ACA).

No caso, associando com a clínica, já poderíamos descartar a causa secundária, tendo em vista que a paciente apresenta hiperpigmentação cutânea, um achado ausente na insuficiência adrenal secundária.

Quando a IA é primária, combinamos logo a coleta de cortisol e ACTH.

Valores de cortisol $\leq 3 \mu\text{g/dl}$ confirmam a insuficiência adrenal; cortisol $\geq 18 \mu\text{g/dl}$ exclui insuficiência adrenal; e cortisol entre 3 e 18 $\mu\text{g/dl}$ é duvidoso. No caso, após realização desse exame, a paciente apresentou um cortisol sérico de $2 \mu\text{g/dl}$, confirmando a IA. Além disso, valores de ACTH $> 100 \text{ pg/ml}$ indicam que se trata de IA primária, enquanto valores normais ou baixos indicam se tratar de IA secundária. No caso, a paciente apresentou um resultado de 290 pg/ml , confirmando a presença da doença de Addison.

Posteriormente, após a confirmação do diagnóstico da doença de Addison, para definir a etiologia, foi realizada a pesquisa de anticorpos antiadrenais, cujo resultado foi detectável. Essa informação, somada ao fato que a paciente apresenta Diabetes Mellitus tipo 1, uma doença autoimune, confirma que a etiologia da condição da paciente é a adrenalite autoimune, que é, inclusive, a causa mais comum de IA primária.

● **Qual o próximo passo terapêutico?**

Confirmado a doença de Addison através dos passos supracitados, é indicado o tratamento de manutenção da insuficiência adrenal, tendo em vista que ela não apresenta nenhum indicativo de crise adrenal. Esse tratamento consiste na reposição de glicocorticoides com a administração de 5 mg pela manhã e 2,5 mg à tarde de prednisona ou 15-25 mg/dia, em 2 ou 3 vezes, de hidrocortisona. Além disso, pacientes com doença de Addison necessitam de reposição de mineralocorticoides, podendo ser administrada, de acordo com a necessidade, fludrocortisona na dose de 25 a 200 $\mu\text{g/dia}$.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

No presente caso, é importante saber e reconhecer os sinais e sintomas de **insuficiência adrenal primária**, que pode apresentar, pelo menos inicialmente, manifestações mais inespecíficas, como astenia, perda de peso, anorexia, náuseas e vômitos, hipotensão arterial e hipotensão ortostática, como no presente caso. Tais manifestações refletem a

deficiência de glicocorticoides e de mineralocorticoides, o que é algo característico da doença. Vale ressaltar que a hiperpigmentação cutaneomucosa identificada na paciente é um clássico achado da doença de Addison. Ademais, os exames já realizados pela paciente demonstravam hiponatremia e hipercalemia, alterações também presentes no quadro de insuficiência adrenal primária por deficiência de produção de aldosterona

No caso da paciente, após realizar a dosagem de cortisol sérico plasmático e a dosagem plasmática de ACTH, foi confirmado o quadro de IA primária, sendo indicado o início da terapêutica farmacológica, de forma a realizar a estabilização do quadro clínico.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

✓ **Insuficiência adrenal**

A IA pode ser primária, consequente à destruição do córtex adrenal ou falência metabólica na produção hormonal, ou secundária, ocorrendo por deficiência na produção de ACTH pela hipófise (síndrome de Sheehan, após cirurgias hipofisárias). Afeta principalmente pacientes do sexo feminino, na quarta década de vida.

✓ **Doença de Addison (Insuficiência Adrenal Primária)**

É uma condição clínica incomum, que resulta na produção inadequada de cortisol pelas adrenais em condições basais ou de estresse. É caracterizada pela destruição de mais de 90% do córtex adrenal, havendo, consequentemente, queda de glicocorticoides, mineralocorticoides e androgênios adrenais. Como os níveis desses hormônios começam a entrar em declínio, consequentemente ocorre o aumento da produção de ACTH e da renina (na tentativa de estimular a produção adrenal de cortisol e aldosterona, respectivamente).

As possíveis etiologias da insuficiência adrenal primária são a destruição autoimune da adrenal isolada ou associada a síndrome poliglandular autoimune (60% dos casos), doenças infecciosas (tuberculose – que corresponde a maior parte dos casos restantes, principalmente no Brasil, onde ainda é uma doença muito prevalente –, HIV, fungos, citomegalovírus), neoplasias (linfoma, metástases), doenças infiltrativas (hemocromatose, sarcoidose, amiloidose), hemorragias (síndrome do anticorpo antifosfolipídico, trauma, choque séptico por meningococcemias), fármacos (cetoconazol, mitotane, fluconazol), alterações no desenvolvimento da glândula adrenal, resistência ao ACTH, adrenalectomia bilateral, adrenoleucodistrofia, entre outras.

Também é importante citar que, em 50-60% dos pacientes com doença de Addison, pode vir associada a um ou mais distúrbios autoimunes endócrinos e não endócrinos, caracterizando as síndromes poliglandulares autoimunes. A síndrome poliglandular autoimune do tipo II é mais frequente, caracterizada pela presença da doença de Addison autoimune, que deve estar sempre presente, doença tireoidiana autoimune e

diabetes mellitus do tipo I. Outras desordens endócrinas também podem ser encontradas.

✓ **Insuficiência Adrenal Secundária**

Causada por patologias do eixo hipotálamo-hipofisário que levem à redução na produção de ACTH e/ou hormônio liberador de corticotrofina (CRH), ou, mais frequentemente, pelo uso crônico de glicocorticoides, levando à supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Indivíduos que utilizam glicocorticoides em doses superiores a 7,5 mg/dia de prednisona e por tempo prolongado (>15 dias) apresentam reserva adrenal bastante diminuída, devido à inibição crônica da produção de ACTH pela hipófise, havendo por vezes real atrofia da glândula.

Outras causas incluem a síndrome de Sheehan, hipofisite linfocítica, tumores pituitários e hipotalâmicos, por exemplo.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

O primeiro teste a ser solicitado em pacientes com suspeita de insuficiência adrenal é a dosagem de cortisol basal às 8h. Como já citado anteriormente, cortisol $\leq 3 \mu\text{g/dL}$ confirma a insuficiência adrenal; cortisol $\geq 18 \mu\text{g/dL}$ exclui insuficiência adrenal; e cortisol entre 3 e 18 $\mu\text{g/dL}$ é duvidoso. Na dúvida, devemos posteriormente realizar o teste confirmatório: teste da cortrosina ou teste de tolerância à insulina (ITT).

- O ITT é o padrão-ouro para o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária, mas apresenta os riscos da hipoglicemias graves e suas consequências, sendo contraindicado em crianças com menos de 20 kg, pacientes com mais de 65 anos, pessoas com história de crises convulsivas, ou de doença coronariana, ou cerebrovascular. O objetivo é avaliar o pico de cortisol quando a glicemias estiverem $< 40 \text{ mg/dL}$. Se o cortisol estiver acima de 18 mg/dL na vigência de hipoglicemias, excluímos a insuficiência adrenal.
- O teste de tolerância à insulina é considerado padrão-ouro para o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária de início recente, situação em que o teste da Cortrosina® pode estar normal. O teste se baseia no fato de que a hipoglicemias é um potente fator estimulador do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O teste consiste na administração de 0,1 unidade/kg/EV de insulina regular e dosagem de cortisol nos tempos basais, 60, 90 minutos. A glicemias deve atingir o valor de 40 mg/dL ou menos para o teste ser considerado efetivo. Considera-se como resposta normal do cortisol um pico maior ou igual a 18 $\mu\text{g/dL}$.
- O teste da Cortrosina® consiste na administração de ACTH sintético, seguida da dosagem do cortisol sérico após 30 e 60 minutos. Um pico de cortisol $< 18 \mu\text{g/dL}$ confirma a insuficiência adrenal secundária. O **teste da Cortrosina®** é realizado antes e após administração de 250 μg IV ou IM de ACTH exógeno nos tempos 30 ou 60 minutos. Valores de pico de cortisol maiores ou iguais a 18 $\mu\text{g/dL}$ indicam função adrenal normal, enquanto um pico de cortisol menor do que 18 $\mu\text{g/dL}$ são

indicativos de insuficiência adrenal, porém não discriminando se é primária ou secundária. No entanto, o teste da Cortrosina® não exclui a presença de insuficiência adrenal secundária parcial ou baixa reserva de ACTH. Nesses casos, o teste de tolerância à insulina deve ser realizado se não houver contra indicações clínicas, como em pacientes idosos, portadores de doença cardiovascular ou de epilepsia.

Na presença de IA confirmada, o próximo passo é solicitar o ACTH plasmático entre 8h a 9h. O valor de ACTH > 100 pg/ml indica que se trata de etiologia primária, enquanto valores normais ou baixos indicam se tratar de etiologia secundária.

No caso de **IA primária**, para definir etiologia, podem ser dosados os anticorpos antiadrenais, como os anticorpos anti-21-hidroxilase (mais específico e sensível para insuficiência adrenal), anti-17-hidroxilase e anti-P450, marcadores sorológicos do processo de destruição adrenal. Além disso, é relevante a pesquisa de outras doenças autoimunes. Porém, esses anticorpos não são amplamente disponíveis para uso na prática clínica.

- Se forem detectados anticorpos antiadrenais ou identificadas outras doenças autoimunes, provavelmente trata-se de uma adrenalite autoimune (causa mais comum). Dependendo do quadro da paciente, pode ser importante pesquisar se possui ou não uma síndrome poliglandular autoimune.
- Se NÃO forem detectados anticorpos antiadrenais ou identificadas outras doenças autoimunes, pode ser realizada uma radiografia de tórax, podendo diagnosticar tuberculose, e uma dosagem de ácidos graxos de cadeia longa, os quais, se elevados, fazem o diagnóstico de adrenoleucodistrofia, principalmente em homens jovens. Se os resultados desses exames não forem normais, o ideal é que seja solicitada a imagem da adrenal, através de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) para avaliar se há atrofia, hiperplasia, aumento ou alguma alteração anatômica das glândulas adrenais que ajudem no diagnóstico etiológico da insuficiência adrenal.

No caso de **IA secundária**, o primeiro passo é excluir o uso exógeno de glicocorticoides. Se a paciente não faz uso exógeno de glicocorticoides, o segundo passo seria solicitar uma RM de hipófise. Se nada for identificado, faz-se em último caso a dosagem dos níveis de hormônios hipofisários (prolactina, TSH, T4L, GH, IGF-1, LH, FSH, E2, testosterona).

● **Causas de IA primária**

✓ **Doença de Addison autoimune:**

Causa atrofia do córtex da adrenal com preservação da medula. Está associada à presença de autoanticorpos que atacam a adrenal, como anti-21-hidroxilase, anti-17-hidroxilase e anti colesterol desmolase.

✓ **Tuberculose adrenal:**

Ocorre o acometimento da adrenal por disseminação hematogênica da micobactéria. Devido à alta concentração de cortisol intraglandular, que causa um quadro de supressão da imunidade intra-adrenal, existe uma facilidade para a multiplicação da micobactéria da tuberculose no interior da glândula.

✓ **HIV:**

Pode causar destruição adrenal por diversos mecanismos: infecções oportunistas (tuberculose, citomegalovírus, micobacterioses atípicas, micoes), fármacos (cetoconazol, rifampicina, fluconazol), metástases (linfoma de Kaposi ou outros linfomas) ou ação citopática direta do próprio vírus.

✓ **ALD:**

Doença genética recessiva ligada ao X, causada por mutações no gene ABCD1 (cromossomo Xq28). É decorrente da produção de uma proteína anômala nos peroxissomos que os impedem de oxidar os ácidos graxos de cadeia muito longa, causando seu acúmulo no sangue, sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso periférico, adrenais, gônadas e fígado. Ocorre, então, desmielinização do SNC e insuficiência adrenal.

✓ **Síndrome de Kearns-Sayre:**

Doença causada por deleções no DNA mitocondrial, cursando com miopatia, surdez e disfunções endócrinas, como baixa estatura, hipogonadismo, diabetes mellitus, hipotireoidismo, hipoparatireoidismo e insuficiência adrenal.

✓ **Resistência ao ACTH:**

Deficiência familiar de glicocorticoide, autossômica recessiva, causada por mutações que afetam a função do receptor de ACTH.

● **Tratamento**

O tratamento da doença de Addison vai depender da fase da doença que o paciente se encontra: IA aguda ou IA crônica.

No caso da IA crônica

Devemos realizar a reposição de glicocorticoides:

- Formas de repor o glicocorticoide para adultos:
 - Prednisona 5 mg ao acordar, associada ou não a uma dose de 2,5 mg às 16h.
 - Hidrocortisona 15 a 25 mg/dia em 2 ou 3 vezes (usam-se normalmente 20 a 25 mg/dia na IA primária).
 - Acetato de cortisona manipulada: 25 a 50 mg/dia.
 - Dexametasona: 0,5 mg 1x/dia.

- Formas de repor o glicocorticoide para crianças e adolescentes:
 - Prednisolona: 3 a 5 mg/m²/dia VO.
 - Hidrocortisona: 7 a 12 mg/m²/dia IM ou IV ou 10 a 24 mg/m²/dia VO.
 - Acetato de cortisona: a 16 mg/m²/dia IM ou IV ou 13,5 a 32 mg/m²/dia VO.
 - Dexametasona: 0,5 mg/m²/dia VO.
- Monitoramento da reposição de glicocorticoides
 - Deve-se atentar para sinais e sintomas de hipercortisolismo (aumento do peso, estrias, fácies cushingoides, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, equimoses, osteoporose).
 - Procura-se manter ACTH <80 mg/dl.
 - Monitora-se a densitometria óssea pelo menos a cada 2 anos.
 - Observa-se se não há sintomas de déficit de hormônio, como todos os sinais e sintomas de insuficiência adrenal já descritos.
 - É importante orientar ao paciente que deve ser duplicada ou triplicada a dose do glicocorticoide em situações de estresse (como infecções, trauma, cirurgias) até 1 dia após estabilização do quadro.

Devemos realizar a reposição de mineralocorticoides.

- Formas de repor mineralocorticoides
 - Pode-se administrar fludrocortisona (Florinef) 25 a 200 ug/dia, iniciando-se com 50 a 100 ug/dia e ajustando-se a dose de 50/50 ug até encontrar a dose adequada.
- Monitoramento da reposição de mineralocorticoides
 - Observa-se a PA (hipertensão sugere dose excessiva e hipotensão postural, com queda > 20 mmHg na PA sistólica ou > 10 mmHg na PA diastólica, sugere dose insuficiente).
 - A avidez por sal sugere necessidade de aumentar a dose.
 - Sódio e potássio devem se manter normais; na falta de mineralocorticoide, ocorre queda de sódio e aumento do potássio.
 - Edema pode indicar dose excessiva de mineralocorticoide;
 - O ideal é manter a APR < 5 ng/m³/h em pé (valores maiores podem indicar dose insuficiente de mineralocorticoide).

A reposição de andrógenos pode ser considerada em pacientes com má qualidade de vida, humor deprimido, pouca libido e pele seca. Parece ajudar em humor, depressão, hostilidade, bem-estar, cognição, memória, libido, pensamentos, desejos e satisfação sexual. Algo essencial a ser mencionado é que a importância fisiológica da desidroepiandrosterona (DHEAS) e do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA) não são totalmente conhecidas. São secretados pela zona reticular das adrenais e, em situações de insuficiência adrenal primária e secundária, suas concentrações

plasmáticas são reduzidas. A perda das ações androgênicas do DHEA e do DHEAS são mais observadas nas mulheres, uma vez que os homens possuem a fonte androgênica testicular, que poderá estar comprometida ou não nas situações de hipopituitarismo. Em busca de uma maior evidência, para o uso de reposição do DHEA na insuficiência adrenal, foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios randomizados e controlados com placebo avaliando os efeitos do tratamento com DHEA na qualidade de vida em mulheres com insuficiência adrenal, na qual a conclusão foi que o uso de reposição do DHEA pode, em algumas situações, de forma não consistente, melhorar a qualidade de vida e depressão em mulheres com insuficiência adrenal. Não houve efeito significativo da DHEA na ansiedade e no bem-estar sexual. Assim, evidências parecem insuficientes para apoiar o uso rotineiro de DHEA em mulheres com insuficiência adrenal. A reposição do DHEA deve ser restrita a pacientes cujo bem-estar ou libido é muito prejudicada apesar da substituição adequada de glicocorticoides e mineralocorticoides.

FLASHCARD 1

O que acontece nas situações em que o paciente está usando doses maiores ou iguais a 50 mg/dia de hidrocortisona?

No caso da IA aguda

A crise adrenal é uma condição extremamente grave e potencialmente fatal. Pode ocorrer em pacientes com doença de Addison expostos ao estresse de infecções, cirurgia ou desidratação, seja por falta do diagnóstico prévio da doença, seja porque não se fez o ajuste adequado das doses do glicocorticoide necessário para essas situações. O quadro clínico é bastante variável, podendo apresentar febre alta, anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal de forte intensidade, fraqueza, apatia, confusão mental, hipotensão e choque. Muito importante ressaltar que o início do tratamento não deve ser adiado para a realização de testes diagnósticos, os quais poderão ser feitos após a estabilização do quadro.

O tratamento inclui os seguintes passos:

- Hidratação com solução salina.
- Hidrocortisona 100 mg IV, seguida de 25 a 50 mg IV 6/6h durante 24h (150mg/dia).
- Correção de distúrbios hidroeletrolíticos e hipoglicemias.
- Tratamento da causa precipitante (usar antibióticos, se necessário).
- Redução da dose de hidrocortisona progressivamente após 2 a 3 dias, até atingir a dose fisiológica de reposição quando o paciente se estabilizar.

FLASHCARD 2

A reposição de mineralocorticoides é necessária em todos os casos de IA?

- Uso de mineralocorticoides só é necessário na IA primária e quando a dose de hidrocortisona for < 50 mg/dia.
- Caso as complicações persistam, as doses de hidrocortisona devem ser aumentadas para 200-400 mg/dia.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. A etiologia mais comum da insuficiência suprarrenal secundária é:
 - a) Uso de glicocorticoides (em doses elevadas e por tempo prolongado) seguido de suspensão abrupta da droga.
 - b) Adrenalite autoimune.
 - c) Tuberculose.
 - d) Síndrome de Sheehan.
2. Qual é o exame mais indicado para o início da investigação diagnóstica na suspeita de Insuficiência Adrenal?
 - a) ACTH plasmático entre 8h a 9h.
 - b) Dosagem de aldosterona e renina.
 - c) Dosagem basal de cortisol às 8h.
 - d) Dosagem de s-DHEA.
3. Em caso de insuficiência adrenal, a hiperpigmentação cutâneo mucosa é quase que patognomônico de:
 - a) Insuficiência adrenal primária (doença de Addison).
 - b) Insuficiência adrenal secundária.
 - c) Síndrome de Sheehan.
 - d) Uso crônico de glicocorticoides.

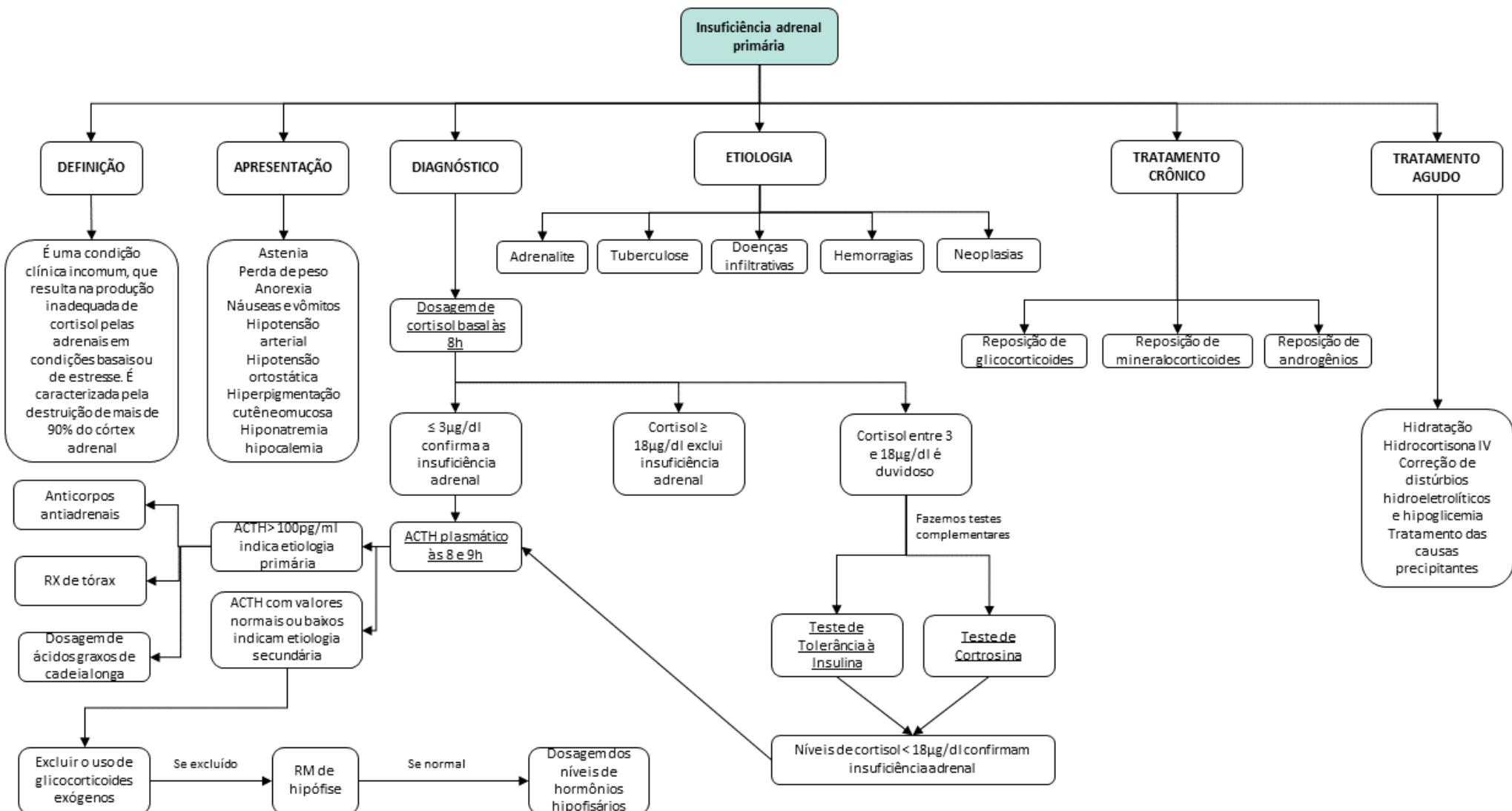
RESPOSTA DO FLASHCARD 1

A reposição de mineralocorticoide torna-se desnecessária, pois o glicocorticoide, nessa dose, passa a ter efeito no receptor de mineralocorticoide (já que ocorre saturação da enzima 11-beta-HSD tipo 2 renal). Já a dexametasona e betametasona não têm, entretanto, atividade mineralocorticoide.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

A reposição de mineralocorticoides é necessária apenas na IA primária, tendo em vista que na IA secundária o Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) está preservado.

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Letra A. A etiologia mais comum da insuficiência suprarrenal secundária é o uso de glicocorticoides (em doses elevadas e por tempo prolongado), seguido de suspensão abrupta da droga.
2. Letra C. Dosagem basal de cortisol às 8h deve ser o primeiro teste a ser solicitado em pacientes com suspeita de insuficiência adrenal.
3. Letra A. Na insuficiência adrenal primária, observamos o aumento dos níveis de ACTH, enquanto na secundária, os níveis de ACTH encontram-se reduzidos. Normalmente, quando há secreção de ACTH, ocorre uma secreção conjunta de B-MSH. Portanto, com ACTH em excesso, também haverá B-MSH em excesso. Os níveis elevados desses hormônios provocam um estímulo exacerbado sobre o receptor cutâneo de melanocortina, provocando o aumento dos níveis de melanina e, consequentemente, a hiperpigmentação.

REFERÊNCIAS

Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson D, Swiglo BA, Erwin PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(10):3676-81.

SALES, Patrícia. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SEÇÃO IV

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS DO METABOLISMO

CASOS CLÍNICOS

11. OBESIDADE

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-11

12. DISLIPIDEMIA

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-12

13. SÍNDROME METABÓLICA

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-13

CASO CLÍNICO 11

OBESIDADE

José Valmir dos Santos Filho, Roberto Eudes Pontes Costa Filho, Fernanda Pimentel Arraes Maia, Joannah Hübner, Louise Lara Martins Teixeira Santos e Mayara Ponte Madeira

ID: J. C. L., masculino, 34 anos, divorciado, pardo, mototaxista, natural e procedente de Sobral-CE.

Queixa principal: “dificuldade para emagrecer” há dois anos.

HDA: paciente relata que em 2 anos tem observado um aumento importante de peso (70,5 kg para 90 kg) associado à astenia. Refere que percebeu o ganho ponderal de forma gradual após divórcio. Nos primeiros 3 meses após ocorrido, aumentou o consumo de cigarro (1 maço/dia) e de bebidas alcoólicas (média de 500 ml de cachaça por dia), além de ter abandonado a prática de atividade física. Observou ainda um aumento da irritabilidade. Durante esse período, manteve um padrão alimentar caótico, passando longos períodos em jejum e ingerindo grande quantidade de alimentos, principalmente carboidratos e proteínas, com pouca ingestão de frutas e legumes. Antes do ocorrido, relata que seu peso sempre se mantinha por volta dos 70 kg. Atualmente relata diminuição do cigarro (3 cigarros/dia) e cessação do álcool. Tentou reduzir a ingestão de alimentos, porém refere sentir muita fome ao longo do dia, principalmente à noite. Refere indisposição para retornar à prática de atividades físicas. Nega realização de dietas ou medicamentos para obesidade. Afirma que durante os últimos 2 anos seu peso se manteve constante por volta do 90 kg. Paciente sente-se satisfeito após alimentação e nega arrependimentos, sintomas depressivos, uso de métodos purgativos ou alterações no padrão do sono.

Antecedentes pessoais:

- Comorbidades: nega histórico de doenças graves e/ou crônicas;
- Nega conhecimento de alergias e efeitos colaterais ao uso prévio de medicamentos;
- Nega internações, traumas e cirurgias prévias;
- Relata estar com o calendário de vacinação em dias.

Medicamentos em uso domiciliar: nega uso de medicações de forma crônica.

Antecedentes familiares: o pai tem diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) controlada e a mãe é diabética sem complicações. Irmãos saudáveis.

Hábitos de vida: nega cuidados com a alimentação. Refere que come tudo, de forma irregular, quando sente fome, em grande quantidade e principalmente à noite. Nega consumo habitual de frutas e legumes. Ingere entre três a quatro litros de água por dia. Anteriormente realizava caminhadas de leve intensidade, com duração de 20 a 30 min por dia, cinco vezes por semana, e praticava futebol uma vez por semana, porém atualmente encontra-se sedentário. Relata consumo de 3 cigarros/dia. Relata cessação do álcool há aproximadamente 18 meses. Nega uso de drogas ilícitas.

Recordatório alimentar de 24 horas:

- Acorda às 6h
- Café da manhã (7h) em casa
 - 2 pães franceses
 - 1 colher de sopa de margarina
 - 1 xícara de 200 mL de café adoçado com açúcar
- Lanche da manhã (9h) em lanchonete
 - 1 pastel de queijo
 - 1 xícara de 200 mL de café adoçado com açúcar
- Almoço (12h) em casa
 - 2 colheres de servir de arroz branco
 - 1 concha grande de feijão
 - 200 g de frango cozido com pele
 - 100 g de batata inglesa
 - 2 colheres de sopa de doce de goiaba caseiro
 - 2 copos de 250 mL de refrigerante
- Lanche da tarde (15h) em casa
 - 1 pão francês
 - 1 fatia de presunto
 - 1 fatia de queijo mussarela
 - 1 copo de 250 mL de refrigerante
- Lanche da noite (18h) em lanchonete
 - 2 pasteis de queijo
 - 1 copo de 250 mL de suco de laranja
- Jantar (22h) em casa
 - 2 colheres de servir de arroz branco
 - 1 concha grande de feijão
 - 200g de frango cozido com pele
 - 2 ovos mexidos com 100 gramas de farinha de mandioca
 - 1 copo de 250 mL de leite
- Água: aproximadamente 3 litros nas últimas 24 horas
- Dorme 23h

Exame físico:

- *Ectoscopia*: bom estado geral, fácies atípicas, afebril, lúcido e orientado no tempo e no espaço. Presença de acantose nigricante em região cervical.
- *Sinais vitais*: pressão arterial (PA): 120x80 mmHg; frequência cardíaca (FC): 84 bpm; frequência respiratória (FR): 17 irpm.
- *Medidas antropométricas*: peso = 90 kg (anterior = 70,5 kg); altura = 1,65 m; índice de massa corporal (IMC): 33,1 kg/m²; circunferência abdominal: 98 cm; circunferência do quadril: 94 cm e relação cintura/quadril: 1,04.
- *Tireoide*: tópica, fibroelástica, indolor a palpação e sem nódulos.
- *Sistema cardiorrespiratório*: sem anormalidades.
- *Abdome*: globoso, ruídos hidroaéreos presentes e fisiológicos, timpânico a percussão e organomegalias ausentes.

Exames laboratoriais solicitados:

- *Hemograma*: hemoglobina (Hb): 13,6 g/dL (VR: 13 – 18 g/dL); hematócrito (Ht): 48% (VR: 40 – 54%); volume corpuscular médio (VCM): 85 fL (VR: 80 – 98 fL); leucócitos 7.450/mm³ (4.000 – 10.000/mm³); plaquetas 382.000/ mm³ (VR: 150.000 – 450.000/mm³);
- *Avaliação renal*: ureia: 41 mg/dL (VR: 10 – 50 mg/dL); creatinina: 0,86 mg/dL (VR: 0,5 – 1,3 mg/dL); ácido úrico: 5 mg/dL (VR: 2,5 – 7,0 mg/dL);
- *Avaliação hepática*: aspartato aminotransferase (AST): 20 U/L (VR: 12 – 38 U/L); alanina aminotransferase (ALT): 16 U/L (VR: 7 – 41 U/L);
- *Perfil glicêmico*: glicose em jejum: 120 mg/dL (VR: 60 – 100 mg/dL); teste oral de tolerância à glicose (TOTG) após 2h: 160 mg/dL (VR: < 140 mg/dL); hemoglobina glicosilada (HbA1C): 6,0% (VR: 4,5 – 5,6%);
- *Perfil lipídico*: colesterol total: 240 mg/dL (VR: < 190 mg/dL); *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-c): 45 mg/dL (VR: > 40 mg/dL); *low-density lipoprotein cholesterol* (LDL-c): 120 mg/dL (VR: < 100 mg/dL); triglicerídeos (TG): 140 mg/dL (VR: < 150 mg/dL);
- *Proteínas totais e frações*: proteínas totais: 6,1 g/dL (VR: 6,0 – 8,0 g/dL); albumina: 3,8 g/dL (VR: 3,8 – 5,2 g/dL); globulinas: 2,3 g/dL (VR: 2,2 – 4,2 g/dL);
- *Marcadores de inflamação*: ferritina: 330 ng/mL (VR: 22 – 322 ng/mL); proteína C reativa (PCR): 0,7 mg/dL (VR: < 0,5 mg/dL);
- *Metabolismo do cálcio*: paratormônio (PTH): 40 pg/mL (VR: 10 – 65 pg/mL); 25 – hidroxicolecalciferol (25(OH)-vitamina D): 14 ng/mL (VR: 20 – 80 ng/mL);
- *Avaliação tireoidiana*: hormônio tireoestimulante (TSH): 4,5 mcUI/mL (VR: 0,5 – 5,0 mcUI/mL);
- *Outras vitaminas*: ácido fólico: 16 ng/mL (VR: 2,5 – 20 ng/mL); vitamina B12: 480 pg/mL (VR: 200 – 800 ng/mL).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente jovem do sexo masculino, sem história de comorbidades prévias, sem uso de medicamentos ou uso de drogas ilícitas. Procura atendimento médico devido a ganho ponderal excessivo em dois anos e dificuldade em perder peso por não conseguir reduzir a ingestão alimentar, associado a sedentarismo e tabagismo.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- **Diagnóstico sindrômico:** obesidade.
- **Diagnósticos diferenciais:** síndrome metabólica, pré-diabetes, hipercolesterolemia, transtorno de ansiedade e transtorno de compulsão alimentar periódico.
- **Diagnóstico etiológico:** obesidade grau I e pré-diabetes.
- **Qual a próxima etapa para confirmação desse diagnóstico:** o diagnóstico de obesidade é feito por meio da anamnese, exame físico e avaliação antropométrica. Em relação à antropometria, deve-se iniciar com avaliação do IMC. As medidas da circunferência abdominal e do quadril e a relação cintura-quadril podem ser utilizados na avaliação do paciente obeso. Outros métodos utilizados na avaliação da composição corporal: bioimpedância, ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e absorciometria com raios-X de dupla energia (DEXA).
- **Qual o próximo passo terapêutico:** encaminhar para nutricionista para individualização do plano alimentar. É indicado o déficit calórico com uma redução média de 500 kcal por dia. Nenhuma dieta provou ser inequivocamente superior nos estudos clínicos. O importante é conscientizar o paciente sobre a relevância da restrição calórica e sobre a qualidade dos alimentos. Entretanto, vale lembrar que há pessoas que podem conviver bem com alguns tipos específicos de dieta. Estimular a realização de atividade física de forma regular por pelo menos 150 minutos por semana. A combinação de exercícios aeróbicos e resistidos é melhor que a realização de apenas uma modalidade isoladamente. Como o paciente tem $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$, está indicado uso de fármacos. Atualmente possuímos liberação de uso no Brasil de sibutramina, orlistate e liraglutida.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

No presente caso, o leitor deve reconhecer a obesidade, caracterizada pelo IMC elevado, associado à elevação da circunferência abdominal.

Como é um importante fator de risco para outras doenças metabólicas crônicas, faz-se necessário uma avaliação laboratorial. No caso apresentado, identificam-se alterações relacionadas ao caráter inflamatório crônico promovido pela doença, como elevação de marcadores inflamatórios (ferritina e PCR). Observa-se também pré-diabetes, hipercolesterolemia e hipovitaminose D.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

✓ **Obesidade:**

É uma doença crônica multifatorial caracterizada pelo excesso de gordura corporal. A definição mais utilizada baseia-se no $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$, porém esse parâmetro não reflete precisamente a composição corporal. Apresenta uma fisiopatologia complexa, que envolve uma série de mecanismos reguladores do apetite, além de fatores genéticos, psicossociais e comportamentais. Ademais, é considerada um fator de risco para outras doenças crônicas e pode interferir no bem-estar e qualidade de vida do indivíduo.

✓ **Classificação de acordo com o índice de massa corporal**

Classificação da adiposidade segundo o índice de massa corporal		
IMC (kg/m²)	Classificação	Grau de obesidade
$\leq 18,5$	Baixo peso	-
18,5 a 24,9	Normal	-
25,0 a 29,9	Sobrepeso	-
30,0 a 34,9	Obesidade	I
35,0 a 39,9	Obesidade	II
$\geq 40,0$	Obesidade grave (obesos mórbidos)	III
$\geq 50,0$	Obesidade grave (superobesos)	III

Tabela 11.1 - Adaptado de Vilar, 2021.

✓ **Obesidade primária x obesidade secundária**

Quanto à etiologia, a obesidade pode ser classificada em primária e secundária. A primária corresponde a forma mais comum (95 a 99%), de origem multifatorial, que leva a um desequilíbrio entre a ingestão alimentar e o gasto calórico. A secundária

corresponde a forma menos comum (1 a 5%). A tabela abaixo apresenta as principais causas de obesidade secundária.

Causas de obesidade secundária	
Endócrinas	Síndrome de Cushing Insulinoma Síndrome dos ovários policísticos Hipogonadismo Deficiência de hormônio de crescimento Doença hipotalâmica Obesidade hipotalâmica
Psiquiátricas	Transtorno alimentar relacionado com o sono (TARS) Transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) Síndrome do comer noturno (SCN) Transtorno de ansiedade Transtornos do humor
Genéticas	<i>Monogenéticas</i> <ul style="list-style-type: none"> • Mutação do receptor alfa do hormônio estimulador de melanócitos • Mutação da pró-opiomelanocortina • Mutação do gene da leptina • Mutação do receptor de leptina <i>Sindrômicas</i> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Prader-Willi • Síndrome de Bardet-Biedl • Síndrome de Alström
Medicamentosas	Anticoncepcionais Antidepressivos Anticonvulsivantes Betabloqueadores Corticoides Hipoglicemiantes Inibidores de protease Sais de lítio

Tabela 11.2 - Adaptado de Sales, 2016.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Quadro clínico: como comentado anteriormente, o diagnóstico de obesidade é essencialmente clínico. Desse modo, é fundamental uma boa anamnese, exame físico adequado e avaliação antropométrica. Quanto a *anamnese* devemos atentar para idade de início do ganho ponderal, peso máximo e mínimo ao longo da vida, fatores que favoreceram o ganho de peso (problemas financeiros ou nos relacionamentos, doenças psiquiátricas, condições de saúde e uso de medicamentos), tratamentos realizados previamente e padrão alimentar (horário que ocorre o excesso, tipos de alimentos, quantidade e comportamento alimentar).

Pesquisar a prática de atividades físicas e uso de drogas lícitas e/ou ilícitas é fundamental. Em relação ao exame físico, deve-se avaliar peso, altura, circunferência de abdome e quadril, inspeção da pele (presença de estrias, acantose nigricante, hirsutismo, acne), palpação da tireoide, auscultação cardiopulmonar, exame abdominal (atentar para organomegalias), exame de extremidades e sinais vitais. Exames adicionais podem ser utilizados para avaliar a composição corporal, tais como: bioimpedância, ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC), ressonância nuclear magnética (RNM) e absorciometria com raios-X de dupla energia (DEXA).

Diagnóstico laboratorial

Em um paciente com obesidade, a coleta de exames laboratoriais é complementar e utilizada para descartar causas secundárias de obesidade, complicações metabólicas decorrentes do excesso de peso e possíveis deficiências nutricionais existentes, conforme a suspeição clínica. As principais complicações são apresentadas na tabela abaixo.

Comorbidades associadas à obesidade.	
Metabólicas	Diabetes melito Dislipidemia Hiperuricemia Gota Doença hepática gordurosa não alcoólica Deficiência de vitamina D
Cardiovascular	Hipertensão Doença arterial coronariana Insuficiência cardíaca
Cerebrovasculares	Acidente vascular cerebral
Gonadais	<i>Feminina</i> <ul style="list-style-type: none">• Anovulação crônica• Infertilidade <i>Masculina</i> <ul style="list-style-type: none">• Disfunção erétil• Hipogonadismo secundário• Infertilidade
Digestivas	Refluxo gastroesofágico Esôfago de Barrett

Comorbidades associadas à obesidade.	
	Cirrose hepática Pólipos colorretais
Respiratórias	Apneia obstrutiva do sono Asma brônquica
Neoplásicas	Adenocarcinoma de esôfago, gástricos de cárdia, cólon e reto Câncer de fígado, vesícula biliar e pâncreas Câncer de mama pós-menopausa Câncer de corpo de útero, endométrio e ovário Carcinoma de células renais Meningioma Câncer de tireoide Mieloma múltiplo
Neuropsiquiátricas	Ansiedade Depressão Demência
Reumatológicas	Osteoartrite Síndrome do túnel do carpo

Tabela 11.3 - Adaptado de Vilar, 2021.

Diagnósticos Diferenciais

A obesidade pode ser um componente da *Síndrome Metabólica*, que é uma condição que eleva significativamente o risco cardiovascular e a incidência de diabetes. Os componentes dessa síndrome incluem obesidade abdominal, glicemia em jejum alterada, hipertensão arterial e dislipidemia. Para diagnóstico dessa condição, segundo a International Diabetes Federation (IDF), é necessário a presença de obesidade central mais 2 de 4 critérios adicionais. Esses critérios são apresentados abaixo.

Critérios da International Diabetes Federation (IDF) para síndrome metabólica	
Critério Essencial	
Obesidade central	Sul-americanos: circunferência abdominal (CA) <ul style="list-style-type: none"> • CA > 90 cm em homens; • CA > 80 cm em mulheres.
Critérios Adicionais	
Triglicerídeos (TG)	TG \geq 150 mg/dl (ou tratamento específico para dislipidemias)
HDL-colesterol	HDL-c \leq 40 mg/dl em homens e \leq 50 mg/dl em mulheres
Pressão arterial (PA)	PA \geq 130/85 mmHg (ou tratamento específico para hipertensão)
Glicemia de jejum (GJ)	GJ \geq 100 mg/dl.

Tabela 11.4 - Adaptado de Alberti, 2006.

Retornando ao caso clínico, observamos que apesar do paciente possuir obesidade central (circunferência abdominal de 94 cm), apresenta somente 1 (glicemia em jejum

alterada) dos 4 critérios adicionais. Logo, não cumpre os parâmetros definidos pela IDF. Apesar disso, deve-se avaliar a presença de outras comorbidades que podem estar presentes (Tabela 4). O paciente com excesso de peso pode ainda possuir sarcopenia e desnutrição.

Dentre os diagnósticos diferenciais, podemos citar ainda:

- **Pré-diabetes:** elevação da glicemia que não preenche os critérios para diagnóstico de diabetes melito (DM). Essa condição está muito relacionada aos hábitos de vida inadequados com sedentarismo e má alimentação, além de um maior risco para DM.
- **Dislipidemias:** caracterizam-se por alterações nos níveis de uma ou mais frações dos seguintes lipídios corporais: colesterol total (CT), HDL-c, LDL-c e triglicerídeos (TG).
- **Transtorno de ansiedade:** condição marcada por ansiedade elevada na maior parte dos dias em diversos eventos ou atividades. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação. Estão associadas com inquietação, fatigabilidade, dificuldade em concentrar-se, irritabilidade ou perturbação do sono. Causa sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- **Síndrome do comer noturno:** episódios recorrentes de ingestão noturna, manifestados pela ingestão ao despertar do sono noturno ou pelo consumo excessivo de alimentos depois de uma refeição noturna. Há consciência e recordação da ingesta. A ingestão noturna não é mais bem explicada por influências externas, como mudanças no ciclo de sono-vigília do indivíduo. Além disso, não apresenta episódios compulsivos ou realização de manobras purgativas.
- **Transtorno de compulsão alimentar periódico:** caracteriza-se pela ingestão de uma quantidade de alimento maior do que a maioria das pessoas consumiria no mesmo período e pela sensação de falta de controle sobre a ingestão. Podem comer mais rapidamente do que o normal, comer até se sentir desconfortavelmente cheio, comer grandes quantidades de alimento na ausência da sensação física de fome, comer sozinho por vergonha do quanto se está comendo e sentir-se desgostoso de si mesmo, deprimido ou muito culpado em seguida.
- **Obesidade sarcopênica:** consiste na combinação de aumento da adiposidade corporal associada com diminuição da força e massa muscular. Sua prevalência aumenta com o envelhecimento, pois está relacionada com redução do nível de atividade física e má alimentação por baixa ingesta de proteínas associada com balanço energético positivo. De acordo com *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP), a sarcopenia é definida pela presença de redução de força muscular e de massa muscular. Considera-se sarcopenia severa quando está associada à redução do desempenho físico. Ainda não existe, entretanto, uma uniformidade em pontos de corte para obesidade sarcopênica. Para avaliação de força muscular, pode-se fazer uso de dinamômetro em que a força de preensão manual é considerada diminuída, se abaixo de 30 kg em homens e 20 kg em

mulheres. Quanto ao desempenho físico, pode-se avaliar a velocidade da marcha habitual e considera-se reduzida quando menor que 0,8 m/s.

● **Tratamento**

O objetivo do tratamento da obesidade é promover uma perda de peso adequada. Está bem documentado que uma perda de 5 a 10% do peso corporal está associada à melhora do perfil de risco cardiovascular e a menor incidência de diabetes. Como doença crônica, o tratamento da obesidade não deve ser de curto prazo, mas contínuo para manutenção do peso perdido. As estratégias de tratamento devem sempre incluir alterações comportamentais e mudanças de estilo de vida, como reeducação alimentar com restrição calórica e exercício físico.

Dieta hipocalórica: quando se objetiva a perda ponderal, é indicado o déficit calórico. Uma redução média de 500 kcal por dia, em média, pode resultar em uma perda de peso inicial de 0,5 kg por semana. Estudos não mostram diferenças significativas em relação à composição da dieta a longo prazo, de tal forma que o ideal é individualizá-la. É fundamental a adesão do paciente para o sucesso da dieta, de modo que o contexto sociocultural e as preferências individuais devem ser considerados. Deve-se lembrar que dietas muito restritivas costumam perder adesão com o tempo.

Exercício físico: para a população obesa, há várias recomendações quanto à duração e frequência dos exercícios físicos. A prescrição de atividade física deve ser individualizada para incluir atividades e exercícios dentro das capacidades e preferências do paciente, levando em consideração as limitações físicas e relacionadas à saúde. O envolvimento de um educador físico certificado no plano de cuidados deve ser considerado para individualizar a prescrição de atividade física e melhorar os resultados.

As principais diretrizes e *guidelines* recomendam:

- A atividade física aeróbica pode exigir um aumento progressivo no volume e intensidade do exercício, com o objetivo final de ≥ 150 min / semana de exercício moderado realizado durante 3 a 5 sessões diárias por semana associado a treino de resistência 2 a 3 vezes por semana (*American Association of Clinical Endocrinologists*);
- Exercício físico aeróbico superior a 150 minutos por semana divididos em 30 minutos em 5 dias da semana (*The Obesity Society*).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), por meio de suas diretrizes sobre atividade física e comportamento sedentário de 2020, recomenda que adultos com doenças crônicas devem fazer atividade física de intensidade moderada por pelo menos 150 a 300 minutos por semana; ou pelo menos 75 a 150 minutos por semana de atividade física de intensidade vigorosa; ou uma combinação equivalente de atividade moderada e vigorosa ao longo da semana para benefícios substanciais à saúde.

Classificação quanto à intensidade: os principais parâmetros utilizados para a classificação do grau de uma atividade física são a relação entre frequência cardíaca (FC) e frequência cardíaca máxima (FCM) e o pico de consumo de oxigênio (VO_2 pico). Esses parâmetros podem ser avaliados por testes de esforço, como teste ergométrico ou ergoespirométrico, porém não estão amplamente disponíveis na prática clínica. A tabela a seguir exemplifica essa classificação.

Classificação da intensidade de atividade física	
Leve	FC: < 55% da FCM ou Consumo de oxigênio: < 40% do VO_2 pico
Moderada	FC: 55 – 69% da FCM ou Consumo de oxigênio: 40 – 59% do VO_2 pico
Vigorosa	FC: 70 – 89% da FCM ou Consumo de oxigênio: 60 – 85% do VO_2 pico
Alta	FC: ≥ 90% da FCM ou Consumo de oxigênio: ≥ 85% do VO_2 pico

Tabela 11.5 - Adaptada de Norton, 2015.

Terapia cognitivo-comportamental (TCC): é um modelo de psicoterapia que busca promover modificações dos padrões individuais de comportamento e pensamento do indivíduo, oferecendo estratégias para um maior controle do paciente obeso sobre seus hábitos. A TCC é considerada o centro do tratamento abrangente da obesidade.

Dentre as estratégias utilizadas destacam-se:

- *Registro alimentar:* registro diário da quantidade, horário e local em que ocorreu a ingestão alimentar, além do grau de fome e/ou sentimentos durante o momento. Permite identificar circunstâncias relacionadas com alimentação inadequada e estabelecer aspectos a serem melhorados.
- *Estratégias para controle de estímulos:* reduzir a exposição do paciente a estímulos que podem deflagrar os comportamentos que culminam com maior ingestão calórica e que, portanto, se deseja modificar.
- *Aumento da atenção durante a alimentação:* evitar realizar outras atividades (ex.: assistir televisão) durante as refeições, assim como evitar comer rapidamente.
- *Planejamento da alimentação:* orientar que o paciente programe suas refeições visando alimentos mais saudáveis, principalmente quando há mudanças na rotina (ex.: férias, comemorações, realizar refeições em restaurantes, receber visitas...). Planejamento de compras no supermercado com lista determinada.
- *Aumento da atividade física:* estabelecer um programa de atividades físicas que sejam mais prazerosas e compatíveis com a rotina, além de estimular maior gasto de calorias durante as atividades diárias (ex.: percorrer pequenos trajetos a pé, evitar usar elevadores etc.).
- *Aumento da adesão:* definir as expectativas do paciente em relação ao tratamento e estabelecer metas tangíveis. Deixar claro que metas ideais nem sempre podem

ser alcançadas. Enfatizar as vantagens da perda de peso nos diversos setores da vida. Podem ser estabelecidos grupos de apoio para dividir experiências.

- *Prevenção de recaídas:* estabelecer um plano de manutenção das medidas adotadas durante o tratamento. Deixar claro que podem ocorrer retrocessos, por isso é necessário monitorização periódica.

O **tratamento farmacológico** pode ser uma opção, porém somente se justifica em conjunção com orientação dietética e mudanças de estilo de vida.

Atualmente, a *Endocrine Society* recomenda a farmacoterapia para indivíduos com IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ associado a pelo menos uma condição mórbida relacionada com a obesidade.

Está bem estabelecido que uma perda de 5 a 10% do peso corporal, independentemente das medidas adotadas, está relacionado à melhora no perfil de risco cardiovascular e menor incidência de diabetes melito.

Os critérios de eficácia da terapêutica baseiam-se na perda ponderal comparada com placebo por pelo menos 1 ano e melhora dos fatores de risco cardiovasculares. Os principais parâmetros são:

- Perda de 5% do peso inicial após 12 semanas de tratamento (*Food and Drug Administration*);
- Perda de 10% do peso inicial após 12 semanas de tratamento (*The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*);

Caso o paciente não consiga reduzir entre 5 e 10% do peso corporal, o medicamento deve ser suspenso.

Atualmente, no Brasil, temos três fármacos aprovados para tratamento da obesidade, que estão listados abaixo.

Sibutramina

É um inibidor de recaptação de serotonina e norepinefrina, cujo principal efeito é o aumento e prolongação da sensação de saciedade decorrente do aumento da função noradrenérgica e serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC), mediada por receptores serotoninérgicos e adrenérgicos beta-1 na célula nervosa pós-sináptica. A dose recomendada é de 10 a 15 mg/dia.

O principal estudo que avaliou seu uso na manutenção do peso perdido após seis meses iniciais de tratamento com sibutramina 10 mg por dia associado a uma dieta com déficit calórico de 600kcal por dia foi o *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance* (STORM). Este demonstrou uma perda ponderal média de 8,9 kg na dose de 10 a 20 mg, comparada com perda de 4,9 kg com o placebo após 52 semanas. A partir da apreensão pela elevação da frequência cardíaca e da pressão arterial com a sibutramina e para avaliar sua segurança cardiovascular, em 2010, foi publicado o estudo *Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial* (SCOUT). Este estudo incluiu 10.744

pacientes com alto risco para eventos cardiovasculares e demonstrou um aumento de risco absoluto para desfechos cardiovasculares não fatais em 11,4% no grupo intervenção e 10% no grupo placebo. Com isso, houve a suspensão da autorização para comercialização da sibutramina na Europa e nos EUA.

Apesar disso, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) manteve seu uso no Brasil, pois a população do estudo não correspondia às especificações em bula.

Os efeitos colaterais mais comuns da sibutramina são cefaleia, boca seca, constipação intestinal e insônia. Devido aos seus efeitos adrenérgicos, pode promover elevação de pressão arterial e frequência cardíaca. É contraindicada em gestantes, crianças, adolescentes, se houver hipersensibilidade à droga, hipertensão arterial sistêmica não controlada, histórico de doença cardiovascular ou cerebrovascular, idade superior a 65 anos e indivíduos com DM associado a, pelo menos, um fator de risco adicional. Além da ausência de contraindicações, a Anvisa restringe seu uso aos pacientes com $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ na dose máxima de 15 mg/dia por até 2 anos.

Orlistate

É um inibidor de lipases do trato gastrointestinal potente, que promove redução da digestão e absorção de cerca de 30% dos lipídios da dieta. Além disso, estimula a liberação mais precoce do Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) e, assim, propicia efeito incretínico e sacietógeno. A dose recomendada é de 120 mg/dia três vezes ao dia (antes de cada refeição).

O estudo *Xenical in the Prevention of Diabetes in Obesity Subjects* (XENDOS), publicado em 2004, avaliou o uso da droga após 4 anos de tratamento em 3.305 indivíduos obesos. A perda de peso média após 4 anos foi significativamente maior com orlistate (5,8 vs. 3,0 kg com placebo). Além disso, apontou uma redução de 37,3% no risco de desenvolver DM tipo 2.

FLASHCARD 2

Por que a leptina (um hormônio anorexígeno) é considerada um marcador de obesidade?

Devido à absorção intestinal desprezível em doses menores que 800 mg/dia, apresenta poucos efeitos sistêmicos. Entretanto, seus importantes efeitos gastrintestinais (dor abdominal, fezes oleosas, incontinência fecal e flatos com descarga oleosa), podem restringir o seu uso. Além disso, pode interferir na absorção intestinal de fármacos e de vitaminas lipossolúveis. É contraindicado em gestantes, lactantes e em indivíduos com colestase ou síndrome de má absorção crônica.

FLASHCARD 1

Qual o principal hormônio periférico responsável por aumentar o apetite?

Liraglutida

É agonista do receptor de GLP-1, inicialmente desenvolvido para tratamento de DM na dose de 1,8 mg/dia e posteriormente aprovado na dose de 3 mg/dia para tratamento da obesidade. Seu mecanismo de ação baseia-se na ativação de vias anorexígenas e redução do esvaziamento gástrico, promovendo aumento da saciedade e redução do apetite. Deve ser iniciado na dose de 0,6 mg/dia por via subcutânea com aumento semanal de 0,6 mg/dia até a dose máxima de 3,0 mg/dia, a depender da tolerabilidade do paciente.

O estudo *Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence* (SCALE), publicado em 2015, comparou o uso da droga com placebo em 3.731 pacientes obesos sem DM tipo 2 após 56 semanas. Ele mostrou perda ponderal de $8,4 \pm 7,3$ kg no grupo intervenção vs. $2,8 \pm 6,5$ kg no grupo placebo. Houve maior proporção de indivíduos que perderam pelo menos 5% (63,2% vs. 27,1%).

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

A leptina é um hormônio produzido principalmente pelos adipócitos. Sua ação causa a inibição de neurotransmissores orexígenos, como o neuropeptídeo Y e o peptídeo relacionado ao Agouti, e a liberação de neurotransmissores anorexígenos, por exemplo, POMC, α -MSH, CART e CRH. No entanto, a maioria dos quadros de obesidade em humanos apresenta resistência à leptina, ou seja, grandes quantidades de leptina na circulação, mas sem efeito de saciedade e inibição do apetite, devido a alterações nos receptores de leptina ou no sistema de transporte da barreira hemato-encefálica, que impedem a chegada do sinal da leptina.

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

A grelina, também conhecida como o "hormônio da fome", é produzida principalmente no estômago. No sistema nervoso central, a grelina ativa neurônios produtores de neuropeptídeo Y e peptídeo relacionado ao Agouti no núcleo arqueado do hipotálamo, importante região do cérebro envolvida na regulação da alimentação, aumentando o apetite e inibindo a saciedade.

O estudo *Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results* (LEADER) acompanhou 9.340 indivíduos com DM tipo 2 com alto risco cardiovascular por 3,8 anos em uso de liraglutida 1,8 mg/dia ou placebo. Foi observada redução de mortalidade por causas cardiovasculares no grupo que fez uso de liraglutida (4,7% vs. 6,0%), bem como de óbitos por qualquer causa (8,2% vs. 9,6%).

Seus principais efeitos colaterais são náuseas, vômitos, refluxo gastroesofágico, dispepsia e diarreia. Não deve ser usado em pacientes gestantes, havendo história pessoal ou familiar de carcinoma medular

de tireoide e diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2). Apesar de o maior risco de pancreatite associada à droga ser controverso, deve-se evitar seu uso caso haja história ou suspeita dessa condição.

O **tratamento cirúrgico da obesidade** (cirurgia bariátrica) é uma excelente opção terapêutica para a obesidade grave com alto grau de eficácia.

Só devem ser candidatos à cirurgia aqueles pacientes com tratamento clínico insatisfatório por pelo menos 2 anos e os pacientes maiores de 16 anos. Pode ser indicado

aos pacientes com IMC $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ e IMC $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ associado a comorbidades que ameacem a vida.

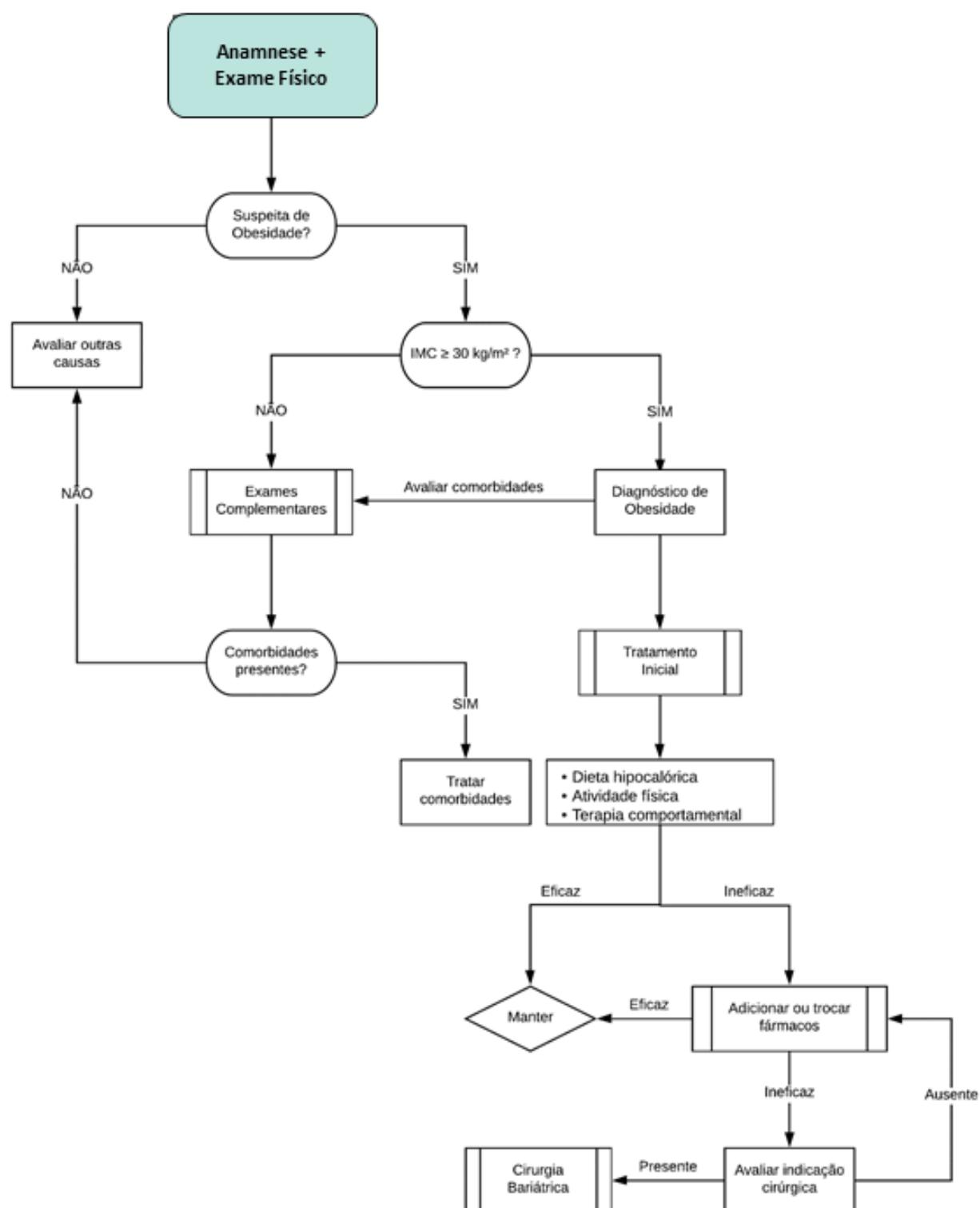
Em 2017, a cirurgia metabólica foi reconhecida como opção terapêutica para pacientes com DM tipo 2 que apresentem IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$, desde que não tenha bom controle com o tratamento clínico.

São opções de técnicas cirúrgicas a banda gástrica ajustável, a gastrectomia vertical (*sleeve*), bypass gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”) ou *duodenal switch*.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. O IMC é um exame muito sensível para identificação de obesidade? Se não, quais as suas limitações?
2. O que é o exame de bioimpedância?
3. Quais as principais substâncias produzidas pelo hipotálamo responsáveis pela homeostase energética?

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Não, visto que até 30% das pessoas com IMC normal apresentam excesso de massa gorda quando avaliadas por outros métodos (ex.: bioimpedância ou densitometria). Logo, em indivíduos com alta probabilidade pré-teste de obesidade, mesmo com IMC normal ou sobrepeso, se possível, deve-se realizar exames complementares para avaliação da composição corporal. Dentre as limitações do IMC, destacam-se:
 - Não distingue massa gorda de massa magra;
 - Não reflete a distribuição da gordura corporal;
 - Pode subestimar a presença de gordura visceral intra-abdominal, um fator de risco para a doença cardiovascular;
 - Não reflete necessariamente o mesmo grau de gordura em diferentes populações, particularmente por causa das diferentes proporções corporais.
2. É um exame que determina a composição corporal a partir da avaliação da resistência elétrica e a reatância de uma corrente elétrica de baixa intensidade. A partir desses dados, é desenhado um gráfico que apresenta a composição corporal em seus diversos compartimentos.
3. O hipotálamo regula a homeostase energética a partir da detecção de sinais periféricos produzidas principalmente pelo trato gastrointestinal e tecido adiposo (ex.: grelina, colecistoquinina, peptídeo YY, peptídeo liberador de gastrina, glucagon, insulina, leptina, entre outros), os quais determinam o equilíbrio entre a secreção hipotalâmica de substâncias oxerigênicas (aumentam a ingestão de alimentos) e anorexígenos (diminuem a ingestão de alimentos). A tabela abaixo apresenta os reguladores dessas vias hipotalâmicas.

Reguladores da homeostase energética	
Anorexígenos	Oxerigênicas
Hormônio estimulador de melanócito-alfa (alfa-MSH); Leptina; Serotonina; Norepinefrina; Hormônio liberador de corticotropina (CRH); Insulina; Colecistocinina (CCK) Peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1); Transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART); Peptídeo YY (PYY).	Neuropeptídeo Y (NPY); Peptídeo relacionado ao Agouti (AgPR); Hormônio concentrador de melanina (MCH); Orexinas A e B; Endorfinas; Galanina (GAL); Aminoácidos (glutamato e ácido gama-aminobutírico); Cortisol; Grelina.

Tabela 11.6 - Adaptada de Guyton, 2021.

REFERÊNCIAS

- ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. Metabolic syndrome - A new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. **Diabetic Medicine**, v. 23, n. 5, p. 469–480, 2006.
- FELIPE, S. G. B. et al. Obesidade Sarcopênica: Revisão Narrativa De Literatura. **Envelhecimento baseado em evidências: Tendências e Inovações**, p. 898–916, 2020.
- GARVEY, W. T. et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. **Endocrine Practice**, v. 22, n. July, p. 1–203, 2016.
- HALL, John E.; HALL, Michael E.. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**. 14. ed. Philadelphia: Elsevier, 2021.
- IDF. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome Part 1: Worldwide definition for use in clinical practice. **International Diabetes Federation**, p. 1–7, 2006.
- JENSEN, M. D. et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. **Circulation**, v. 129, n. 25 suppl 2, p. S102–S138, 2014.
- JESUS LAS et al. Exercício físico e obesidade - prescrição e benefícios. **HU Revista**, v. 44, n. 2, p. 269–276, 2018.
- MANCINI, Marcio C.. **Tratado de Obesidade**. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- METABÓLICA, A. B. PARA O E. DA O. E S. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016. **VI Diretrizes Brasileiras de Obesidade**, p. 7–186, 2016.
- NORTON, K.; NORTON, L.; SADGROVE, D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. **Journal of Science and Medicine in Sport**, v. 13, n. 5, p. 496–502, 2010.
- OKELY, A. D. et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. **Sports Medicine and Health Science**, 2021.
- PINHEIRO, Sandra S.; SATLER, F.. **Rotinas em endocrinologia**. 1. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- SALES, P.; HALPERN, A.; CERCATO, C.. **O essencial em endocrinologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- SHAW, K. et al. Exercise for overweight or obesity. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2006.
- VILAR, Lucio. **Endocrinologia clínica**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

CASO CLÍNICO 12

DISLIPIDEMIA

Naíse Lima Mourão Soares, Louise Lara Martins Teixeira Santos, José Valmir dos Santos Filho, José Igor de Carvalho Freitas, Ivo Rafael Cunha Braga e Rafael Gomes de Olivindo.

ID: O.M.S, feminino, 50 anos, casada, católica, dentista, natural e procedente de Crateús-CE.

Queixa principal: “dor de barriga”.

HDA: paciente dá entrada no pronto-socorro do seu município, com o relato de dor em epigástrico que irradiava para o dorso, caracterizada como em faixa, com sensação de aperto. Associado a isso, apresentava náuseas, vômitos que pioravam com a alimentação e com a ingestão de água, febre de 38°C, sudorese, hiporexia e intensa astenia. Ademais, referiu início abrupto dos sintomas, há cerca de 4 horas, tendo feito o uso de Dipirona, porém sem melhora, evoluindo com intensidade gradual do quadro álgico. Paciente nega episódios similares anteriores, além de desconhecer histórico de doenças biliares.

Antecedentes pessoais:

- Comorbidades: Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), acne nodular diagnosticada e em tratamento há cinco meses;
- Nega histórico prévio de acidente vascular cerebral (AVC), de infarto agudo do miocárdio e de doença aterosclerótica periférica;
- Nega conhecimento de alergias/efeitos colaterais ao uso prévio de medicamentos;
- Nega internações ou cirurgias prévias.

Medicamentos em uso domiciliar: Losartana 50 mg, de 12/12h, e Isotretinoína 1,5 mg/kg.

Antecedentes familiares: mãe de 78 anos, com hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia; irmão mais novo, de 48 anos, também com HAS, dislipidemia e obesidade. Na família não tinha histórico de eventos cardiovasculares (IAM, AVC ou IAP) antes dos 55 ou 65, respectivamente, para homens e para mulheres.

Hábitos de vida: nega etilismo, tabagismo e drogadição; sedentária e com maus hábitos alimentares.

Exame físico:

- Geral: mau estado geral, febril ao toque, anictérica, acianótica, eupneica em ambiente, desidratada (2+/4+), corada.

- Antropometria: peso: 60 kg; altura: 1,65 m; IMC: 22,04 kg/ m²; circunferência abdominal: 79 cm.
- Pele: descamação e ressecamento; com prurido generalizado.
- Tireoide: tópica, fibroelástica, indolor a palpação e sem nódulos.
- AC: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. PA: 120x80 mmHg; FC: 76 bpm.
- AP: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. SatO₂: 98% em ar ambiente, FR: 18 irpm.
- Abdome: globoso, distendido, ruídos hidroaéreos reduzidos, timpânico, com abaulamento em região epigástrica, com intensa dor local à palpação.
- Extremidades: panturrilhas livres, sem edemas, perfusão capilar periférica de 2 segundos, pulsos presentes, simétricos e amplos.

Exames laboratoriais admissionais: leucocitose, PCR aumentado, amilase sérica de 970 U/L (VR: 160 U/L), lipase sérica de 480 U/L (VR: 140 U/L), bioquímica hepática normal, bem como a calcemia e a função renal. Os triglicerídeos estavam com um valor de 1000 mg/dl, HDL de 34 mg/dl, LDL de 140 mg/dl e CT de 200 mg/dl, glicemia de jejum de 98 mg/dl, HbA1c de 5,5%, TSH e T4 livre dentro dos padrões normais.

Exames de imagem: os exames de imagem demonstraram um aumento na cabeça do pâncreas (edema), porém sem ectasia, litíase das vias biliares ou dos ductos pancreáticos.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

A paciente relatada apresenta um quadro típico de pancreatite aguda, sendo esta não relacionada com as suas principais etiologias: alcoolismo e cálculos biliares. No presente caso, destaca-se como desencadeante uma hipertrigliceridemia excessiva, a qual pode ser proveniente do uso do medicamento Isotretinoína.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- *Diagnóstico sindrômico:* síndrome álgica abdominal aguda.

- *Diagnósticos diferenciais:* colecistite, hepatite, úlcera gástrica, abscesso esplênico e ruptura esplênica, hipotireoidismo e diabetes mellitus descompensado.
- *Diagnóstico etiológico:* pancreatite aguda por hipertrigliceridemia secundária à Isotretinoína (Roacutan). A paciente em questão não se enquadra nos critérios da IDF para síndrome metabólica, não podendo ser uma paciente com síndrome metabólica prévia, que já apresentava $TG > 500 \text{ mg/dl}$, e piorou com o uso da Isotretinoína.
- *Qual o próximo passo para a confirmação diagnóstica:* analisar a existência ou ausência de todos os fatores de risco para pancreatite e hipertrigliceridemia. Após isso, por um processo de exclusão, fazer a interrupção da Isotretinoína e analisar se houve ou não a redução dos triglicerídeos.
- *Qual o próximo passo terapêutico:* interromper a utilização de Isotretinoína e incitar mudança no estilo de vida sedentário. Geralmente, nesses casos, após a interrupção do medicamento, a dislipidemia secundária é revertida. Entretanto, a paciente em questão tem o estilo de vida sedentário como fator de risco para o desenvolvimento de futuras dislipidemias, assim, deve ser instaurada, pelo profissional de saúde, as mudanças de estilo de vida.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

No presente caso, você deve saber reconhecer os sinais e sintomas de uma pancreatite aguda, que se caracteriza, predominantemente, por dor intensa em abdômen superior, que se irradia para as costas, associadas a náuseas, vômitos e, possivelmente, à icterícia. Ademais, esse quadro é demarcado por um aumento da amilase e da lipase séricas acima de três vezes o limite superior da normalidade. As duas principais etiologias são a presença de cálculos biliares e o alcoolismo. Entretanto, pode-se perceber que a possível causa do ocorrido é uma hipertrigliceridemia de 1000 mg/dl, desencadeada pelo uso da Isotretinoína (Roacutan). Apesar de ser raro, pode acontecer a partir da liberação de ácidos graxos livres e de lisolecitina acima da capacidade de ligação à albumina, determinando a lise das membranas das células parenquimatosas. Esse diagnóstico é de exclusão, porém deve ser suscitado quando não existirem outros fatores de risco para a pancreatite aguda.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

✓ **Dislipidemias**

Caracterizadas por alterações no colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), HDL-c ou LDL-c. Essas alterações podem aparecer em conjunto ou isoladamente, sendo denominadas, respectivamente, dislipidemias mistas ou isoladas.

✓ **Isotretinoína**

Medicamento usado para o tratamento de formas graves de acne e quadros de acne resistentes a tratamentos anteriores, os quais tenham usado antibióticos e drogas de ação tópica. Destaca-se pelo seu efeito colateral de elevar triglicerídeos e causar ressecamento da pele e de mucosas, necessitando de um acompanhamento mais próximo e rígido. Em pacientes grávidas, pode causar teratogenicidade.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

O diagnóstico das dislipidemias é baseado na anamnese, exame físico e dosagem de lipídios séricos.

✓ **Anamnese**

Diante de um paciente com dislipidemia, deve-se investigar o momento da descoberta do quadro, a presença de distúrbios semelhantes em parentes de 1º grau e listar patologias e medicamentos que poderiam ocasionar dislipidemias secundárias.

Causas secundárias de Hipertrigliceridemia	
Diabetes mellitus, obesidade	Hipotireoidismo
Terapia estrogênica	Colestase
Acromegalia	Síndrome nefrótica
Alcoolismo	Esteroides anabolizantes, progestágenos
Betabloqueadores, Isotretinoína	Anorexia nervosa
AIDS	Diuréticos, ciclosporina

✓ **Exame físico**

Geralmente, não conta com muitos achados, mas esses podem aparecer em altos níveis de colesterol e triglicerídeos, os quais, geralmente, são encontrados em pacientes com dislipidemias primárias. Cabe ressaltar que as dislipidemias primárias têm um padrão genético de herança.

Hipercolesterolemia primária	
Arco corneano	Xantoma eruptivo, tuberoso e tuberoeruptivo
Xantelasma	Xantoma palmar
Xantoma tendinoso	Lipemia <i>retinalis</i>

✓ **Dosagem de lipídios séricos**

Essa dosagem deve ser feita para todos os pacientes com doença arterial coronariana (DAC) ou com manifestações de doença aterosclerótica. Em indivíduos sem patologias, essa dosagem deve ser feita a partir dos 20 anos e repetida a cada cinco anos, caso não ocorram mudanças clínicas e de hábitos de vida significativos.

Algumas recomendações são feitas para a realização do perfil lipídico, a fim de que os resultados sejam fidedignos. Entre elas, estão:

- Dieta e peso estáveis por duas semanas antes da realização do exame;
- O jejum não é mais obrigatório quando houver solicitação de triglicerídeos;
- Não beber nas 72 horas que antecedem o exame;
- Não exercer atividades físicas vigorosas nas 24 horas que antecedem o exame;
- Descontinuar medicações que interfiram nos lipídios três semanas antes da coleta.

O perfil lipídico é feito para a determinação de colesterol total, frações (HDL-c e LDL-c) e triglicerídeos, os quais apresentam valores de referência registrados na tabela abaixo:

Valores de referência	
Lipídios	Valores desejáveis (mg/dl)
Colesterol total	< 200
LDL-c	Muito alto risco < 50 Alto risco < 70 Risco intermediário < 100 Baixo risco < 130
HDL-c	> 40
Triglicerídeos	< 150

É de extrema importância manter os níveis lipídicos dentro das faixas consideradas normais, principalmente o LDL-c, já que se relaciona a um risco cardiovascular elevado, impactando de maneira significativa na vida do indivíduo.

Nessa perspectiva, é importante, a fim prevenir de maneira primária, se fazer uma estratificação de risco para os indivíduos com hipercolesterolemia, já que se constitui no principal fator de risco modificável de doenças cardiovasculares (DCV- doença arterial coronariana, doenças cerebrovasculares, doença arterial periférica e insuficiência cardíaca). No Brasil, a Sociedade Brasileira de Cardiologia utiliza o escore de risco global, baseado na equação de Framingham, o qual inclui o risco, em 10 anos, de desenvolvimento de DCV.

Categoria	Critérios de inclusão
Muito alto risco	- Aterosclerose significativa (obstrução $\geq 50\%$) com ou sem eventos clínicos em território: coronário, cerebrovascular, vascular periférico.
Alto risco	- Homens com escore de risco global $\geq 20\%$; - Mulheres com escore de risco global $> 10\%$; - Aterosclerose subclínica documentada por: US de carótidas com presença de placa, ITB $< 0,9$, escore de cálcio arterial coronariano > 100 U Agatston, placas ateroscleróticas na angiotomografia coronária, aneurisma de aorta abdominal, DRC definida por taxa de filtração glomerular < 60 ml/min, em fase não dialítica, pacientes com LDL-c ≥ 190 mg/dl, diabetes tipo 1 ou 2, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dl e presença de ER ou DASC.

Categoria	Critérios de inclusão
Risco intermediário	<ul style="list-style-type: none"> - Homens com escore de risco global de 5 a 20%; - Mulheres com escore de risco global de 5 a 10%; - Pacientes com diabetes, mas sem fatores ER ou de DASC.
Baixo risco	<ul style="list-style-type: none"> - Homens com escore de risco global < 5%; - Mulheres com escore de risco global < 5%.

ER: idade \geq 48 anos no homem e \geq 54 anos na mulher; tempo de diagnóstico de DM $>$ 10 anos; histórico familiar de parente de primeiro grau com DCV prematura (< 55 anos para homem e < 65 anos para mulher); tabagismo; hipertensão arterial sistêmica; síndrome metabólica (SM); presença de albuminúria $>$ 30 mg/g de creatinina e/ou retinopatia; taxa de filtração glomerular $<$ 60 ml/min.

DASC: US de carótidas com presença de placa $>$ 1,5 mm; ITB $<$ 0,9; escore de cálcio coronário $>$ 10 unidades de Agatston; presença de placas ateroscleróticas na angiotomografia de coronárias; LDL-c entre 70 e 189 mg/dl, com escore de risco global do sexo masculino $>$ 20% e $>$ 10% para o sexo feminino.

● Diagnósticos diferenciais

✓ Colecistite

A colecistite consiste em uma inflamação da vesícula biliar, geralmente, decorrente de uma obstrução do ducto cístico por um cálculo, em 95% dos casos.

O sintoma mais comum de colecistite é a dor, normalmente, no quadrante superior direito, podendo também ocorrer no epigástrico e ser confundida com úlcera péptica. Embora a dor, inicialmente, possa ser em cólica, ela se tornará constante em praticamente todos os casos. Os episódios de dor são prolongados e duram de 4 a 6 horas, geralmente severos.

✓ Hepatite

É caracterizada por um processo inflamatório hepático, no qual ocorre destruição das células desse órgão. A principal etiologia é viral, podendo, nesse caso ser de 4 tipos: A, B, C e D.

Hepatites que se manifestam de maneira aguda, como a causada pelo vírus A, cursam com mais sintomatologia, apresentando mal-estar, fraqueza, febre, dores e, em casos mais graves, com icterícia.

Nesses casos, a sorologia para hepatite será positiva.

✓ Úlcera gástrica

Caracterizada por um processo erosivo da mucosa gástrica, causada, principalmente, pela bactéria *H. pylori* e pelo consumo excessivo de AINEs. O principal sintoma é uma

dor epigástrica, em queimação, que melhora com a ingestão alimentar. O diagnóstico é feito com endoscopia e com teste para verificar a presença da bactéria. O tratamento consiste na supressão ácida, na erradicação da *H. pylori* (se presente) e na abstenção do uso de AINEs.

✓ **Abcesso e ruptura esplênica**

O abcesso é uma enfermidade rara e associada a um estado de imunossupressão, sendo uma das principais causas de sepse intra-abdominal. É causado por bactérias aeróbicas e tem como fatores predisponentes o trauma, quimioterapia e tumores benignos e malignos esplênicos. Os principais sintomas são febre (presente em 90% dos casos), calafrios e dor no hipocôndrio esquerdo, associados a leucocitose. O diagnóstico ainda é difícil, podendo ser feito por USG e TC. O tratamento deve ser a drenagem percutânea associada à antibioticoterapia, quando se deseja preservar o baço, ou esplenectomia.

A ruptura está associada, geralmente, a traumas abdominais e a lesões nos arcos costais inferiores do lado esquerdo. O paciente apresentará dor no abdome esquerdo e será tratado de maneira conservadora ou não, sempre analisando a necessidade de reposição de sangue.

✓ **Hipotireoidismo**

É uma doença da tireoide que cursa com baixos níveis de T3 e T4 e elevação de TSH (caso seja um hipotireoidismo primário). A principal etiologia é a doença de Hashimoto, uma patologia autoimune caracterizada pela produção de autoanticorpos, os quais acarretam a destruição do tecido tireoidiano. O distúrbio lipêmico mais associado ao hipotireoidismo é um aumento do LDL-c, mas pode existir hipertrigliceridemia devido à redução da atividade de lipase lipoproteica (LPL).

No caso apresentado, a paciente tem T4 livre (tiroxina) e TSH (Hormônio Tireoestimulante) dentro das faixas consideradas normais, excluindo, assim, o diagnóstico de hipotireoidismo.

✓ **Diabetes mellitus**

Doença caracterizada por níveis glicêmicos aumentados. O diagnóstico pode ser realizado por dois testes concordantes para a hiperglicemia, os quais podem ser: glicemia de jejum, hemoglobina glicada e TOTG. A dislipidemia diabética cursa com hipertrigliceridemia, redução de HDL-c e aumento de partículas de LDL-c pequenas e densas.

No caso em questão, a paciente admitida ao serviço encontrava-se com a glicemia sem alterações significativas. Entretanto, é importante a realização da glicemia de jejum (GJ) e hemoglobina glicada (HbA1c) como rastreio para diabetes mellitus, a fim de descartar esse diagnóstico diferencial com propriedade.

● Tratamento

Em todos os casos de dislipidemias, o tratamento é iniciado a partir de mudanças no estilo de vida (MEV), a qual deve incluir uma dieta apropriada, com redução do consumo de carboidratos e aumento do consumo de fibras; atividade física regular, sendo realizado pelo menos 150 minutos semanais; redução do consumo de bebidas alcoólicas e a cessação do tabagismo. É importante destacar que os triglicerídeos estão mais sujeitos a modificações com a MEV.

✓ Tratamento farmacológico

- Fibratos

Devem ser iniciados em pacientes com triglicerídeos superiores a 500 mg/dl, na dislipidemia mista, com predomínio de hipertrigliceridemia e em pacientes diabéticos, quando TG \geq 204 e HDL-c \leq 34 mg/dl (fibratos + estatinas). Essa classe é considerada primeira linha no tratamento da hipertrigliceridemia.

Os principais representantes dessa classe são bezafibrato, ciprofibrato, fenofibrato e genfibrozila, os quais atuam em receptores nucleares (PPAR- alfa) responsáveis pela expressão de genes de controle do metabolismo lipídico. Esses fármacos são geralmente bem tolerados, tendo como principais efeitos colaterais: náuseas, diarreia, redução da libido, dores musculares, astenia, prurido, cefaleia e insônia.

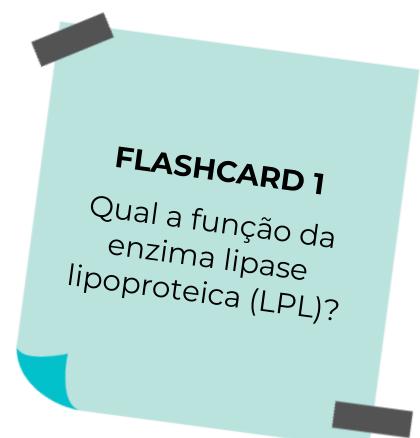
Medicamento	Dose
Bezafibrato	400 a 600 mg/dia
Ciprofibrato	100 mg/dia
Fenofibrato	160 a 250 mg/dia
Genfibrozila	600 a 1200 mg/dia

- Estatinas

As estatinas são as drogas de primeira linha no tratamento da hipercolesterolemia. Esses medicamentos são da mesma classe, porém divergem quanto a sua farmacocinética, tendo eficácia variável dependendo da dose e da meia-vida. Dessa forma, quanto à potência, seguem a seguinte ordem: rosuvastatina > atorvastatina > pitavastatina > simvastatina > pravastatina = lovastatina > fluvastatina.

Alguns grupos apresentam benefícios com o uso de estatinas, segundo as Diretrizes da American Heart Association (AHA):

1. LDL-c \geq 190 mg/dl;



2. Indivíduos em prevenção secundária de evento CV, independentemente do valor de base de LDL-c;
3. Indivíduos de 40 a 75 anos, portadores de DM, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dl;
4. Indivíduos de 40 a 75 anos, com LDL-c entre 70 e 189 mg/dl e risco ASCVD $\geq 7,5\%$ em 10 anos.

FLASHCARD 2

Qual estatina é preferível na insuficiência renal?

Essas drogas atuam inibindo a HMG-CoA redutase, o que leva a maior expressão de receptores de superfície de LDL-c. São tomadas em dose única diária e, geralmente, após o jantar, já que no período da noite ocorre maior produção de colesterol. Eventuais ajustes de dose só devem ser realizados a partir de 4 a 6 semanas de introdução do medicamento.

Cabe ressaltar que estatinas de maior meia-vida, a exemplo da rosuvastatina e atorvastatina, as quais podem ser tomadas a qualquer hora do dia, são preferíveis em dislipidemias mistas, pois possuem um maior efeito de redução de TG.

Em geral, as estatinas são bem toleradas, porém, como efeitos colaterais mais comuns, encontram-se os sintomas musculares associados a estatinas (SAMS), os quais incluem fadiga, cãibras e mialgia. Efeitos mais graves são: miosite (miopatia), rabdomiólise e hepatite.

Esses medicamentos são contraindicados na presença de hepatite ativa, como presença de icterícia, aumento da bilirrubina direta e do tempo de protombina. Ademais, não podem ser utilizadas por grávidas e mulheres amamentando.

FLASHCARD 3

Qual é a função da HMG-CoA redutase?

Medicamento	Dose
Rosuvastatina	5 a 40 mg
Atorvastatina	10 a 80 mg
Pitavastatina	1 a 4 mg
Sinvastatina	10 a 40 mg

As estatinas têm efetividades variadas e aplicações diversas, a depender do paciente em questão, se é de baixo, médio, alto ou muito alto risco. A tabela a seguir esclarecerá a respeito desses assuntos.

Efetividade	Fármaco e dose
Alta efetividade (redução de LDL-c $> 50\%$)	Rosuvastatina 20 a 40 mg Atorvastatina 40 a 80 mg
	Rosuvastatina 5 a 10 mg Atorvastatina 10 a 20 mg

Moderada efetividade (redução de LDL-c entre 30-50%)	Sinvastatina 20 a 40 mg Pravastatina 40 a 80 mg Fluvastatina 40 a 80 mg Pitavastatina 2 a 4 mg Lovastatina 40 mg
Baixa efetividade (redução de LDL-c < 30%)	Sinvastatina 10 mg Pravastatina 10 a 20 mg Pitavastatina 1 mg Lovastatina 20 mg Fluvastatina 20 a 40 mg

INTERAGINDO COM O LEITOR

- Quais são as metas terapêuticas de LDL-c a serem atingidas na população com hipercolesterolemia, tendo como base a estratificação de risco? Qual a importância dessas metas?
- Quais as estatinas que podem ser utilizadas para a redução concomitante de colesterol e triglicerídeos?
- Os fibratos são as drogas de escolha para o tratamento da hipertrigliceridemia, sendo drogas bem toleradas, com poucos efeitos adversos. O efeito adverso que acontece com menos probabilidade nessa classe de fármacos é:
 - Náuseas.
 - Diarreias.
 - Redução da libido.
 - Rabdomiólise.

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

A LPL tem a função de hidrolisar moléculas de triglicérides encontradas em partículas de lipoproteínas.

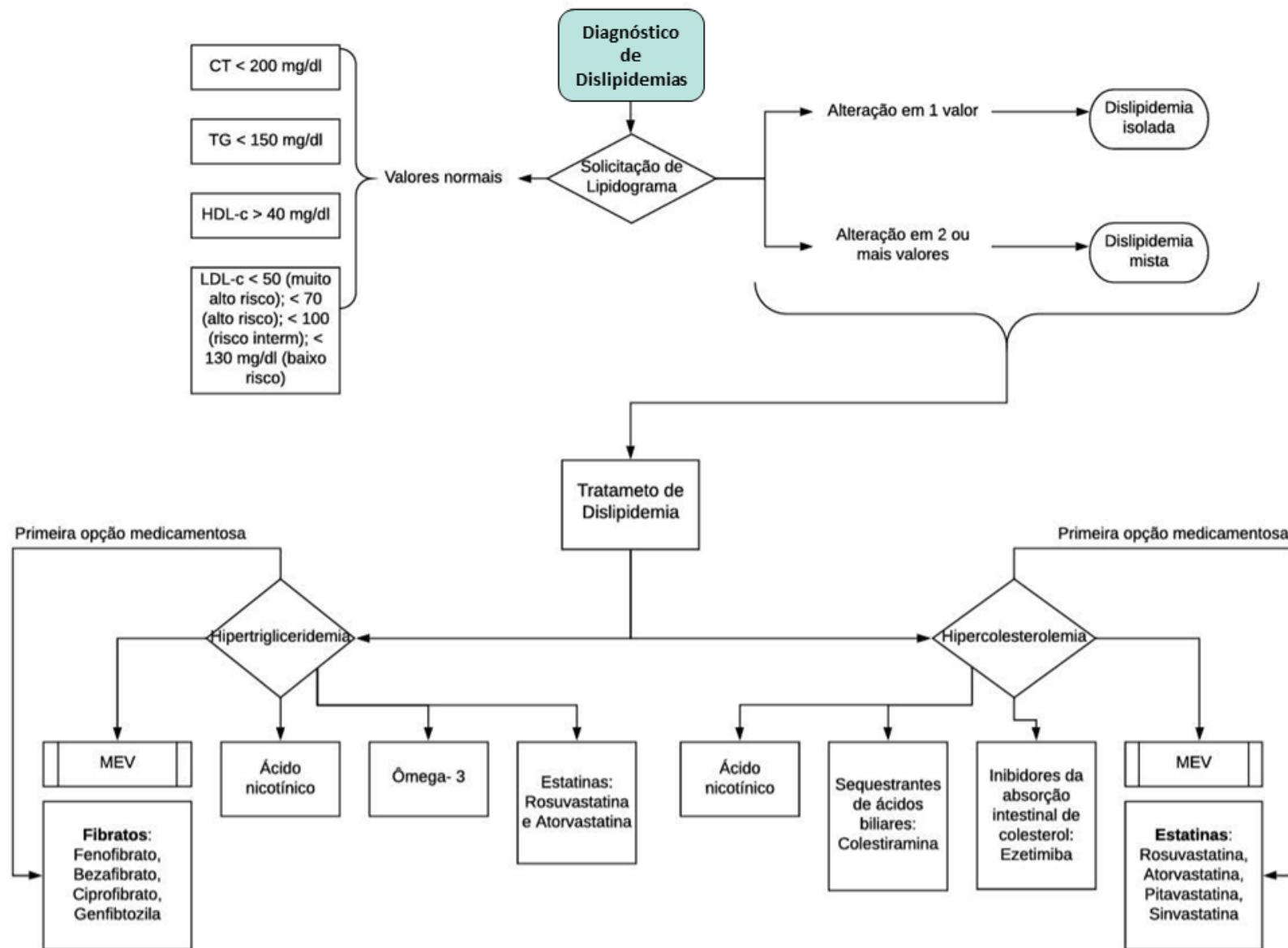
RESPOSTA DO FLASHCARD 3

A HMG-CoA participa da síntese de colesterol endógeno, sendo inibida pela presença de colesterol não esterificado no citoplasma celular, diminuindo a produção de colesterol e aumentando a expressão de receptores de superfície de LDL-c nessa situação.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

Em pacientes com insuficiência renal, é preferível usar atorvastatina, a qual apresenta uma menor excreção renal.

FLUXOGRAMA



RESPOSTA DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. A hipercolesterolemia é um dos fatores de risco modificáveis mais relacionados a doenças cardiovasculares, podendo ser a doença arterial coronariana a sua primeira manifestação. Dessa forma, as metas devem ser atingidas, com o objetivo de prevenção primária da patologia citada anteriormente. Na população de muito alto risco, o LDL-c deve ser < 50 mg/dl; na de alto risco, LDL < 70 mg/dl; na de risco intermediário, LDL-c < 100 mg/dl; na de baixo risco, LDL-c < 130 mg/dl.
2. As estatinas de meia-vida mais longa, como a rosuvastatina e a atorvastatina.
3. D. A rhabdomíolise acontece mais com a classe das estatinas, podendo ocorrer quando se faz a associação genfibrozila + estatinas.

REFERÊNCIAS

VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SALES, Patrícia. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

PRÉCOMA, Dalton Bertolim. **Updated Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - 2019**. 2019. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2019001000787. Acesso em: 08 mai. 2020.

CASO CLÍNICO 13

SÍNDROME METABÓLICA

Naíse Lima Mourão Soares, Roberto Eudes Pontes Costa Filho, Ivo Rafael Cunha Braga, André Lucas Portela, José Valmir dos Santos Filho e Amanda Ximenes Couto Bem Montenegro

ID: E.A.R, masculino, 57 anos, casado, católico, engenheiro, natural e procedente de Sobral-CE.

Queixa principal: “fígado gorduroso”.

HDA: paciente, hipertenso há 5 anos, chegou à consulta por ter tido alteração na glicemia de jejum e na hemoglobina glicada realizadas há 8 semanas, e por ter apresentado fígado gorduroso em uma ultrassonografia abdominal total realizada devido a uma investigação de nefrolitíase, a qual foi negativa. Nesse período, foi diagnosticado com Diabetes Mellitus (DM2) e foi prescrito Metformina 1000 mg após o café da manhã e após o almoço. Não referiu poliúria, polidipsia e polifagia prévias. Refere ganho de 4 kg, que correlaciona com maus hábitos alimentares, no último ano, porém sem o aparecimento de incômodo ou dores. No interrogatório de órgãos e aparelhos, o paciente negou as alterações que eram apresentadas.

Antecedentes pessoais:

- Comorbidades: Hipertensão Arterial (HAS) e DM2;
- Nasceu de parto normal, com 4,5 kg. Desenvolvimento neuropsicomotor adequado;
- Nega histórico prévio de acidente vascular cerebral (AVC), de infarto agudo do miocárdio e de doença aterosclerótica periférica;
- Nega cirurgias ou internações prévias.

Medicamentos em uso domiciliar: Losartana 50 mg, tomada 2 vezes ao dia, e Metformina 1000 mg, tomada após o café da manhã e após o almoço. Nega uso de suplementos, chás, fitoterápicos e outros medicamentos.

Antecedentes familiares: mãe, de 80 anos, com DM2 e HAS, tendo tido infarto agudo do miocárdio há 5 anos. Irmão, de 60 anos, com obesidade, DM2 e HAS.

Hábitos de vida: nega etilismo, tabagismo e drogadição; estilo de vida sedentário, sem prática de atividades físicas regulares, e um grande consumo de carboidratos e gorduras saturadas. Refere não ter relações sexuais desprotegidas e ter tido menos de 5 parceiras sexuais em sua vida.

Exame físico:

- Geral: bom estado geral, anictérico, acianótico e afebril, eupneico em ar ambiente e bem hidratado.
- Antropometria: peso: 85,8 kg; altura: 1,62 m; IMC: 32,7 kg/m²; circunferência abdominal: 101 cm.
- Pele: hidratada e com o turgor normal.
- Tireoide: tópica, fibroelástica, indolor à palpação e sem nódulos.
- AC: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros; PA: 130/90 mmHg; FC: 76 bpm.
- AP: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. SatO₂: 98% em ar ambiente, FR: 18 irpm.
- Abdome: globoso por adiposidade, ruídos hidroaéreos presentes, normotimpâncos à percussão, sem visceromegalias à palpação.
- Extremidades: panturrilhas livres, sem edemas, perfusão capilar periférica de 2 segundos, pulsos presentes, simétricos e amplos.

Exames laboratoriais: hemograma normal, glicemia de jejum (GJ) 127 mg/dl, hemoglobina glicada (HbA1c) 7,2%, Colesterol Total (CT) 250 mg/dl, *High Density Lipoprotein* (HDL) 35 mg/dl, Triglicerídos (TG) 246 mg/dl, Transaminase Oxalacética (TGO) 32 (VR: 5 a 40 U/l) e Transaminase pirúvica (TGP) 40 (VR: 7 a 56 U/l), ureia (Ur) 20 mg/dl (VR: 16 a 40) e Creatinina (Cr) 0,8 mg/dl (VR 0,6 a 1,2).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESUMO DO CASO

● **Resumo do caso**

O paciente descrito relata apresentar sinais e sintomas compatíveis com síndrome metabólica, a qual pode ser fator de risco para outras patologias, como doença hepática gordurosa metabólica (DHGM), além de aumentar risco cardiovascular e o de desenvolvimento de DM2. No presente caso, a queixa principal do paciente é o achado de “fígado gorduroso” à ultrassonografia abdominal, que tem como etiologia preponderante a esteatose hepática, tendo sido um achado incidental, mas com característica compatível com o quadro de disfunção metabólica apresentada pelo paciente, o qual era obeso, hipertenso há 10 anos e havia descoberto DM2 recentemente.

● Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia

1. Qual o diagnóstico sindrômico?

Síndrome Metabólica (SM).

2. Quais os diagnósticos diferenciais?

Diagnósticos diferenciais de DHGM: esteato hepática não alcoólica (EHNA), cirrose hepática, hepatites virais, doença de Wilson, hemocromatose e causas medicamentosas de esteatose, como uso de amiodarona, metotrexato, valproato e antirretrovirais.

Nessa perspectiva, é necessário pesquisar na história clínica e no exame físico causas de obesidade e HAS secundárias.

3. Qual o diagnóstico etiológico?

Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM).

Outros: DM2, obesidade grau 1, HAS e dislipidemia.

4. Qual o próximo passo para a confirmação de tal hipótese?

A DHGM é definida como o aumento do conteúdo hepático de gordura (quando ultrapassa 5% do parênquima) em associação a distúrbios metabólicos e cardiovasculares, como obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial, dislipidemia e diabetes tipo 2 (DM2). O conceito atual de DHGM está exposto na Figura 1, conforme a Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, de 2021.

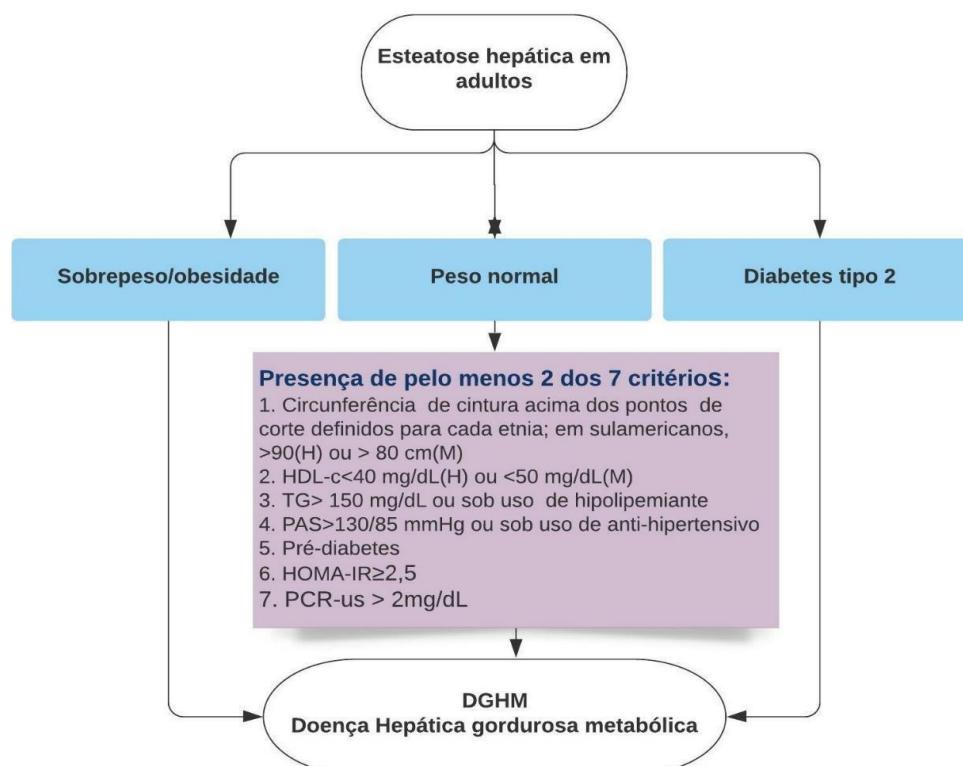


Figura 13.1 - Conceito atual de doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). Fonte: retirado da Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes, de 2021.

Para o diagnóstico de DHGM, sugere-se abordagem não invasiva, sendo a ultrassonografia de abdômen e a dosagem de aminotransferases séricas os exames recomendados para rastreamento inicial. Ressalta-se que a sensibilidade da ultrassonografia é limitada nas fases iniciais da DHGM, quando há apenas 5% a 20% de acúmulo de gordura hepática. A biópsia hepática é o padrão-ouro para avaliação de esteatose, mas por ser um método invasivo, com limitações relacionadas ao custo, reproduzibilidade e risco de complicações, deve ser considerada somente em pacientes de alto risco para cirrose, especialmente quando houver dúvidas na etiologia da doença hepática.

Uma vez identificada a DHGM em indivíduos com DM2 pela ultrassonografia de abdômen e/ou alteração de aminotransferases, sugere-se a investigação para pesquisa de fibrose, utilizando uma ou mais das seguintes modalidades: escores clínico-laboratoriais, como *TGO to Platelet Ratio Index* (APRI), *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) fibrosis score* ou *Fibrosis-4 index* (FIB-4), elastografia hepática ultrassônica, elastoresonância magnética e/ou biópsia hepática. Os escores clínico-laboratoriais (FIB-4, APRI ou NAFLD fibrosis score) são úteis para estratificação do risco de fibrose avançada (F3/F4 METAVIR).

Para o diagnóstico diferencial, deve-se realizar os testes de função hepática, como as transaminases, sorologias virais, ferritina e saturação de transferrina, além de outros exames específicos a depender da suspeita clínica, a fim de descartar outras etiologias de doença hepática.

5. Qual o próximo passo terapêutico?

A DHGM é a causa mais comum de doença hepática cronicada na atualidade, tendo impacto significativo sobre a saúde e a economia do país, devendo ser tratada como uma patologia importante, que necessita de melhorias quanto à abordagem e ao tratamento.

Por ser uma doença de curso benigno e de evolução lenta, menos de 10% dos pacientes evoluem, dentro de um período de 10 a 20 anos, para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. Os principais fatores para o desenvolvimento de depósitos de gordura hepático são DM2, obesidade central e Síndrome Metabólica.

A perda de peso e a mudança do estilo de vida são os principais tratamentos para a DHGM na ausência de esteato-hepatite ou fibrose. Uma perda de 5 a 7% é capaz de reduzir o teor de gordura hepática e a esteato-hepatite. Para a perda de peso superior a 10%, até mesmo a fibrose é reduzida em uma grande proporção de pessoas, independentemente do método de perda de peso. Além disso, a perda de peso melhora todas as comorbidades cardiometabólicas associadas, o que impacta na morbimortalidade, já que reduz doenças cardiovasculares e malignas relacionadas. Na presença de esteato-hepatite e/ou fibrose, além da perda de peso e mudança do estilo de vida, considerar farmacoterapia específica e encaminhamento ao especialista.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas que aumentam o risco do desenvolvimento de DM2 e de doenças cardiovasculares. Dessa forma, essa síndrome, devido aos seus acometimentos, torna-se fator de risco para várias patologias, entre as quais se destaca a DHGM.

Os pacientes com DHGM podem ter apresentações simples (esteatose) até mais complexas (EHNA) e, geralmente, não apresentam sintomatologias. A esteato-hepatite não alcoólica (NASH) se diferencia da DHGM por ter necroinflamação, com lesão hepatocelular, traduzida por balonização de hepatócitos. Quando ocorre alterações laboratoriais, a mais comum é a alteração de transaminases. Quanto às alterações clínicas, alguns pacientes podem referir astenia, fraqueza e desconforto em hipocôndrio direito, sendo esta mais frequente quando há o desenvolvimento de hepatomegalia.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para tal abordagem

✓ Síndrome metabólica

Conjunto de fatores metabólicos, bioquímicos e clínicos que aumentam o risco para DM2 e para doenças cardiovasculares.

✓ Fisiopatologia

O desenvolvimento de síndrome metabólica envolve fatores genéticos e ambientais. Com o estilo de vida sedentário e grandes ingestões calóricas, há a formação de tecidos adiposos que se expressam de maneiras metabólicas distintas em nosso organismo. O tecido adiposo visceral (TAV), diferentemente do tecido adiposo subcutâneo (TASC), é caracterizado, principalmente, por um aumento da gordura centrípeta, medida através da circunferência da cintura. Formado por adipócito viscerais, os quais são grandes e com baixa multiplicação, o TAV está associado a maior resistência insulínica, aumento de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) e lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Em indivíduos suscetíveis, promove o excesso de lipólise dos TG armazenados nos adipócitos, especialmente dos depósitos de gordura abdominal, com liberação aumentada de ácidos graxos livres (AGL), os quais são transportados para o fígado, sendo armazenados como TG, resultando em hipertrigliceridemia. Há, também, uma depuração rápida de lipoproteína de alta densidade (HDL-C), diminuindo-a.

Com a resistência insulínica acentuada, há um aumento da gliconeogênese, resultando na hiperglicemia. Assim, com o tempo, o pâncreas passa, continuamente, a descompensar, tentando suprir a necessidade de insulina frente à resistência, originando, futuramente, DM2.

O desenvolvimento de hipertensão apresenta uma multifatoriedade ligada à ação de ácidos graxos livres que reagem com o oxigênio, ativando o sistema nervoso simpático,

gerando uma disfunção endotelial, a qual também é mediada pelo aumento da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Além disso, o TAV tem maior capacidade de secreção de citocinas inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α), o qual tem grande parte na elevação do risco de doenças cardiovasculares, a proteína C reativa (PCR) e o inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1).

Já o tecido adiposo subcutâneo (TASC) é encontrado em maior quantidade nas mulheres e funciona como fator protetor para a síndrome metabólica. É formado por adipócitos subcutâneos, células menores, com alta capacidade de multiplicação, que respondem à atividade anti lipolítica da insulina, acumulam ácidos graxos livres e produzem poucas citocinas pró-inflamatórias. Dito isso, a SM pode ser proveniente do desequilíbrio metabólico entre esses dois tecidos adiposos.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Para o diagnóstico de síndrome metabólica, há critérios de várias entidades, com suas especificidades. As diferenças entre elas se encontram nos valores de corte e no número de critérios para diagnóstico. Atualmente, os critérios mais utilizados são os da *National Cholesterol Education Program* (NCEP), *Adult Treatment Panel III* (ATPIII), publicados originalmente em 2001 e atualizados em 2005; e o mais recente, proposto pela *International Diabetes Federation* (IDF), publicado em 2005, o qual atualizou critérios de obesidade central de acordo com particularidades para etnia, determinando que as populações mundiais têm diferentes proporções corporais. Ademais, para tentar diminuir as controvérsias entre as definições, em 2009, a IDF, juntamente a representantes de outros grupos (AHA, NHLBI, *World Heart Federation*, *International Atherosclerosis Society* e *International Association for the Study of Obesity*), emitiram uma “versão harmonizada” dos critérios propostos. A seguir, estão representadas tais definições:

	NCEP-ATP III(2001/2004)	IDF(2005/2006)	DEFINIÇÃO HARMONIZADA(2009)
OBESIDADE ABDOMINAL	Circunferência da cintura > 102 cm em homens e > 88 cm em mulheres	Cintura aumentada, com valor dependendo da etnia: para sul-americanos > 90 cm em homens e > 80 cm em mulheres	Circunferência da cintura de acordo com especificidades étnicas e geográficas. Para sul-americanos > 90 cm em homens e > 80 cm em mulheres
GLICEMIA	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL	Glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL ou em tratamento específico
TRIGLICERÍDEOS	TG ≥ 150 mg/dL (ou tratamento específico para dislipidemias)	TG ≥ 150 mg/dL (ou tratamento específico para dislipidemias)	TG ≥ 150 mg/dL (ou tratamento específico para dislipidemias)
PRESSÃO ARTERIAL	Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou tratamento específico para hipertensão)	Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou tratamento específico para hipertensão)	Pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou tratamento específico para hipertensão)
HDL-C	HDL-c < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres	HDL-c < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres	HDL-c < 40 mg/dl em homens e < 50 mg/dl em mulheres
NECESSÁRIOS PARA DIAGNÓSTICO	<u>PRESENÇA DE 3 OU MAIS CRITÉRIOS ANTERIORES</u>	<u>OBESIDADE ABDOMINAL + 2 CRITÉRIOS ANTERIORES</u>	<u>PRESENÇA DE 3 OU MAIS CRITÉRIOS ANTERIORES</u>

Figura 13.2 - Comparação dos critérios de Síndrome Metabólica. Fonte: autoria própria.

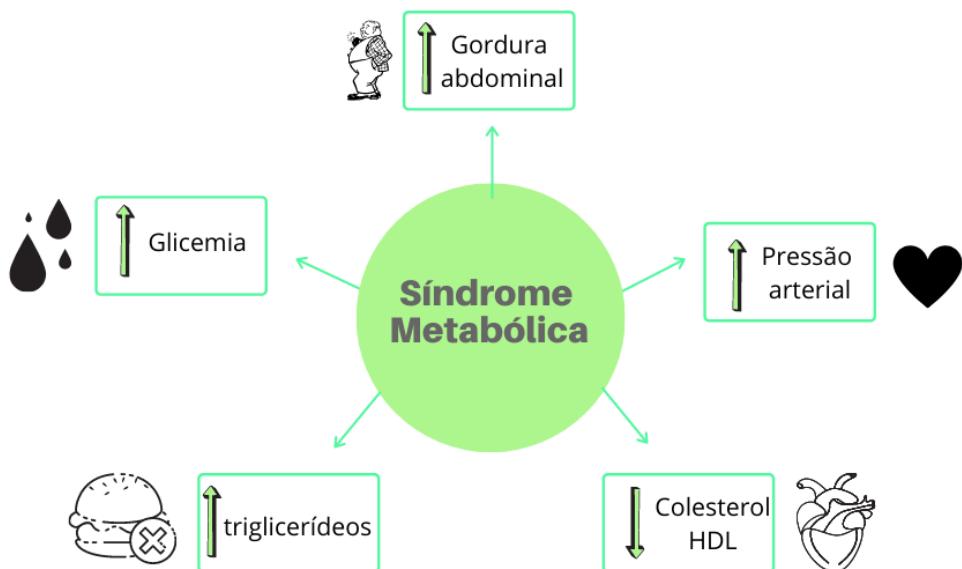


Figura 13.3 - Componentes da Síndrome Metabólica. Fonte: autoria própria.

O paciente do caso apresenta uma circunferência abdominal de 101 cm, TG de 246 mg/dl, HDL-c de 35 mg/dl, faz o uso de Losartana 50 mg, 2 vezes ao dia, e tem uma glicemia de jejum de 127 mg/dl, preenchendo, assim, todos os critérios para síndrome metabólica.

Tratamento

O tratamento de pacientes com síndrome metabólica tem como objetivo diminuir o risco de DCV e DM2. O correto manejo deve envolver a constante intervenção para uma mudança de estilo de vida saudável, dieta para perda de peso e abandono de práticas nocivas ao organismo, tais como o consumo rotineiro de bebidas alcoólicas e o tabagismo. Ademais, envolve o tratamento de dislipidemia para prevenir doença aterosclerótica e o tratamento da hipertensão.

É imprescindível considerar que muitos dos pacientes estão com sobrepeso ou obesos, então a mudança para um estilo de vida mais saudável com restrição calórica e aumento da prática de exercícios físicos têm um grande papel no controle dessa síndrome. As recomendações dietéticas foram publicadas na atualização da *American Heart Association (AHA) and the National Heart, Lung, and Blood Institute* sobre os critérios do NCEP, de 2005, indicando que a ingestão de gordura seja de 25% ou menos de calorias, com limitação de gorduras saturadas, açúcares simples e consumo de colesterol. Para a obesidade abdominal, recomenda-se a redução do peso corporal em 7-10% ao ano até atingir níveis satisfatórios de circunferência abdominal, incentivando a manutenção do peso após perda. Em relação à prática de atividade física, preconiza-se a realização de atividades aeróbicas de intensidade moderada, como uma caminhada rápida, de pelo menos 30 minutos, por pelo menos 5 dias por semana, tendo treino de resistência em dois dias da semana. Para HAS, a meta é atingir uma pressão arterial de $<140/90$ mm Hg, adicionando medicamentos conforme necessário.

Sobre dietas, não há uma específica mais recomendada para esses pacientes, contudo a dieta mediterrânea e a *Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)* têm surtido efeito no tratamento da síndrome metabólica. Contextualizando, a dieta DASH diminui de forma significante a pressão arterial em muitos pacientes com hipertensão e pré-hipertensão, consistindo na ênfase do consumo de alimentos ricos em proteínas, fibras, potássio, magnésio e cálcio, como frutas e vegetais, feijão, nozes, grãos inteiros e laticínios com baixo teor de gordura, além de limitar alimentos com alto índice de gordura saturada e açúcares simples. Já a dieta mediterrânea consiste no foco em ingerir alimentos com alto teor de gorduras (35% a 45%), sendo ricos em gordura insaturada e baixo teor de gordura saturada, desprezando embutidos, enlatados e os alimentos ultraprocessados, além da redução de carne vermelha e doces. Prioriza-se a ingestão de vegetais e frutas, castanhas e sementes, cereais integrais, gorduras saudáveis, como azeite extra virgem, abacate, azeitona, óleo de abacate e, também, o consumo de aves, peixes e frutos do mar, dentre outros.

FLASHCARD 1

Por que no exame ultrassonográfico aparece um aumento da ecogenicidade na DHGM?

O tratamento medicamentoso é voltado para as desordens apresentadas ao paciente, podendo ser: DM, dislipidemias ou HAS.

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

Esse achado ocorre devido ao acúmulo intracitoplasmático de vacúolos de gordura, dando o aspecto de “fígado brilhoso”.

Nas dislipidemias, as estatinas compõem a primeira opção medicamentosa de tratamento na hipercolesterolemia e os fibratos na hipertrigliceridemia ($TG > 500 \text{ mg/dl}$). Portadores de dislipidemia devem ser tratados com base em metas lipídicas, conforme a categoria de risco cardiovascular em que se encontra. Atualmente, há controvérsias sobre qual a melhor maneira de estratificar esse risco cardiovascular. Diversas calculadoras foram criadas, tais como escore de risco de Framingham, o escore de risco de Reynolds (que inclui a proteína C reativa e o antecedente familiar de doença coronariana prematura) e o escore de risco global. A diretriz brasileira para prevenção de doença cardiovascular propõe a estratificação de risco com base em idade, presença dos fatores de risco tradicionais, existência de marcadores de aterosclerose subclínica e ocorrência de eventos cardiovasculares, estratificando o risco em baixo, intermediário, alto e muito alto. Essa diretriz também preconiza que se utilizem metas de tratamento para o colesterol, podendo servir de referência tanto o LDL-c como o não HDL-c. Recentemente, a American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology (AACE/ACE) elaborou um algoritmo com o manejo de dislipidemia, com novas metas. A seguir, como critério de ilustração, as duas tabelas, sendo a Tabela 1, da Diretriz Brasileira, e a Tabela 2, da AACE/ACE:

FLASHCARD 2

Quais são as complicações associadas à síndrome metabólica?

CATEGORIA DE RISCO	METAS			TRATAMENTO COM ESTATINA
	SEM ESTATINA		COM ESTATINA	
	% DE REDUÇÃO	LDL-C(MG/DL)	NÃO HDL-C (MG/DL)	
BAIXO	30 a 50%	< 100	< 130	Opcional
INTERMEDIÁRIO	30 a 50%	< 100	< 130	Recomendado
ALTO	> 50%	< 70	< 100	Altamente recomendado
MUITO ALTO	> 50%	< 50	< 80	Mandatório

Tabela 13.1 - Conduta recomendada em relação ao uso de estatina, de acordo com a categoria de risco em pacientes com diabetes. Fonte: retirado das Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019-2020.

CATEGORIA DE RISCO	TABELA 2 AACE :METAS DE TRATAMENTO DE DOENÇA CARDIOVASCULAR ATROSCLERÓTICA		
	LDL-C	NÃO HDL-C	TRIGLICERÍDEOS
RISCO EXTREMO	<55	<80	<150
RISCO MUITO ALTO	<70	<100	<150
ALTO RISCO	<100	<130	<150
RISCO MODERADO	<100	<130	<150
BAIXO RISCO	<130	<160	<150

Tabela 13.2 - Metas de tratamento de doença cardiovascular aterosclerótica. Fonte: retirado do consenso da American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology(AACE/ACE), de 2020.

Ademais, o tratamento da HAS é complexo, envolvendo mudança do estilo de vida, compreendendo controle do peso, bons hábitos alimentares, redução da ingestão de sódio, prática de atividade física, redução do consumo de álcool e cessação do tabagismo. O tratamento medicamentoso deve ser individualizado, sendo a escolha inicial baseada nas características gerais desejáveis dos medicamentos anti-hipertensivos.

✍ INTERAGINDO COM O LEITOR

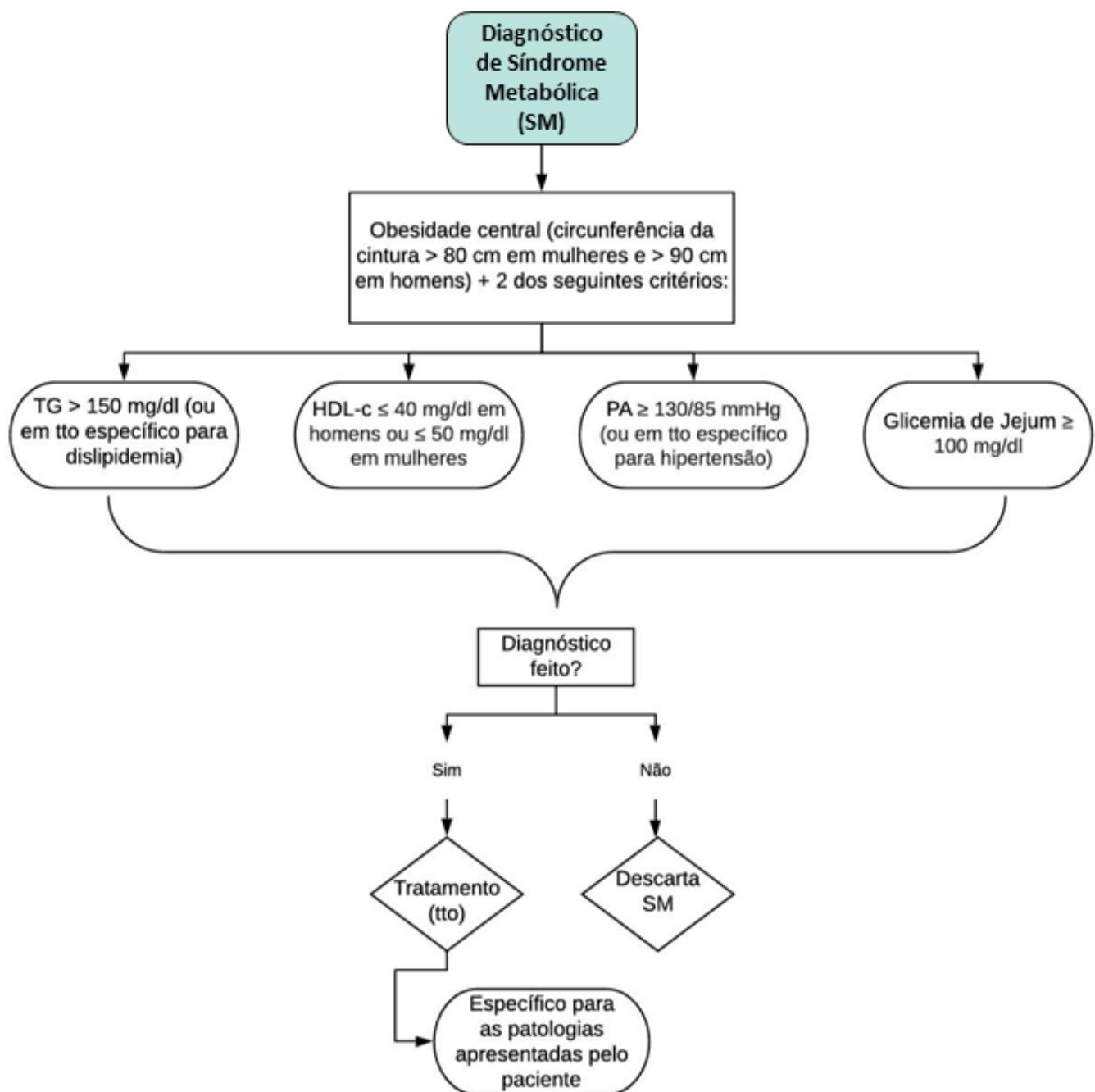
1. Quais são os critérios diagnósticos para a síndrome metabólica, tendo como base a International Diabetes Federation (IDF)?
2. Caracterize o tecido adiposo visceral quanto à distribuição e quanto aos adipócitos constituintes.
3. A síndrome metabólica está associada a uma série de patologias, sendo fator de risco para complicações metabólicas. Dessa forma, marque a alternativa que não contém uma consequência da SM.
 - a) DM 2.
 - b) Doenças cardiovasculares.
 - c) NASH.
 - d) Insuficiência adrenal.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

As complicações são:

- Doenças cardiovasculares;
- DM 2;
- Doença hepática gordurosa não alcoólica;
- Hiperatividade do sistema nervoso simpático;
- Ativação do SRAA;
- Alteração no eixo corticotrófico, somatotrófico e gonadotrófico.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Obesidade central (sul-americanos: circunferência abdominal > 90 cm em homens e > 80 cm em mulheres), associada a, pelo menos, 2 dos seguintes critérios:
 - TG \geq 150 mg/dl (ou tratamento específico para dislipidemias);
 - HDL-c \leq 40 mg/dl em homens e \leq 50 mg/dl em mulheres;
 - Pressão arterial \geq 130/85 mmHg (ou tratamento específico para hipertensão);
 - Glicemia de jejum elevada: \geq 100 mg/dl.
2. Caracterizado, principalmente, por um aumento da gordura centrípeta, medida através da circunferência da cintura, e fator mais importante para o diagnóstico de síndrome metabólica. Formado por adipócitos viscerais, os quais são grandes, com baixa multiplicação, com atividade lipolítica mais elevada e com secreção de citocinas pró-inflamatórias.
3. D. Alguns pacientes com SM podem desenvolver um Cushing subclínico, com um leve hipercortisolismo.

REFERÊNCIAS

- BARROSO, Weimar Kunz Sebba, et al. **Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020.** Arq. Bras. Cardiol., v. 116, n. 3, p. 516-658, mar. 2021.
- F. GODOY-MATOS, Amélio et al. Doença hepática gordurosa metabólica (DHGM). diretriz.diabetes.org.br/, 2021. Disponível em: <<https://diretriz.diabetes.org.br/doenca-hepatica-gordurosa-metabolica-dhgm/>>. Acesso em: 27, setembro de 2021.
- GUIMARÃES, Dayverson Luan de Araújo. **AVALIAÇÃO DA SÍNDROME METABÓLICA ATRAVÉS DOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DO NCEP –ATP III E DA IDF.** 2019. Disponível em: <http://revista.uepb.edu.br/index.php/biofarm/article/view/4792/2917>. Acesso em: 08 maio 2020.
- HANDELSMAN, Yehuda; JELLINGER, Paul S.; GUERIN, Chris K.; BLOOMGARDEN, Zachary T.; BRINTON, Eliot A.; BUDOFF, Matthew J.; DAVIDSON, Michael H.; EINHORN, Daniel; FAZIO, Sergio; FONSECA, Vivian A.. **Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm – 2020** Executive Summary. Endocrine Practice, [S.L.], v. 26, n. 10, p. 1196-1224, out. 2020. Elsevier BV.
- KIZIVAT, Tomislav; MARIC, Ivana; MUDRI, Dunja; CURCIC, Ines Bilic; PRIMORAC, Dragan; SMOLIC, Martina. **Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: pathophysiological associations and therapeutic implications.** Journal Of

Clinical And Translational Hepatology, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 1-7, 21 jul. 2020. Xia & He Publishing.

MANCINI, M.C.; MELO. **Tratado de obesidade / Marcio C. Mancini ...[et. al].** – 2. ed. – [Reimpr.]. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

POWELL, Elizabeth e; WONG, Vincent Wai-Sun; RINELLA, Mary. **Non-alcoholic fatty liver disease.** The Lancet, [S.L.], v. 397, n. 10290, p. 2212-2224, jun. 2021. Elsevier BV.

SALES, Patrícia. **O essencial em Endocrinologia.** Rio de Janeiro: Roca, 2016.

SAMSON, Susan L.; GARBER, Alan J.. **Metabolic Syndrome. Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [S.L.], v. 43, n. 1, p. 1-23, mar. 2014. Elsevier BV.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. **Diretrizes da sociedade brasileira de diabetes.** São Paulo - Sp: Clannad Científica, 2019.

STEINBERG, Dori; BENNETT, Gary G.; SVETKEY, Laura. **The DASH Diet, 20 Years Later.** Jama, [S.L.], v. 317, n. 15, p. 1529, 18 abr. 2017. American Medical Association (AMA).

VILAR, Lúcio. **Endocrinologia Clínica.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SEÇÃO V

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS NEUROENDOCRINOLÓGICAS

CASOS CLÍNICOS

14. HIPOPITUITARISMO

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-14

15. DIABETES INSÍPIDOS

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-15

16. HIPERPROLACTINEMIAS

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-16

CASO CLÍNICO 14

HIPOPITUITARISMO

Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos, Joannah Hübner, José Igor de Carvalho Freitas, Anna Luísa Ramalho Johannesson, Náise Lima Mourão Soares e Marilia Potter de Carvalho Bezerra

ID: M.C.B, feminino, 35 anos, casada, auxiliar de cozinha, natural e procedente de Fortaleza-CE.

Queixa principal: "dor de cabeça e turvação visual".

HDA: paciente procura atendimento ambulatorial por cefaleia há cerca de um ano, iniciada de maneira insidiosa, se intensificando com o tempo, e atingindo, há aproximadamente 10 dias, seu pico máximo. A dor referida era contínua, de forte intensidade, não melhorava com o uso de analgésicos e causava despertares noturnos.

Associados a esse quadro, referiu queixa recente de turvação visual, sensação de mal-estar, náuseas, astenia, ganho de peso e dor abdominal. Em relação ao hábito intestinal, relatou constipação intestinal há 2 meses. Ao ser questionada sobre sua vida sexual e reprodutiva, relata amenorreia há cerca de 4 meses com diminuição da libido e ressecamento vaginal.

Antecedentes pessoais: nega diabetes mellitus, histórico de neoplasia, hipertensão arterial sistêmica e qualquer outra doença crônica. Nega histórico de traumatismo craniano.

História obstétrica: G1P1A0.

Medicações em uso: analgésicos esporadicamente.

Antecedentes familiares: mãe falecida por neoplasia maligna. Pai saudável.

Hábitos: sedentária, com bons hábitos alimentares. Nega tabagismo e etilismo.

Exame físico:

- Ectoscopia: bom estado geral, afebril, acianótica e anictérica.
- Antropometria: peso: 70 kg (peso anterior 65 kg); estatura: 170 cm; IMC: 26,9 kg/m².
- PA: sentada: 130 X 80 mmHg; em posição ortostática: 120 X 80 mmHg. / FC: 55 bpm/ FR: 18 irpm.
- AP: murmúrio vesicular universal bilateral presente, sem ruídos adventícios.
- AP: bulhas cardíacas normofonéticas, 2 tempos, sem sopros.
- ABD: ruídos hidroaéreos presentes. Sem massas ou visceromegalias.

- Pele: fina e pálida.
- Sistema nervoso: reflexos tendinosos profundos retardados.
- Tireoide: tópica, fibroelástica, ausência de nódulos e indolor à palpação.

Exames laboratoriais:

- Hemograma: anemia discreta com Hb 11,5 g/dl (VR: 12- 16 g/dl)
- Perfil lipídico: colesterol total: 200 mg/dl (VR < 200 mg/dl) / Triglicérides: 155 mg/dl em jejum (VR <150 mg/dl) / HDL: 55 mg/ dl (VR > 50 mg/dl) / LDL: 140 mg/dl (VR: muito alto risco <50, alto risco <70, risco intermediário <100, baixo risco <130).
- Glicemia de jejum: 69 mg/dl (VR 70 - 99 mg/dl).
IGF-1: 60 ng/ml (VR para adultos entre 35 a 39 anos 63 a 223 ng/ml) e IGFBP3: 3ug/ml (VR para pessoa entre 31 a 35 anos 3,5 a 7 ug/ml).
- FSH: 6,0 mUI/ml (VR: até 12mUI/ml) LH: 7,0 mUI/ml (VR [fase folicular]: até 12 mUI/ml).
- Estradiol 18 pg/ml (VR [fase folicular]: de 19,5 a 144,2 pg/ml).
- A medida do cortisol basal às 8 da manhã foi de 6 µg/dl (VR: 5,3- 22,5 ug/dl).
- ACTH 9 pg/ml (VR até 46 pg/ml).
- T4 livre 0,6 ng/dL (VR 0,9-1,8 ng/dL) e TSH 0,3UI/ml (VR 0,4-4,5 UI/ml).
- Prolactina: 10 ng/ml (VR para mulheres pré menopausa 2,8- 29,2).
- Sódio 140 nmol/ml (VR 135-140 nmol/ml), osmolaridade sérica 290 mOsm/KgH2O (VR 285-300), osmolaridade urinária 430 mOsm/KgH2O (VR 50-1400).
- Ressonância magnética mostrando lesão hiperintensa em T1 com contraste compatível com massa selar em expansão para região supraselar maior que 10 mm). RNM em T1 e T2 mostrando lesão isointensa.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual a conduta terapêutica?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

O caso relata a história de uma paciente que procura o médico com a queixa de piora de uma cefaleia que já vinha sentindo há cerca de 1 ano associada a distúrbios visuais e outras queixas mais inespecíficas, sugerindo alterações em diversos eixos hormonais.

- Qual o diagnóstico sindrômico? Pan-hipopituitarismo.
- Quais os diagnósticos diferenciais?

Hipopituitarismo adquirido: tumores (suprasselares, como craniofaringioma; tumores do SNC e tumores metastáticos); vascular (síndrome de Sheehan, apoplexia hipofisária, AVC isquêmico); infiltrativo ou inflamatório (sarcoidose, hemocromatose, histiocitose das células de Langerhans, granulomatose de Wegener); traumático (TCE); imunológico (hipofisite linfocítica); iatrogênico (cirurgia e radioterapia); infeccioso (tuberculose, sífilis, micoses); funcional (desnutrição, atividade física excessiva); doenças críticas, como AIDS; distúrbios endócrinos; uso de substâncias, como esteroides anabolizantes e excesso de glicocorticoides; outras patologias do SNC (cisto da bolsa de Rathke, sela vazia, hamartoma hipofisário etc.).

- Qual o diagnóstico etiológico provável? Macroadenoma hipofisário.
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?

O próximo passo seria realização de ITT para avaliação do cortisol e do GH. Quando o cortisol basal fica entre 3,0 e 15,0 ng/ml, esse teste é necessário para confirmar a deficiência de ACTH. O ITT é um teste de estímulo importante também para diagnosticar deficiência de GH. É importante ressaltar que a deficiência de ACTH deve ser corrigida imediatamente, buscando diminuir o risco de mortalidade associado a esta condição.

- Qual o próximo passo terapêutico?

Tratar a causa base, realizando a ressecção cirúrgica do macroadenoma hipofisário, devido ao importante efeito de massa que cursa com cefaleia intensa e interfere na acuidade visual, e corrigir as deficiências hormonais.

CONSIDERAÇÕES

A causa mais comum de hipopituitarismo adquirido na fase adulta é o adenoma hipofisário ou seu tratamento com radioterapia, ou cirurgia.

No caso relatado, após realização do ITT, foi confirmado diagnóstico de insuficiência adrenal e de deficiência de GH, devido ao pico de cortisol menor que 18 mg/dl e GH de 2,8 ng/ml.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições

Hipopituitarismo é a redução de um ou mais hormônios hipofisários decorrente de condições que acometem a região hipotálamo-hipofisária. O termo pan-hipopituitarismo é comumente utilizado quando há redução dos níveis de todos ou da maioria dos hormônios hipofisários.

Qual o manejo para diagnóstico?

Deve-se realizar a dosagem sérica dos seguintes hormônios: FSH/ LH, que estarão baixos ou normais; estradiol, que estará baixo; TSH, que estará baixo, ou inapropriadamente

normal, e T4 livre que estará baixo; cortisol basal que, se estiver < 3 mg/dl, confirma o diagnóstico, se > 15 mg/dl exclui diagnóstico e se estiver entre 3 e 15 mg/dl é imprescindível realizar o ITT ou teste da cortrosina. Se, após o teste de tolerância da insulina, o cortisol for maior que 18 mg/dl, o diagnóstico é excluído; se for entre 10 e 18 mg/dl, o diagnóstico de IA parcial é confirmado e se for menor que 10 mg/dl tem-se IA completa. É necessário, ainda, realizar a dosagem de IGF-1 e IGFBP-3 que estarão baixos ou normais. O ITT também é importante para o diagnóstico de deficiência de GH (se, após o teste, o GH for menor ou igual a 3 mcg/ dl, confirma-se a deficiência de GH no adulto). A ressonância magnética é feita para verificação do macroadenoma hipofisário.

FLASHCARD 1

Em um caso de hipopituitarismo, qual a ordem em que ocorrem, geralmente, as deficiências hormonais?

Quais são os diagnósticos que devemos fazer o diferencial? Por qual motivo?

Hipopituitarismo adquirido:

Traumatismos - podem comprometer as funções da hipófise ou do hipotálamo.

Infiltrativa ou inflamatória - podem levar à diminuição ou perda das funções hipofisárias por infiltração/inflamação local.

Outros tumores - podem comprometer as funções da hipófise ou do hipotálamo devido a efeito de massa (efeito compressivo).

Infeccioso - doenças infecciosas podem atingir a hipófise ou o hipotálamo e levar a inflamação, necrose, hemorragia e fibrose.

Vascular - ocorre destruição da hipófise devido à hemorragia ou à isquemia da hipófise.

Funcional - ocasionado por condições que podem comprometer secundariamente eixos como o gonadotrófico ou o somatotrópico.

Iatrogênico - o tratamento de alguns tipos de tumores, como aqueles hipofisários ou hipotalâmicos, por meio de cirurgia ou radioterapia, pode levar ao hipopituitarismo por lesão direta da hipófise ou hipotálamo.

Imunológico - pode causar alterações na hipófise, como aumento da glândula e espessamento de haste.

Anemia falciforme - raramente, pode levar ao infarto hipofisário.

Tratamento

O tratamento é feito pela ressecção do macroadenoma hipofisário, preferencialmente por via transesfenoidal, e pela reposição dos hormônios deficientes.

Para a deficiência de GH, utiliza-se o rhGH na dose inicial de 0,1 a 0,3 mg/dia (0,45 – 0,9UI/dia) via subcutânea ao deitar e dose de manutenção ajustada de acordo com efeitos colaterais e níveis séricos de IGF1 (que devem variar entre a média e o limite superior da normalidade para idade). Os ajustes consistem em variações de 0,1 a 0,2 mg/dia para mais ou para menos.

Para a deficiência de ACTH, utiliza-se hidrocortisona na dose de 20 mg via oral em 3 tomadas. Em situações de estresse, a dose de hidrocortisona deve ser dobrada.

Para a deficiência de TSH, faz-se a reposição de levotiroxina, iniciando o tratamento com doses entre 50 e 100 mcg/dia, realizando ajustes até atingir a dose de manutenção de cerca de 0,7 a 1,6 µg /kg/dia.

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

As deficiências na secreção dos hormônios hipofisários manifestam-se, em geral, na seguinte ordem: hormônio de crescimento (GH) ou somatotrofina, gonadotrofinas (LH, FSH), tireotrofina (TSH), seguida de corticotrofina (ACTH) e, por último, prolactina (PRL).

FLASHCARD 2

Qual a principal indicação cirúrgica de macroadenoma hipofisário?

Para tratar o hipogonadismo hipogonadotrófico, deve-se usar estradiol micronizado (1 a 2 mg/dia via oral) ou valerato de estradiol (2 mg/dia via oral). Como a paciente apresenta útero, deve-se fazer também a reposição de progesterona, com medroxiprogesterona. Quando se faz necessária a reposição de GH associada, deve-se optar por preparações transdérmicas (adesivo ou gel), pois o uso do estrogênio oral antagoniza as funções do GH, reduzindo a produção de IGF1 pelo fígado, sendo necessário o uso de doses muito mais altas do rhGH nesses casos.

Fármaco	Dosagem
rhGH	0,1 a 0,3 mg/dia (0,45 – 0,9UI/dia) via subcutânea (dose inicial), ajustando gradativamente, no decorrer do tratamento para valores de 0,1 a 0,2 mg/dia para mais ou para menos (dose de manutenção).
hidrocortisona	20 mg via oral
levotiroxina	0,7 a 1,6 µg/kg/dia (dose de manutenção)
estradiol micronizado	1 a 2 mg/dia via oral
valerato de estradiol	2 mg/dia via oral
medroxiprogesterona	2,5 a 10 mg/dia via oral.

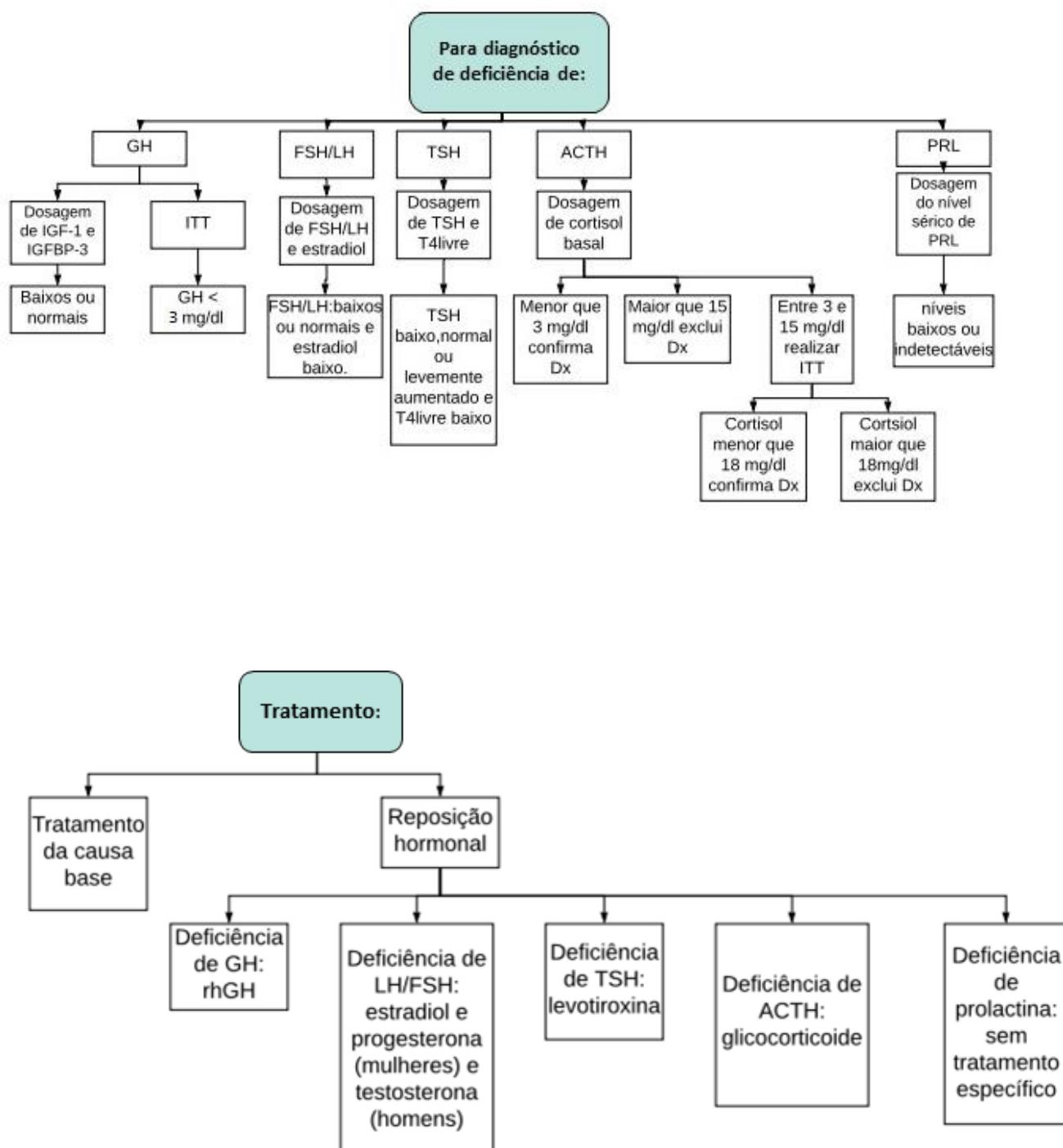
INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Por que, em mulheres não histerectomizadas, a reposição de estrogênio deve vir acompanhada à reposição de progesterona?
2. O que deve ser corrigido primeiro: a deficiência de TSH ou de ACTH? Por quê?
3. Estão entre os diagnósticos diferenciais mais comuns de hipopituitarismo por adenoma hipofisário:
 - a) Diabetes mellitus e anemia falciforme.
 - b) Hipofisite linfocítica e adenoma hipofisário produtor de prolactina.
 - c) Acromegalia e craniofaringioma.
 - d) Síndrome de Sheehan e traumatismo crânioencefálico.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

Distúrbios visuais.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. A fim de diminuir o risco de hiperplasia ou câncer do endométrio e fazer com que haja ciclos menstruais regulares.
2. A deficiência de ACTH deve ser corrigida primeiro, com hidrocortisona. A reposição do hormônio tireoidiano acelera o metabolismo, demandando mais glicocorticoide das glândulas adrenais. Com a demanda metabólica aumentada, haverá piora o quadro de deficiência de ACTH e, consequentemente, diminuição da secreção de cortisol, podendo, dessa forma, resultar em um quadro de hiponatremia grave (no hipocortisolismo secundário, a secreção de mineralocorticoides está preservada, por isso, não se observa hipercalemia. No entanto, em casos em que o déficit de cortisol é muito pronunciado, ocorre secreção secundária de hormônio antidiurético - ADH, podendo causar hiponatremia grave).
3. D.

REFERÊNCIAS

Ascoli P, Cavagnini F. Hypopituitarism. Pituitary. 2006; 9:335-42.

Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. Lancet. 2016 Mar 31. [Epub ahead of print.]

Kelberman D, Dattani MT. **Hypopituitarism oddities**: congenital causes. Horm Res. 2007; 68(Suppl 5):138-44.

SALES,P; HALPERN, A; CERCATO, C. **O essencial em endocrinologia**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016

Toogood AA, Stewart SM. **Hypopituitarism**: clinical features, diagnosis, and management. Endocrinol Metab Clin North Am. 2008; 37:235-61.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CASO CLÍNICO 15

DIABETES INSÍPIDOS

Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos, Letícia Maia Vasconcelos, Fernanda Pimentel Arraes Maia, Amanda Beatriz Sobreira de Carvalho e David Elison de Lima e Silva

#ID: J.B.S, 50 anos, sexo masculino, natural e procedente de Sobral-CE, casado, pedreiro.

#Queixa principal: “acordar muitas vezes durante à noite para urinar há 17 dias”.

#HDA: paciente relata que há 17 dias realizou cirurgia transesfenoidal para a ressecção de adenoma hipofisário. Logo após a cirurgia, evoluiu com poliúria e polidipsia, dando preferência a líquidos extremamente gelados. Esses sintomas permaneceram por cerca de 5 dias. Afirmou também um quadro de noctúria, causando intenso desconforto. Paciente decidiu não procurar o médico, pois após a ocorrência desses sintomas, passou por um período de antidiurese intenso, o qual durou cerca de 10 dias. Infelizmente, após esses 10 dias, os sintomas de poliúria, polidipsia e noctúria retornaram, o que fez com que ele agendasse a consulta médica. Paciente nega a ocorrência de outros sintomas associados.

#Antecedentes pessoais: nega realização de outras cirurgias; nega traumatismo crânioencefálico; nega HAS e diabetes mellitus prévio.

#Medicamentos em uso: refere uso de levotiroxina para a correção de hipotireoidismo diagnosticado há cerca de 5 anos.

#Habitos de vida: afirma ser sedentário e ter uma alimentação saudável. Nega tabagismo e etilismo.

#Exame físico:

- Anictérico, acianótico e afebril e em bom estado geral.
- Medidas antropométricas: peso: 78 kg; altura: 1,80 m; IMC: 24,07 kg/m².
- PA: 120 X 80 mmHg. FC: 70bpm. FR: 18irpm.
- Exame físico cardíaco revelou ritmo cardíaco regular, bulhas normofonéticas, em 2 tempos, sem sopros.
- À ausculta pulmonar, verificou-se murmúrio vesicular universal bilateral presente, sem ruídos adventícios.
- Tireoide: tópica, fibroelástica, ausência de nódulos e indolor à palpação.

#Exames laboratoriais: hemograma: sem alterações; TSH e T4 livre dentro dos parâmetros normais; glicemia de jejum 90 mg/dl (VR <99 mg/dl); osmolalidade plasmática de 305 mOsm/kg (VR: 275-295 mOsm/kg); sódio sérico de 150 mEq/l (VR: 135-145 mEq/l) e osmolalidade urinária 200 mEq/l (VR: 30-220 mEq/l).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

O caso relata a história de um paciente que realizou cirurgia transesfenoidal para ressecção de adenoma hipofisário e evoluiu com quadro de poliúria e polidipsia. Esse contexto sugere a ocorrência de distúrbio hormonal resultando em alterações do sódio e da água.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- Qual o diagnóstico sindrômico? Diabetes insipidus.
- Quais os diagnósticos diferenciais? Diabetes insipidus nefrogênico, diabetes mellitus descompensado e polidipsia primária.
- Qual o diagnóstico etiológico? Diabetes insipidus central adquirido (pós- cirúrgico)
- Qual o próximo passo para a confirmação da hipótese:
 - Confirmar a presença de poliúria (diurese > 3l/dia).
 - Excluir outras causas, como hiperglicemia, alterações da função renal, hipercalcemia e hipocalemia por meio de exames laboratoriais.
 - Realizar uma RNM de sela túrcica para avaliar alterações estruturais, comprometendo a hipófise ou hipotálamo.
 - Avaliar a resposta renal à desmopressina.
- Qual o próximo passo terapêutico: corrigir o diabetes insípido central adquirido por meio da reposição de arginina vasopressina com desmopressina ou 1-desamino-8-D-arginina vasopressina. Em pacientes ambulatoriais, o tratamento é intranasal e a dose é de 5 a 20 ug divididas em 2 a 3 tomadas ao dia. Orientar hidratação adequada.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

O caso clínico apresentado mostra um caso de Diabetes insipidus trifásico que ocorreu após cirurgia transesfenoidal para ressecção de adenoma hipofisário. As três fases são as seguintes:

Na fase 1, ocorre poliúria ocasionada pela incapacidade da secreção de ADH pela hipófise posterior lesada ou pela secção da haste hipofisária. A fase 2 é caracterizada pela liberação de grande quantidade de ADH devido à apoptose dos axônios terminais, levando à antidiurese. Na fase 3 ocorre estado poliúrico permanente, devido à morte celular programada de mais de 80% de neurônios secretores de ADH. A maioria permanece com DI definitivo ao chegar na terceira fase. (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016)

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definição necessária para tal abordagem:**

Diabetes insípido:

É clinicamente caracterizado pela excreção de volume urinário excessivo através de uma urina diluída, provocando uma perda de água livre pelo organismo que, se não for compensada pelo aumento da ingesta ou oferta hídrica, pode levar a um quadro de desidratação hipernatrêmica. (SALES; HALPERN; CERCATO, 2016, p. 746)

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Inicialmente, é necessário confirmar a presença de poliúria que ocorre quando há diurese maior que 3 litros por dia e excluir causas como hiperglicemias, alterações da função renal, hipercalcemias e hipocalcemias por meio de mais exames laboratoriais. No caso apresentado, os resultados foram os seguintes: glicemias de jejum 90 mg/dl (VR: menor que 99 mg/dl); cálcio sérico 5 mEq/l (VR: 4,5- 5,5 mEq/l); clearance de creatinina 110 ml/ min/ mm² (VR: 107-139 ml/min/mm²) e potássio sérico 4 mEq/l (VR: 3,5-5,0 mEq/l). É imprescindível, ainda, fazer a caracterização da diurese de 24 horas.

Além disso, não é necessário, nesse caso, já que o valor do sódio sérico é maior que 145 mEq/l e a osmolalidade plasmática está bastante elevada, realizar o teste de privação hídrica. Faz-se, a fim de diferenciar entre DI central e nefrogênico, a administração de desmopressina por via nasal ou subcutânea por 2 a 3 dias. A urina ficará concentrada apenas no DI central, cujo problema é a deficiência de ADH. Outro motivo que justifica a não realização do teste de privação é a presença de uma causa muito sugestiva de DI, que é a cirurgia hipofisária recente. Para esclarecer a etiologia do DI central, é necessária a realização de ressonância nuclear

FLASHCARD

Quando deve ser realizado e qual o objetivo do teste de privação hídrica?

magnética de sela túrcica. Ela pode demonstrar a perda do hipersinal da neuro-hipófise em T1. No entanto, não é achado específico, podendo ser encontrado em pacientes normais.

● **Quais são os diagnósticos que devemos fazer o diferencial? E por qual motivo?**

- *Diabetes insípido nefrogênico*: também cursa com poliúria e polidipsia, mas a urina permanece não concentrada com a administração de desmopressina.
- *Diabetes mellitus descompensada*: também pode cursar com poliúria e polidipsia. Nesse caso, está descartada, devido à glicemia de jejum normal.
- *Polidipsia primária*: caracteriza-se por poliúria hipotônica devido a elevada ingestão de água. Nesse caso, pode ser descartada devido à presença de hipernatremia e à osmolalidade plasmática maior que 300 mEq/l. Além disso, a noctúria não é comum nos casos de polidipsia primária. Ela está geralmente associada a alterações do mecanismo da sede ou a doenças psiquiátricas.

RESPOSTA DO FLASHCARD

O teste de restrição hídrica deve ser feito em casos nos quais a osmolalidade plasmática e o sódio sérico estejam dentro dos limites normais, a fim de fazer o diagnóstico diferencial entre diabetes insípido central, diabetes insipidus nefrogênico e polidipsia primária.

● **Tratamento**

Deve-se corrigir a deficiência de ADH com o uso de desmopressina, um análogo sintético. É importante destacar que, nos casos de DI nefrogênico, a desmopressina não tem boa resposta, devendo, pois, sempre que possível, corrigir a causa base. Alguns medicamentos que podem ser usados nos casos de DI nefrogênico são a hidroclorotiazida, amilorida e indometacina. Na polidipsia primária, deve-se tratar a doença de base.

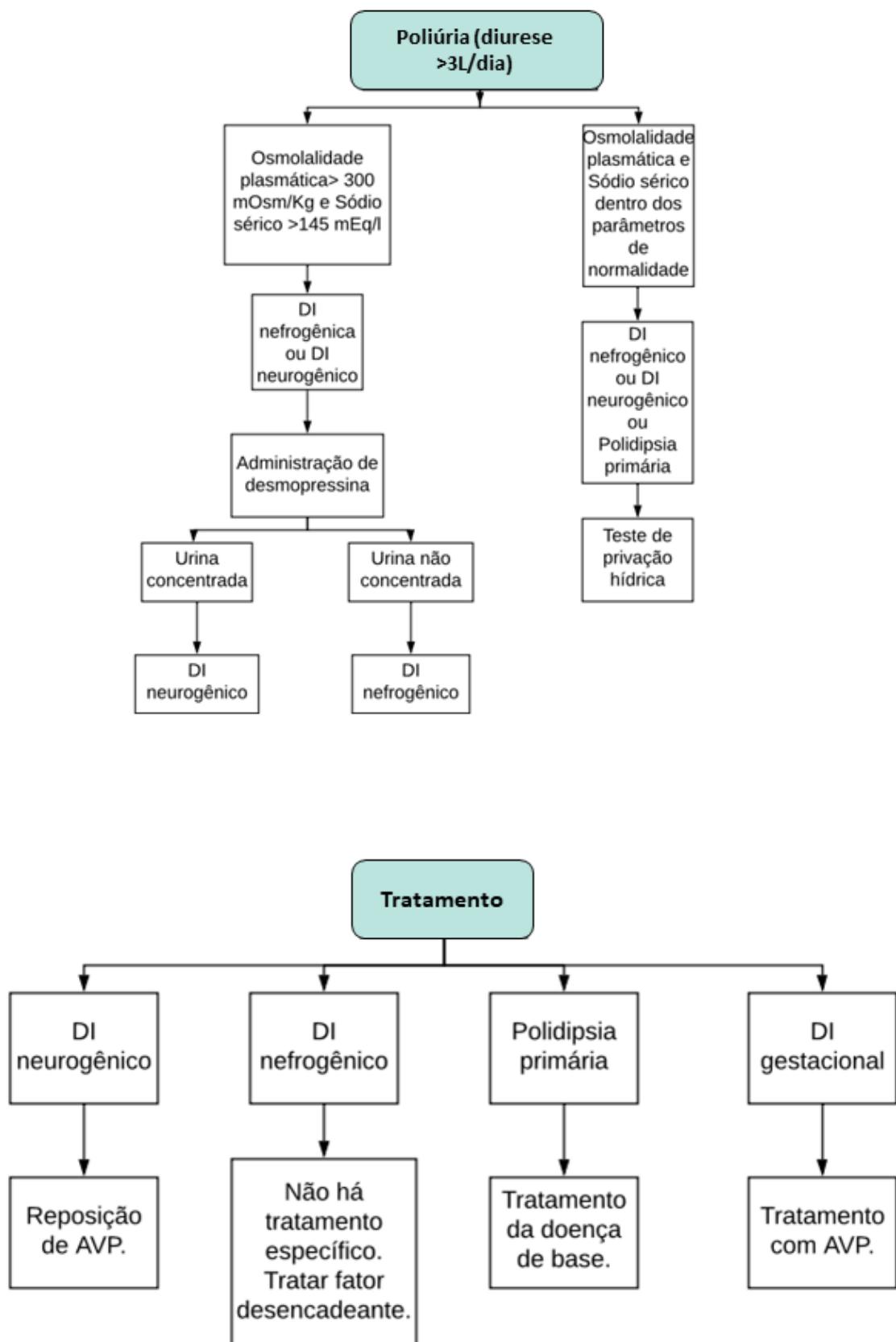
Formulações de desmopressina	
Uso parenteral	ampolas de 4 ug/ml
Solução intranasal com cânula	0,1mg/ml
Spray nasal	10 ug/jato
Comprimidos de acetato de desmopressina	0,1 e 0,2 mg

✍ **INTERAGINDO COM O LEITOR**

1. Cite duas condições que podem mascarar a ocorrência de diabetes insípido.
2. Quais são as características da diabetes insipidus central, nefrogênico, polidipsia primária e diabetes insípido da gravidez?
3. Assinale a alternativa correta:

- a) O uso da desmopressina é eficaz tanto no tratamento do DI nefrogênico quanto no tratamento do DI neurogênico.
- b) O ADH é um hormônio proteico produzido pelo hipotálamo e pela hipófise em resposta a alterações da osmolalidade plasmática e da volemia.
- c) A retirada da neuro-hipófise é, definitivamente, causa de DI.
- d) O DI central ou neurogênico é o que ocorre mais frequentemente.

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Insuficiência adrenal e hipotireoidismo, pois são condições que diminuem a depuração de água.
2. DI central: deficiência na secreção de ADH. DI nefrogênico: resistência do rim ao ADH; polidipsia primária: ingestão exagerada de água, ocorre normalmente por distúrbios psiquiátricos. DI da gravidez: aumento da degradação do ADH por enzima produzida pela placenta.
3. D.

REFERÊNCIAS

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SALES, P; HALPERN, A; CERCATO, C. **O essencial em endocrinologia**. 1.ed. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

CASO CLÍNICO 16

HIPERPROLACTINEMIAS

André Lucas Portela, Madamile Pessoa Altino, Felipe Moita Muniz, Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos e Rafael Gomes de Olivindo

ID: E.A.R, feminino, 38 anos, casada, católica, professora, natural e procedente de Sobral-CE.

Queixa principal: “ciclos menstruais anormais”.

Início da queixa: há um ano.

HDA: paciente chegou ao consultório relatando que há cerca de um ano não menstruava. O quadro teve início há 18 meses, quando observou inicialmente ciclos oligomenorreicos que evoluíram para amenorreia. Concomitantemente, notou uma descarga mamilar bilateral espontânea de aspecto leitoso.

Devido ao agravamento dos sintomas e por pressão do marido, a paciente decide procurar ajuda, pois apresentava uma redução intensa do libido, fator que impactava diretamente na relação conjugal. A paciente relatava dispareunia associada à redução da lubrificação vaginal durante o ato sexual, inviabilizando o coito. Além disso, vem notando queda de cabelo, unhas quebradiças, sonolência excessiva e um aumento de 4 kg desde o início dos sintomas. O casal tem o desejo de engravidar e a paciente mostra-se preocupada, devido a sua idade.

HPP: nega histórico de doenças graves e/ou crônicas-degenerativas, traumas e cirurgias prévias. Alega estar com o calendário de vacinação em dia e não fazer uso de nenhum medicamento cronicamente. Nega alergias medicamentosas.

HF: o pai é hipertenso e a mãe é diabética. Sem relatos de doença cardiovascular estabelecida.

Hábitos de vida: dieta equilibrada com bons hábitos. Nega etilismo, tabagismo ou drogas ilícitas. Afirma ser praticante de natação 3x/semana com duração de 1h.

Exame físico:

- Geral: regular estado geral, consciente e orientada, afebril, anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente, pele ressecada, corada.
- Antropometria: peso: 84 kg; altura: 1,65 m; IMC: 30,65 kg/m².
- Mamas: Presença de galactorreia espontânea bilateralmente, sem lesões tegumentares.

- Tireoide: tópica, fibroelástica, indolor à palpação e sem nódulos.
- Sistema cardiovascular: bulhas hipofonéticas, 2 tempos, sem sopros. Ritmo cardíaco regular. - PA: 120x70 mmHg; FC: 78 bpm
- Sistema respiratório: murmúrio vesicular presente bilateralmente, sem ruídos adventícios. Sat. O₂: 98%; FR: 18 irpm.
- Abdome: semiplano, RH+, flácido, indolor, sem massas ou visceromegalias.
- Extremidades: panturrilhas livres e sem edemas. Pulsos periféricos presentes, símiles, regulares e amplos.

Exames laboratoriais: hemograma; ACTH; ureia; creatina e função hepática dentro dos padrões da normalidade. Prolactina (PRL): 72.0 ng/ml (VR: até 15 ng/ml); FSH: 6.0 mUI/ml (VR: até 12 mUI/ml); LH: 7.0 mUI/ml (VR[fase folicular]: até 12 mUI/ml; TSH: 18.0 mUI/ml (VR: 0,4 – 4,5 mU/L); T4L: 0,4 ng/dl (VR: 0,7 – 1,8 ng/dl); B-HCG: negativo.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente com sintomas compatíveis com quadro de hipogonadismo: redução do libido, dispureunia por redução da lubrificação vaginal, além da amenorreia. Tendo como principal etiologia hiperprolactinemia sugerida pela galactorreia.

Dessa forma, deve-se pensar nas possíveis etiologias de hiperprolactinemia, seguindo os passos investigativos, é importante que nessa etapa não seja pulado nenhum passo, para não comprometer o diagnóstico. No presente caso, analisando o laboratório, notamos níveis elevados de prolactina e um hipotireoidismo clínico (TSH extremamente elevado com T4 Livre reduzido), associado aos sintomas referidos na anamnese, como: queda de cabelo, unhas quebradiças, pele ressecada, aumento de peso e sonolência, sendo indicado a correção dos níveis de TSH.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- *Diagnóstico sindrômico:* hiperprolactinemia.
- *Diagnósticos diferenciais:* gravidez; prolactinoma; hipotireoidismo primário como causa da hiperprolactinemia; hiperprolactinemia secundária a medicamento;

- macroprolactinemia positiva; insuficiência renal e hepática; pacientes com hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária (“pseudoprolactinomas”).
- *Diagnóstico etiológico?* Hiperprolactinemia decorrente de hipotireoidismo clínico.
 - *Qual o próximo passo para confirmação diagnóstica?*
 - Confirmar a hiperprolactinemia e do hipotireoidismo, repetindo a dosagem sérica de PRL, TSH e T4 livre. Todavia, convém mencionar que o estresse da punção venosa pode gerar discretas elevações da PRL, desse modo, é importante que, durante o exame, a paciente esteja relaxada, buscando evitar, também, qualquer estímulo na área mamária, pois isso poderia acarretar elevação da PRL.
 - *Qual o próximo passo terapêutico:* confirmada a Hiperprolactinemia por hipotireoidismo clínico, é importante estabelecer o tratamento específico para essa causa secundária, buscando corrigir os níveis de TSH com consequente melhora da hiperprolactinemia.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

● **Definições necessárias para tal abordagem**

Definição de hiperprolactinemia:

A hiperprolactinemia se caracteriza por níveis séricos elevados de prolactina (PRL), hormônio cuja principal função é estimular a lactação. É definida pelos valores de PRL maiores que os valores de referência para o laboratório, em geral: > 15 ng/ml em mulheres e > 10 ng/ml em homens. Trata-se da alteração endócrina mais comum do eixo hipotalâmico-hipofisário, predominando no sexo feminino. A hiperprolactinemia não é uma doença, mas sim uma anormalidade laboratorial que pode resultar de causas fisiológicas, farmacológicas e patológicas. Entre estas últimas, **a principal etiologia são os adenomas hipofisários secretores de PRL (prolactinomas)**, cuja prevalência estimada situa-se entre 6 e 10 por 100.000 a aproximadamente 50 por 100.000.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Manejo diagnóstico da hiperprolactinemia:

Uma vez confirmada a hiperprolactinemia, sua etiologia deve-se ser investigada seguindo os seguintes passos:

1. **Confirmar a hiperprolactinemia** pela repetição da dosagem desse hormônio
2. **Excluir possíveis causas fisiológicas:** gestação, lactação, atividade física, estresse, manipulação dos mamilos, coito.
3. **Excluir causa medicamentosa:**

MEDICAMENTOS QUE CURSAM COM HIPERPROLACTINEMIA				
GRUPO DE MEDICAMENTOS	QUE NÃO PRODUZEM HIPERPROLACTINEMIA SIGNIFICATIVA	QUE PRODUZEM HIPERPROLACTINEMIA EM MENOS DE 25% DOS PACIENTES	QUE PRODUZEM HIPERPROLACTINEMIA ENTRE 25 E 50% DOS PACIENTES	QUE PRODUZEM HIPERPROLACTINEMIA EM MAIS DE 50% DOS PACIENTES
Antipsicóticos típicos		Loxapina Pimozida		Butirofenonas Fenotianinas Tioxantenos
Antipsicóticos atípicos	Aripiprazol Clozapina Ziprasidona	Olanzapina Quetiapina		Amissulprida Risperidona Paliperidona Sultoperida Sulpirida Tiaprida
Antidepressivos tricíclicos	Nortriptilina	Amitriptilina Amoxapina Clomipramina Desipramina Doxepina Imipramina Maprotilina Trimipramina		Clomipramina
Inibidores da monoamina oxidase				Clorgilina Pargilina
Antieméticos				Alizaprida Domperidona Metoclopramida Metopimazina Bromoprida
Anti-hipertensivos		Metildopá Reserpina	Verapamil	

Tabela 16.1 - Medicamentos que cursam com hiperprolactinemia. Fonte: adaptada de Lúcio Vilar 2020.

- Excluir outras causas secundárias:** hipotireoidismo (pois o fator liberador do hormônio tireotrófico estimula a produção de prolactina, o que explica a necessidade da avaliação dos níveis de TSH), insuficiência renal ou hepática.
- Excluir macroprolactinemia:** nos pacientes assintomáticos com níveis elevados de prolactina, mas geralmente inferiores a 100 ng/ml, deve-se descartar a presença de macroprolactinemia.
- Solicitar exame de imagem da hipófise:** apenas após a confirmação de hiperprolactinemia verdadeira e excluídas causas secundárias ou a presença de macroprolactinemia.
- Na presença de macroadenoma hipofisário (adenoma > 1 cm):** deve-se testar outros eixos hormonais e a campimetria visual, caso o tumor esteja próximo ao quiasma.

Diagnósticos diferenciais

A fim de organizar o raciocínio da etiologia do quadro, bem como para escolha adequada do tratamento, as possíveis causas de hiperprolactinemia devem ser pensadas.

• **Gravidez**

A mais importante das causas fisiológicas de hiperprolactinemia é a gravidez, na qual a PRL se eleva em cerca de 10 vezes. Frente a qualquer quadro de amenorreia, deve ser a primeira hipótese diagnóstica, sendo obrigatória a solicitação de um Beta-hCG.

• **Causas farmacológicas**

O uso de substâncias que elevam a PRL sérica representa a causa mais frequente de hiperprolactinemia não fisiológica. Os antipsicóticos convencionais e os antidepressivos são os medicamentos que mais frequentemente provocam hiperprolactinemia. A propensão dos agentes antipsicóticos para causar hiperprolactinemia está relacionada com a sua potência em antagonizar receptores D2 na hipófise anterior. A maior afinidade por esses receptores ocorre com a risperidona, um antipsicótico atípico (APA); 50 a 100% dos pacientes tratados com esse fármaco desenvolvem hiperprolactinemia.

• **Hipotireoidismo**

Hiperprolactinemia é encontrada em até 40% dos pacientes com hipotireoidismo primário franco e em até 22% daqueles com hipotireoidismo subclínico (TSH elevado, com T3 e T4 normais). Nessa condição, ela resultaria, sobretudo, do aumento do TRH (que estimula a síntese de PRL), bem como da diminuição da sensibilidade do lactotrofo ao efeito supressor da dopamina e da queda de T3 e T4 circulantes.

• **Prolactinoma**

A principal causa de hiperprolactinemia patológica são os prolactinomas (tumores produtores de prolactina), que representam o adenoma hipofisário funcionante mais comum (cerca de 40% dos casos). Podem ser classificados de acordo com o volume tumoral em microprolactinomas (tumores menores que 1 cm) e macroprolactinomas (tumores maiores que 1 cm). Nas mulheres, a grande maioria apresenta-se na forma de macroprolactinomas e nos homens como macroprolactinomas, sendo a galactorreia nos homens quase que patognomônico de prolactinomas.

• **Macroprolactinemia**

A macroprolactina é uma molécula de PRL ligada a uma imunoglobulina (geralmente IgG). Esta ligação faz com que a prolactina perca/diminua sua atividade biológica. A molécula de macroprolactina não é filtrada pelos rins, devido ao seu grande tamanho molecular, de modo que ela passa a se acumular no sangue, gerando dosagens séricas de PRL aumentadas. Macroprolactinemia é geralmente suspeita quando o paciente com hiperprolactinemia se apresenta sem

os sintomas típicos. Para o diagnóstico de macroprolactinemia, faz-se o teste da precipitação com polietilenoglicol. Não necessita de realização de exame de imagem e não é recomendado tratamento com agonista dopaminérgico.

Tratamento clínico

Na hiperprolactinemia secundária, deve-se tratar a causa base do distúrbio. Nos casos de hiperprolactinemia sintomática induzida por medicamento, deve-se tentar suspender ou substitui-lo. Se não for possível a interrupção ou substituição do medicamento, deve-se solicitar exame de imagem para excluir presença de tumor hipofisário. Reposição de estrogênio e testosterona podem ser uma alternativa nesses casos, a fim de amenizar os sintomas causados pelo hipogonadismo. Para os prolactinomas, os agonistas dopaminérgicos (AD) são o tratamento de primeira linha, sendo os mais utilizados a cabergolina e bromocriptina. Os ADs agem nos receptores D2 hipofisários inibindo a síntese de prolactina. A diferença entre os dois agonistas está na cabergolina ter meia-vida mais longa e poder ser administrada semanalmente, ter menos efeitos colaterais e ser mais eficaz na redução dos níveis de PRL e no volume tumoral, sendo, portanto, a primeira escolha.

O objetivo primário do tratamento de pacientes com hiperprolactinemia é restaurar a função gonadal e sexual por meio da normalização da prolactina. Porém, no caso dos macroprolactinomas, além do controle hormonal, a redução e o controle tumoral são fundamentais. Sendo assim, todos os pacientes com macroadenoma necessitarão de tratamento. Nos demais casos, terão indicação apenas os indivíduos com sintomatologia decorrente da hiperprolactinemia, tais como: infertilidade, galactorreia relevante, alterações no desenvolvimento puberal ou hipogonadismo de longa data. **A não introdução do agonista dopaminérgico pode ser uma opção para os pacientes com microprolactinoma ou hiperprolactinemia idiopática que são assintomáticos, ou, ainda, para as mulheres com menstruação regular, com galactorreia leve e prole constituída, e para as mulheres menopausadas e apenas com galactorreia leve.** No entanto, esses pacientes devem ser seguidos com mensurações frequentes de prolactina, a cada 3 a 6 meses, a fim de se detectar precocemente o aumento de algum tumor preexistente. A cabergolina deve ser o tratamento inicial tanto para a causa idiopática como tumoral, ficando a **bromocriptina reservada para as mulheres com títulos elevados de PRL e com desejo de engravidar, ou na indisponibilidade do primeiro.**

FLASHCARD
O que é o efeito gancho?

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS			
Fármaco	Apresentação	Posologia	Efeitos Adversos

Bromocriptina (Parlodel)	Comp: 2.5 e 5 mg VO ou Vaginal	Dose inicial: 2.5 mg Dose Usual: 2.5 mg 2x ao dia Dose máxima: 15 mg ao dia	Tontura, hipotensão postural, náuseas e vômitos.
Cabergolina (Dostinex)	Comp: 0.5 mg VO	Dose inicial: 0.25 mg 2x na semana Dose Usual: 0.5 – 1.0 mg 2x na semana Dose máxima: 2 mg por semana	Náusea (29%), cefaleia (26%), tontura (17%) e fadiga (6%)

Tabela 16.2 - Agonistas dopaminérgicos

Fonte: Adaptada de Lúcio Vilar, 2020.

● Tratamento cirúrgico

A cirurgia, preferencialmente transesfenoidal, é reservada para os casos de intolerância ou resistência aos ADs e persistência de tumor compressivo, apesar das doses máximas de AD, bem como sinais graves de compressão ou apoplexia do macroadenoma. Pode ser uma alternativa nos pacientes dependentes de antipsicótico, uma vez que o uso de AD pode precipitar crise psicótica.

A radioterapia é indicada para os casos de macroprolactinomas não responsivos aos ADs e cirurgia ou nos casos em que estes estão contraindicados.

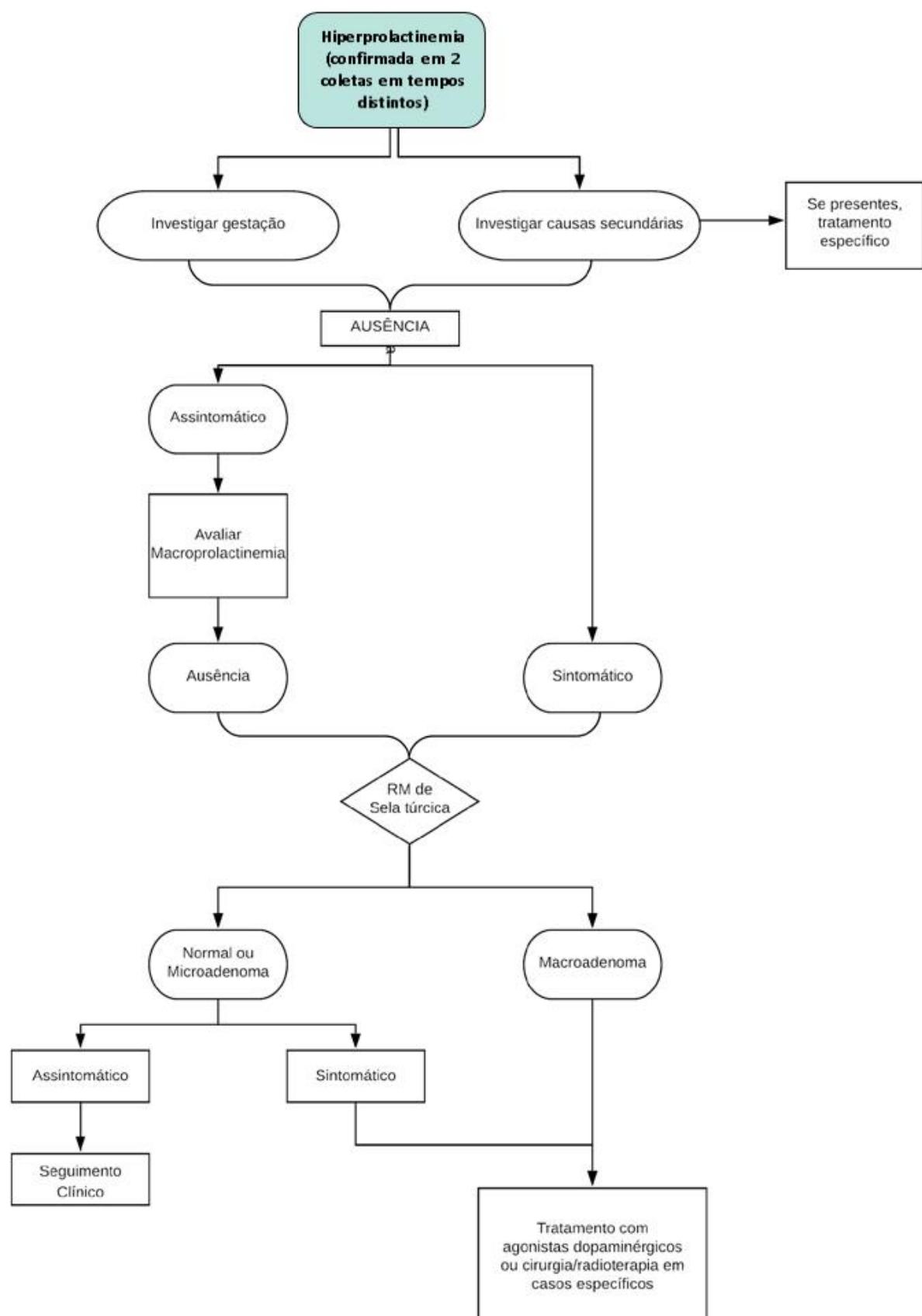
RESPOSTA DO FLASHCARD

Se caracteriza pela presença de níveis falsamente baixos de prolactina quando se empregam imunoensaios contendo dois sítios, sejam eles imunorradiométricos (IRMA), por quimioluminescência ou enzimaimunoensaios. Na presença de níveis muito elevados de prolactina, após a ligação da prolactina ao anticorpo de captura, o excesso de prolactina impede a ligação do segundo anticorpo, o sinalizador, não havendo a formação dos referidos “complexos sanduíches”.

✍ INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Quais seriam os sintomas clínicos hormonais, caso essa patologia ocorra em um homem?
2. O que são os pseudoprolactinomas?

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Sintomas de hipogonadismo hipogonadotrófico: infertilidade, disfunção erétil, redução do volume ejaculatório, redução da massa muscular, redução da pilificação, redução da densidade mineral óssea, ginecomastia e galactorreia (<15%).
2. São tumores que comprometem a haste hipotálamo-hipofisária (p. ex., adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes e craniofaringiomas). Tais tumores são chamados de pseudoprolactinomas, já que não são secretores de PRL, mas interferem no aporte de dopamina do hipotálamo para a hipófise, comprometendo a inibição tônica da secreção da PRL.

REFERÊNCIAS

SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2015.

VILAR, Lúcio (ed.). Endocrinologia Clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

SEÇÃO VI

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS DO EIXO REPRODUTIVO

CASOS CLÍNICOS

17. AMENORREIA

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-17

CASO CLÍNICO 17

AMENORREIA

André Lucas Portela, Naíse Lima Mourão Soares, Erislan Rodrigues dos Santos, Lúcio Soares e Silva Neto e Gefferson Dias Teixeira

#ID: M. F. C., feminino, estudante, 18 anos, parda, solteira, natural e procedente de Sobral-CE.

Queixa principal: “nunca menstruou”.

Início da queixa: há um ano.

HDA: paciente buscou atendimento médico com queixa de amenorreia, motivada por sua mãe, a qual notou que a filha já havia ultrapassado o tempo normal para a menarca. Refere ausência de cólicas abdominais mensais. Além disso, negou uso de qualquer método anticoncepcional. Diante disso, o clínico solicitou alguns testes laboratoriais para investigação do caso, além de encaminhá-la para um especialista. Com isso, duas semanas após, a paciente retorna para consulta, já com o resultado dos exames solicitados no primeiro momento. O médico então observou alterações na dosagem de testosterona, a qual estava em níveis masculinos. Prosseguindo com a investigação, foi observado na ecografia ausência de útero e colo uterino.

HPP: nega histórico de doenças graves e/ou crônicas, traumas e cirurgias. Alega estar com o calendário de vacinação em dia e não fazer uso de nenhum medicamento cronicamente.

HF: o pai é hipertenso e a mãe é diabética.

Hábitos de vida: refere dieta equilibrada. Nega etilismo, tabagismo ou drogadição. Afirma ser praticante de atividades físicas.

Exame físico:

- Geral: bom estado, lúcida, afebril, anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente, hidratada, corada.
- Antropometria: peso: 61 kg; altura: 1,64 m; IMC: 22,6 kg/m².
- Mamas: presença de broto mamário bilateralmente em estágio M2 de Tanner.
- Exame ginecológico:
- Genitália externa, incluindo grandes e pequenos lábios, região clitoridiana e períneo sem alterações.
- Apresentava membrana himenal íntegra, não sendo, pois, realizado toque vaginal.

- Foi percebido, ainda, a ausência de pelos pubianos e axilares.

Exames laboratoriais: hemograma, lipidograma, TSH e T4 livre dentro dos padrões de normalidade. Prolactina: 13 ng/ml (VR: até 15 ng/ml); FSH: 8.2 mUI/ml; LH: 16.3 mUI/ml; B-HCG: negativo; testosterona: 540 ng/ml; estradiol: 47.1 ng/ml; progesterona: 1.7 ng/ml.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente de 18 anos, sem comorbidades prévias, busca atendimento com queixa de até o momento nunca ter menstruado. No presente caso, apresenta caracteres sexuais secundários, com seios rudimentares, genitália externa presente e ausência de pelos pubianos e axilares. Ademais, demonstrou níveis bastante elevados de testosterona, além de, na ecografia, não se ter identificado útero e colo uterino.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- **Diagnóstico sindrômico:** amenorreia
- **Diagnósticos diferenciais:** gestação; síndrome de Morris; hímen imperfurado; síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser; síndrome de Turner; hipoplasia hipofisária; hipotireoidismo; síndrome de Kallmann; amenorreia hipotalâmica.
- **Diagnóstico etiológico:** síndrome de Morris.
- **Qual o próximo passo para confirmação diagnóstica?**
 - Confirmar os níveis de testosterona por uma segunda dosagem;
 - Realizar o exame SDHEA (sulfato de dehidroepiandrosterona);
 - Realizar estudo cromossômico.
- Qual o próximo passo terapêutico: confirmada a síndrome de Morris, é importante se fazer exame de imagem da **região pélvica-abdominal em busca de massa testicular**, pois é importante ressaltar que, se não forem removidos, **existem grandes chances de malignidade**.

● **Definições necessárias para tal abordagem**

• **Definição de amenorreia**

A amenorreia é a ausência ou interrupção da menstruação e pode ser manifestação de várias doenças, endócrinas ou não endócrinas, classificando-se como primária ou secundária. É importante lembrar que a principal causa de amenorreia secundária é a gravidez, a qual deve sempre ser descartada antes de submeter a paciente a exames desnecessários, sendo que, durante a lactação e após a menopausa, a amenorreia também é normal.

• **Amenorreia primária x amenorreia secundária**

Amenorreia primária consiste na ausência de menstruação, sem nenhum quadro ou evidência de fluxo menstrual prévio, em pacientes de 14 anos **sem o aparecimento de caracteres sexuais secundários**, ou em pacientes a partir de 16 anos, **mesmo com a presença de sinais de desenvolvimento puberal**. Já a amenorreia secundária consiste na ausência de menstruação por um período equivalente **a três ciclos menstruais prévios ou, caso esses sejam regulares, por um período total de seis meses**, nos casos em que a paciente relata um ciclo mais irregular.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Manejo diagnóstico da amenorreia primária

Pode-se dizer que os três principais “marcadores” da conduta investigativa são:

1. **Presença ou ausência de desenvolvimento mamário:** marcador da ação estrogênica, portanto, de função ovariana em algum momento (o primeiro sinal de desenvolvimento puberal é a formação mamária. Além disso, quando se fala em desenvolvimento mamário é importante lembrar da classificação de Tanner, que normalmente ocorrerá entre m3-m4).
2. **Presença ou ausência de útero**, determinada por meio de exame clínico, de ultrassom ou de ressonância magnética em casos mais complexos.
3. **Nível sérico de FSH**, interpretado como segue:
 - Elevado, indica insuficiência ovariana.
 - Normal e com útero ausente, indica malformação mulleriana ou síndrome de insensibilidade androgênica (neste caso, o nível de testosterona é normal para o sexo masculino, no entanto, elevado para uma mulher).
 - Baixo ou normal e com útero presente, considerar todas as causas de amenorreia com eugonadismo (hímen imperfurado, hipotireoidismos, doença de Cushing, doença adrenal, dentre outras) e as causas de hipogonadismo

hipogonadotrófico, (ex: síndrome de Kallman, tumores, traumas, adenomas hipofisários).

Manejo diagnóstico da amenorreia secundária

Para toda mulher com características sexuais secundárias e amenorreia secundária, deve-se primeiro excluir **a possibilidade de gravidez**. É fundamental que a HDA contenha **a idade da menarca e sexarca**, os métodos anticoncepcionais já usados além da data da última menstruação. Além disso, **os relatos de aborto e curetagens**, assim como cirurgias ginecológicas, **devem lembrar a possibilidade de alterações anatômicas no trato reprodutivo**.

Quando for realizada toda essa investigação inicial, descartando gestação, e afastada outras desordens endócrinas, **deve-se realizar o teste da progesterona**, o qual é administrada à paciente **por 7 a 10 dias**, simulando **a segunda fase do ciclo menstrual**, aguardando um possível sangramento endometrial, caso este for positivo, com níveis de TSH e prolactina normais, deve-se suspeitar de **uma anovulação crônica**, contudo, se o teste for negativo, **deve-se realizar o teste com estrogênio e progesterona**. Caso este **seja positivo, com níveis normais de FSH e LH**, deve-se pensar em insuficiência ovariana, mas se FSH e LH estiverem baixos, **deve-se pesquisar alguma anormalidade hipotálamo-hipofisária**, porém, se o teste for negativo, ou seja, não houver sangramento, deve-se pensar em alterações no trato reprodutivo.

Diagnósticos diferenciais

A fim de organizar o raciocínio da etiologia do quadro, bem como para pensar quanto ao tratamento, as causas de amenorreia são agrupadas em quatro compartimentos, cada um referente a um grupo de estruturas comuns envolvidas no ciclo menstrual.

Compartimento 1 (útero e vagina)

- **Hímen imperfurado**: consiste em uma causa de amenorreia primária, de modo que essa alteração estrutural bloqueia a saída do fluxo menstrual. Esse caso naturalmente só pode ocorrer antes da menarca, de modo que a paciente portadora dessa alteração não possui tal evento. **Porém, ela apresenta fluxo menstrual, sendo que esse somente não é liberado**, de modo que mulheres **nesse quadro apresentam dor pélvica mensal e cíclica**, que corresponde à menstruação, a qual não será liberada. A esse quadro, dá-se o nome de **criptomenorreia**. É importante ressaltar que essas pacientes apresentam cariótipo 46, XX, caracteres sexuais secundários femininos, bem como função ovariana normal.
- - **Síndrome de Rokitansky**: também é conhecida por **agenesia mulleriana**, na qual a paciente apresenta uma anomalia congênita na qual ela nasce **sem útero, colo uterino, tubas uterinas e terço superior da vagina**. Ocorre no período embrionário, **no qual os ductos mullerianos** (que dão origem ao terço superior da vagina, ao colo e corpo uterinos e às tubas uterinas) sofrem um processo de

agenesia, a qual pode ser total ou parcial. Apesar disso, a paciente apresenta ovários, de modo que, em tais pessoas, os caracteres sexuais femininos secundários estão presentes. Logo, conclui-se que a ausência de menstruação não decorre da falta de estímulo hormonal, **mas sim pela ausência da estrutura funcional responsável pelo sangramento (útero).**

- Síndrome de Morris: consiste em uma causa de amenorreia primária, na **qual a paciente tem cariótipo 46, XY**. Em pacientes com a síndrome de Morris, ocorre um fenômeno chamado **insensibilidade androgênica**, no qual o corpo do feto **apresenta ausência completa de resposta aos hormônios masculinizantes** produzidos durante o desenvolvimento intrauterino, em decorrência **de mutações nos genes dos receptores de androgênios**, levando a um quadro de impedimento da **ligação normal dos hormônios virilizantes**. Nesse caso, a testosterona não gera o seu efeito de converter a genitália primitiva para **pênis e escroto**, resultando no aparecimento de uma vulva externamente. Associado a isso, como a paciente não tem um estímulo para a produção dos órgãos genitais femininos, a cavidade perineal não contém útero, ovários e os dois terços superiores da vagina. Sendo assim, esse quadro nos ajuda a inferir que, nesse caso, a paciente **não apresenta caracteres sexuais secundários (algumas podem apresentar mamas pela alta conversão dos andrógenos em estrogênio)**, possuindo testículos, os quais geralmente se encontram **aprisionados na região inguinal**.

Compartimento 2 (ovários)

- Síndrome de Turner: a síndrome de Turner consiste em uma anomalia genética na qual a paciente possui cariótipo do tipo 45, X0. Diante da falta de um cromossomo X, essa síndrome traz consigo **anomalias congênitas que resultam em disgenesia gonadal ou falência ovariana prematura**, sendo uma causa de **amenorreia primária**. Junto a esse quadro, existe a apresentação de defeitos somáticos, como baixa estatura, pescoço alado, linha capilar baixa, **tórax em forma de escudo e malformações cardíacas**.
- Síndrome de Savage: também conhecida como síndrome do ovário resistente, é um caso mais raro de amenorreia primária, na qual os ovários possuem mutações quanto aos receptores de gonadotrofinas (FSH ou LH). Desse modo, essa insensibilidade ovariana não permite que haja o devido estímulo para ocorrer a produção dos hormônios esteroides femininos, impedindo assim, o funcionamento do ciclo menstrual.
- Síndrome dos ovários policísticos (SOP): consiste em uma causa de amenorreia primária, bem como a causa mais comum de anovulação crônica com estrogênio presente. Desse modo, não ocorre a formação do corpo lúteo, nem a produção de progesterona, de modo que o útero permanece sob o estímulo do estrogênio, gerando um **quadro de sangramento anormal**, com ciclos muito espaçados, podendo chegar a mais de seis meses sem a presença de menstruação (daí, serem

caracterizados como uma das causas de amenorreia secundária). Em alguns casos, a ausência de **sangramento endometrial pode ser decorrente também da presença elevada de andrógenos nessas pacientes**, uma vez que esses hormônios possuem a capacidade de atrofiar o endométrio.

- **Insuficiência ovariana precoce:** geralmente consiste em uma causa de amenorreia secundária, referindo-se a um processo no qual a ação ovariana seja pequena ou simplesmente não ocorra, **aliado à alta dosagem sérica de gonadotrofinas**, dada a ausência de feedback negativo dos hormônios femininos. Apesar desse envolvimento central, ressalta-se que esse quadro resulta de um acometimento primariamente ovariano, não acometendo de forma patológica a hipófise ou o hipotálamo. A definição desse distúrbio consiste na perda de ovócitos antes dos 40 anos. Esse quadro pode ter diversas origens, como cromossomopatias (como mosaicismos do 45, X0), radioterapia, quimioterapia, cirurgias pélvicas prévias e tabagismo.

Compartimento 3 (hipófise)

- **Hipoplasia hipofisária:** consiste em uma anomalia congênita, de modo a ser uma causa de amenorreia primária. Em cenários desse tipo, pode não ocorrer a produção de FSH e LH, ou pode haver uma produção extremamente baixa desses hormônios, assim como dos demais hormônios hipofisários, o que leva a um quadro clínico com apresentações mais diversas, relacionadas aos respectivos déficits hormonais.
- **Hipotireoidismo:** consiste em uma das causas de amenorreia secundária, decorrente de baixa ação da tireoide, hiperprolactinemia, tumores hipofisários e infecções que lesam o compartimento III, gerando déficits quanto aos hormônios gonadotróficos. O mecanismo pelo qual isso ocorre advém do fato que a redução dos níveis séricos de hormônios tireoidianos leva a um aumento compensatório do TRH (hormônio hipotalâmico que estimula a adeno-hipófise a produzir o seu hormônio estimulador), o que leva a um aumento do TSH, que estimula os tireotrofos hipofisários, além de se ligar aos lactotrofos da hipófise, aumentando a **secreção de prolactina**. Essa alta de prolactina gera um **aumento da dopamina central**, que consiste no principal inibidor da secreção de prolactina (mecanismo de feedback negativo). Esse aumento de dopamina repercutirá no hipotálamo, alterando a **secreção de GnRH**, rompendo com a produção normal e cíclica das gonadotrofinas, de modo a impedir a ovulação.

FLASHCARD

Qual outra má formação está associada à Síndrome de Rokitansky?

Compartimento 4 (hipotálamo)

- **Síndrome de Kallmann:** consiste em uma anomalia congênita, que caracteriza **amenorreia primária**. Nele, ocorre a incapacidade de migração do GnRH,

cursando com **anosmia** (incapacidade de reconhecer odores), caracterizando-se como uma síndrome genética **relacionada ao bulbo olfatório**, resultante de um distúrbio hereditário ligado ao cromossomo X, dominante ou recessivo. Nesse caso, há uma mutação no gene *KAL1*, o qual codifica proteínas de adesão essenciais para a migração normal do GnRH e dos neurônios olfatórios. Logo, essas pacientes apresentam um complemento normal de neurônios de GnRH, mas dada à incapacidade desse em migrar, a sua ação na adeno-hipófise não ocorre, gerando uma grande redução na produção de estrogênio, devido à falta de estímulo à produção de gonadotrofinas, impedindo o desenvolvimento de mamas e do aparecimento do ciclo menstrual.

- **Amenorreia hipotalâmica:** ocorrem alterações funcionais do hipotálamo, outrora saudável, de modo que surja um distúrbio capaz de desregular a produção do GnRH, o que causará a alteração no ciclo menstrual, levando à amenorreia. Pode ser oriunda de três categorias: **transtornos alimentares, excesso de exercícios e estresse.** No caso de transtornos alimentares, a restrição calórica grave é a responsável pelo quadro de amenorreia, bem como o estresse ao sistema nervoso central causado pela perda de peso, indução de vômito, uso excessivo de laxativos e exercícios compulsivos. No caso da anorexia, ocorre grave disfunção hipotalâmica, influenciando em outros eixos hormonais. Já os quadros induzidos por exercícios são característicos de mulheres em condições de baixa porcentagem de gordura corporal, como bailarinas e atletas, sendo também atrelado à falta de balanço energético nutricional positivo.

Tratamento

Amenorreia é um diagnóstico sindrômico, ou seja, reflete um sintoma de diversas doenças ou afecções. O tratamento está vinculado à sua etiologia, bem como às expectativas da paciente, em especial, reprodutivas e sexuais. Não existe tratamento que permita corrigir a insensibilidade do organismo ao androgênio, mas existem cirurgias e hormônios para feminilizar o organismo. Os tratamentos médicos incluem a terapia com estrogênio para provocar o desenvolvimento completo dos caracteres femininos e ajudar a evitar a osteoporose anos mais tarde. Também é recomendado psicoterapia e grupos de apoio para melhorar o bem-estar do paciente.

É importante ressaltar que, nos casos de **síndrome de Morris**, deve-se proceder com a busca e remoção dos testículos, uma vez que a exposição desses a temperaturas maiores do que deveria aumenta a probabilidade de lesões em seu material genético, gerando quadros propícios para cânceres testiculares.

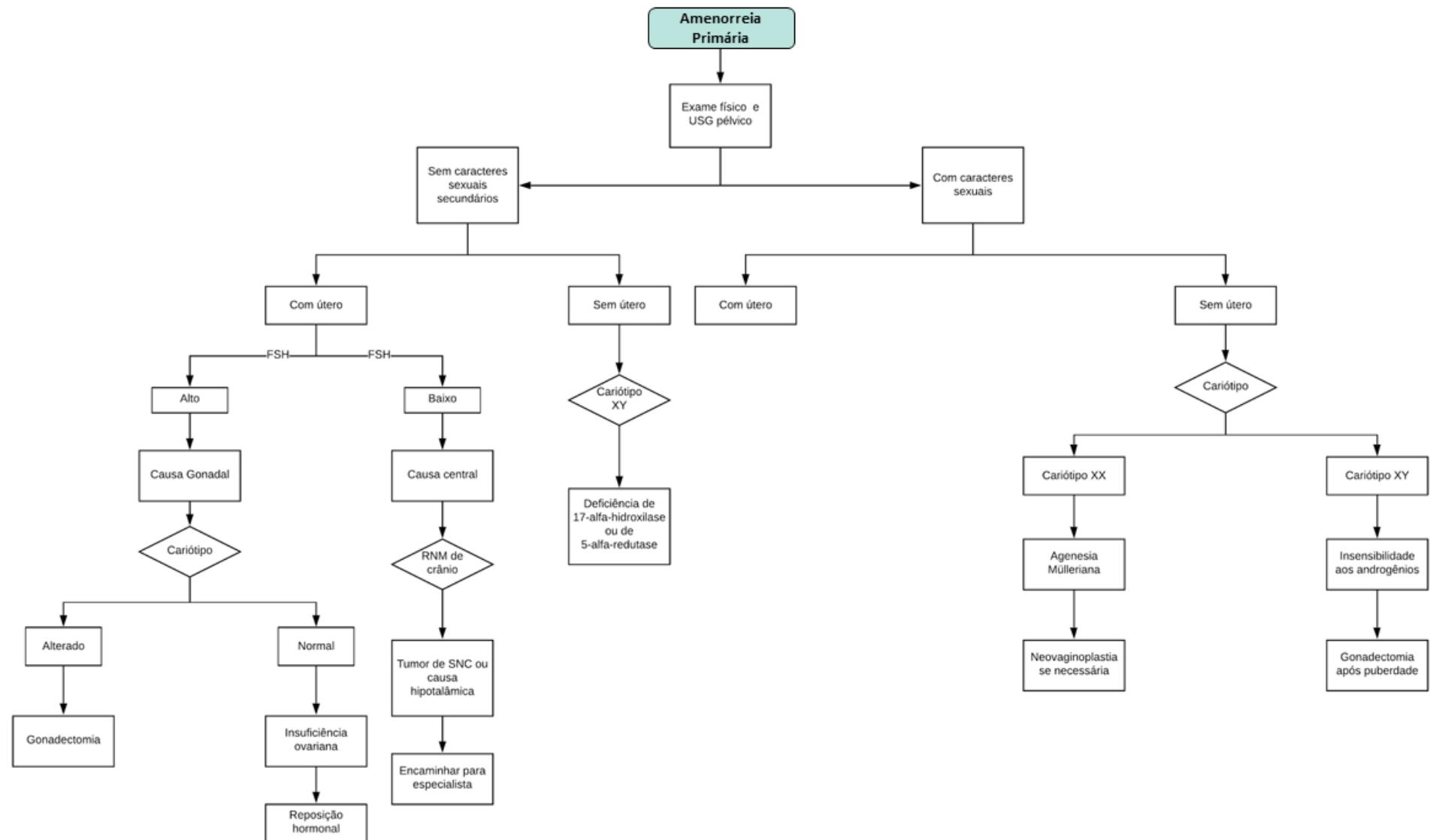
RESPOSTA DO FLASHCARD

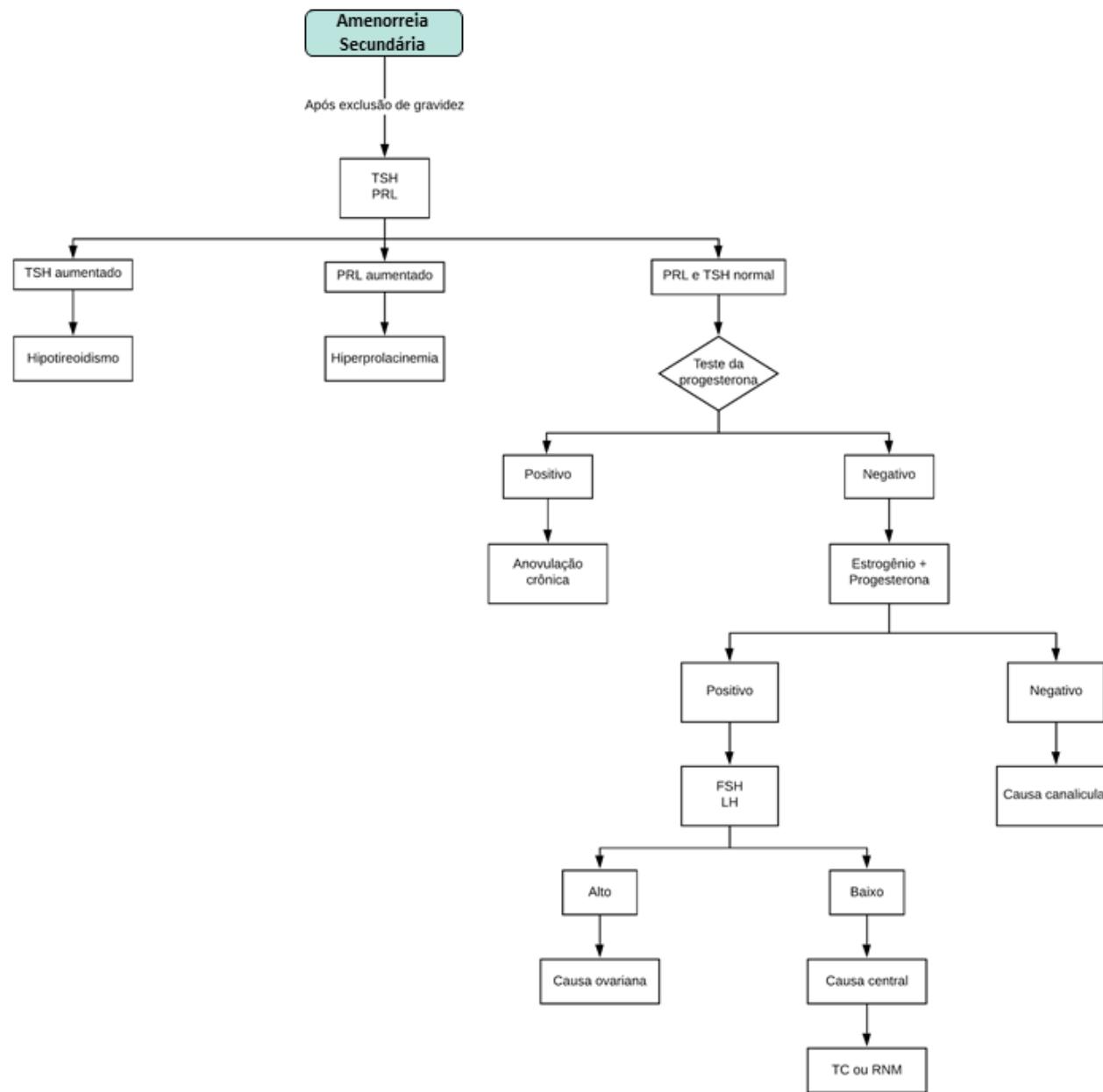
Síndrome de Rokitansky é associada à malformação renal, haja vista que os ductos de Müller estão associados também à formação dos rins. Logo, esta deve ser investigada nos casos de pacientes com essa condição.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Como funciona o teste do estrogênio-progesterona?
2. Qual o principal diagnóstico diferencial da amenorreia secundária?
3. Quanto às amenorreias, assinale a alternativa correta:
 - a) A síndrome de Turner apresenta amenorreia primária com hipogonadismo hipogonadotrófico e raras malformações somáticas e genitais.
 - b) A síndrome de Kallmann constitui-se na causa mais comum de amenorreia de causa ovariana.
 - c) A amenorreia secundária de cinco a seis meses é frequente após aborto anembriônado completo.
 - d) A amenorreia primária é definida como ausência de menstruação aos 16 anos, na presença de características sexuais secundárias normais, e aos 14 anos, quando não há desenvolvimento das características sexuais.
 - e) A utilização do DIU T de cobre frequentemente leva a mulher à amenorreia secundária com duração variável.

FLUXOGRAMAS





GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. O teste da progesterona, o qual é administrado à paciente por 7 a 10 dias, simulando a segunda fase do ciclo menstrual, aguardando um possível sangramento endometrial, caso este for positivo, com níveis de TSH e prolactina normal, deve-se suspeitar de uma anovulação crônica. Contudo, se o teste for negativo, deve-se realizar o teste com estrogênio e progesterona; caso este seja positivo, com níveis normais de FSH e LH, deve-se pensar em insuficiência ovariana, mas se FSH e LH estiverem baixos, deve-se pesquisar alguma anormalidade hipotálamo-hipofisária. Porém, se o teste for negativo, ou seja, não houver sangramento, deve-se pensar em alterações no trato reprodutivo.
2. Gestação.
3. D.

REFERÊNCIAS

SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2015.

VILAR, Lúcio (ed.). Endocrinologia Clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SEÇÃO VII

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS ENDOCRINOPEDIÁTRICAS

CASOS CLÍNICOS

18. CRESCIMENTO NORMAL E INVESTIGAÇÃO DE BAIXA ESTATURA

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-18

19. PUBERDADE PRECOCE

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-19

20. ATRASO PUBERAL

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-20

CASO CLÍNICO 18

CRESCIMENTO NORMAL E INVESTIGAÇÃO DE BAIXA ESTATURA

Lúcio Soares e Silva Neto, Roberto Eudes Pontes Costa Filho, Anna Luísa Ramalho Johannesson, Alanna Maria de Castro Costa, André Lucas Portela e Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

ID: S. R. S. S., 3 anos e 5 meses, masculino, pardo, natural e residente de Camocim-CE, procedendo do Estratégia Saúde da Família (ESF) Raimundo Reginaldo de Almeida. A mãe foi a fonte da história, R. M. R.

Queixa principal: “meu filho não cresce” há um ano.

HDA: a mãe do paciente refere que, há cerca de um ano, vem observando que seu penúltimo filho não cresceu, permanecendo com os 84 cm mensurados pela médica do PSF em Camocim-CE, há 10 meses, quando necessitou de atendimento devido a uma “gripe”. A percepção veio por causa de uma nova necessidade de visita à Unidade Básica de Atendimento, dessa vez, devido a uma gastroenterite, situação na qual a médica verificou não ter tido aumento no comprimento da criança. Além disso, a genitora relata que sua prole adoece com muita frequência, tendo episódios de infecção das vias aéreas superiores pelo menos 2 vezes por mês, os quais, na maioria das vezes, não há necessidade de intervenção médica pela menor gravidade dos sintomas e pela falta de tempo de levar o menino ao atendimento. Alega, também, que a criança, nos últimos meses, não tem mais brincado com os irmãos, passando a maior parte do dia assistindo televisão, e que ele está “mais gordinho”, principalmente, na região abdominal.

Antecedentes fisiológicos:

- Gestação: sem intercorrências. Ausência de pré-natal regular.
- Parto: parto vaginal a termo, hospitalar, com feto único. Comprimento: 50 cm. Peso: 3000g.
- Irmãos: sete irmãos, sendo o penúltimo a nascer. O último irmão se encontra com 2 anos.
- Desenvolvimento neuropsicomotor: sem alterações.

Antecedentes patológicos:

- Múltiplos episódios de infecções das vias aéreas superiores e gastroenterites agudas; sarampo.
- Nega alergias e/ou efeitos adversos de medicamentos.
- Medicamentos em uso domiciliar: nega.
- Traumas e acidentes: nega.

- *Imunizações*: atualizadas.

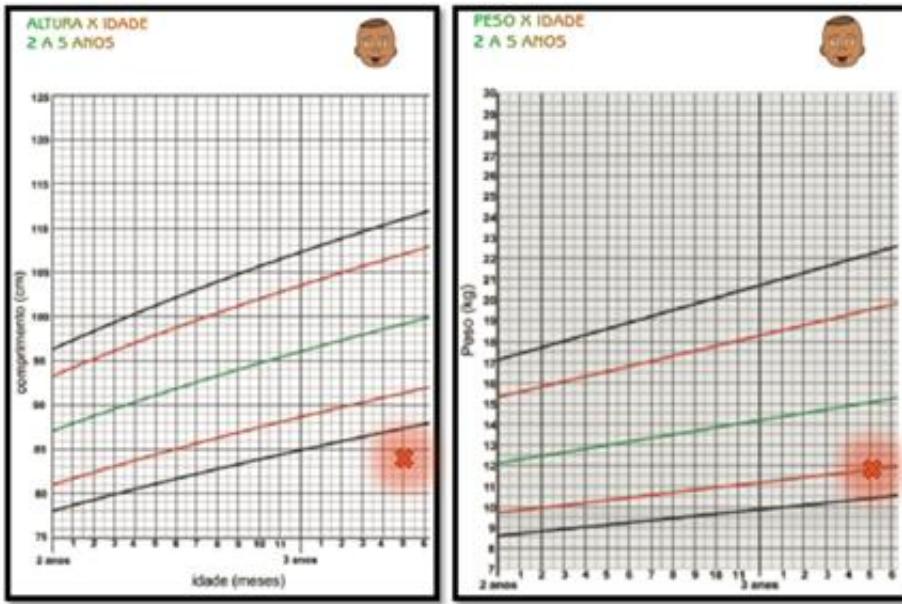
Antecedentes familiares: avô materno morreu aos 60 anos de adenocarcinoma gástrico; avó paterna tem diabetes mellitus do tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. Mãe refere diagnóstico prévio de depressão, e que o pai foi diagnosticado recentemente com dislipidemia. Irmãos são saudáveis, mas a responsável alega que quadro similar já ocorreu com seu segundo filho. Altura da mãe: 1,70 m; altura do pai: 1,78 m. Estatura-alvo: 1,80 m. Nega consanguinidade.

Hábitos de vida:

- *Alimentação*: acompanhante refere não saber exatamente o que o paciente come diariamente, uma vez que só está presente de forma significativa aos domingos, quando não trabalha. Alega que os filhos passam a maior parte do tempo na casa de sua mãe, onde ela sempre deixa alguns lanches, como biscoitos. Relata, ainda, que o prato predileto da criança é macarrão instantâneo. Ademais, devido ao nascimento do irmão mais novo, teve retirada precoce da amamentação;
- *Condições socioculturais*: mora em casa de alvenaria em um distrito da cidade de Camocim, sem acesso a saneamento básico e coleta de lixo. O paciente ainda não frequenta escola. Renda familiar mensal de um salário mínimo;
- *Ajustamento familiar*: mãe alega bom relacionamento familiar. Entretanto, devido ao trabalho, não consegue ficar tempo suficiente com os filhos.

Exame físico:

- *Ectoscopia*: regular estado geral; apático, sonolento. Pele seca, fina e enrugada; apresenta edema intenso em membros inferiores (MMIII). Encontra-se afebril, anictérico e acianótico.
- *Sinais vitais*: PA = 100 x 65 mmHg; FC = 90 bpm; FR = 20 irpm.
- *Medidas antropométricas*: peso = 12 kg; altura = 84 cm (baixa estatura proporcional); IMC = 17.00 (desnutrição grau I).
- *Cabeça, pescoço e linfonodos*: cabelos secos, quebradiços e escassos em algumas regiões. Presença de linfonodo submentoniano palpável, móvel, dolorido, mas sem outros sinais cardinais.
- *Sistema cardiorrespiratório*: achados fisiológicos.
- *Abdome*: globoso, presença de maciez móvel ao decúbito, fígado palpável a cerca de 3 cm do rebordo costal.
- *Exame neurológico*: sem anormalidades.



Exames laboratoriais solicitados (jejum de 12h): albumina sérica = 2.2 g/dL (V.R.: 2.9 a 4.7); ferro = 35 mcg (V.R.: 75 a 150); ferritina = 23 ng/mL (V.R.: 30 a 300); saturação de transferrina = 16% (V.R.: 20 a 50%); glicemias de jejum = 76 mg/dL; no hemograma foi visto anemia microcítica e hipocrômica; linfocitopenia; TSH de 2 mUI/L (V.R.: 0.5 a 5) e T₄ livre de 1 ng/dL (V.R.: 0.9 a 2); perfil bioquímico sérico com sódio de 125 mEq/L (V.R.: 135 a 145), potássio de 3 mEq/L (V.R.: 3.5 a 5.5), magnésio de 1.0 mg/dL (V.R.: 1.7 a 2.6).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● Resumo do caso

Paciente pediátrico, com história prévia de faringoamigdalite e gastroenterite de repetição, que apresentou há, aproximadamente, um ano, ausência de crescimento. Ademais, nos últimos meses, a criança apresentou uma distensão abdominal significativa e apatia. Seu nascimento foi a termo, sem complicações, sendo o sexto irmão de 7 filhos. A mãe nega consanguinidade na família. Há histórico de retirada precoce de amamentação e, posteriormente, inserção de alimentos industrializados. Renda familiar de um salário mínimo. Exame físico: regular estado geral, sonolento, pele seca e fina, edema em MMII; baixa estatura proporcional e desnutrição grau I; cabelos secos e quebradiços; abdome globoso com fígado palpável a cerca de 3 cm do rebordo

costal. Exames laboratoriais: albumina = 2.2 g/dL; hemograma = anemia micro/hipo e linfocitopenia; perfil de ferro reduzido, com transferrina diminuída; Na=125, K=3, Mg=1.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- *Diagnóstico sindrômico:* baixa estatura; ascite; desnutrição energético-proteica.
- *Diagnósticos diferenciais:* Kwashiorkor; marasmo; baixa estatura psicossocial; doença celíaca; deficiência de GH; hipotireoidismo; síndrome de Cushing.
- *Diagnóstico etiológico:* Kwashiorkor.
- *Qual a próxima etapa para confirmação desse diagnóstico:* solicitar radiografia de mãos para verificar idade óssea, níveis séricos de IGF-1 e IGFBP-3, níveis séricos de micronutrientes essenciais, por exemplo, vitamina do complexo B e zinco, função tireoidiana e exames para rastrear doença celíaca.
- *Qual o próximo passo terapêutico:* primeiramente, correção hidroelectrolítica e tratamento de qualquer possível infecção presente; realizar dieta oral com suplemento de macronutrientes, principalmente, proteínas. No início da abordagem, o paciente deve ser alimentado de acordo com sua vontade, devendo, após uma semana, ser prescrita uma dieta com 175 kcal/kg e 4 g/kg de proteína; no intuito de prevenir ou tratar possíveis carências alimentares, pode ser iniciado suplemento multivitamínico; há necessidade de uma abordagem interdisciplinar, com auxílio de nutricionista e psicólogo; buscar políticas públicas que diminuam a pobreza familiar e propor medidas socioeducativas em saúde para a profilaxia de futuras situações parecidas na família. Por último, é imprescindível o agendamento do retorno da criança.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Apenas ao observar a posição ocupada pelo nosso paciente abaixo do percentil 3 na curva de crescimento protocolada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mesmo sem grandes conhecimentos em endocrinologia pediátrica, podemos, pelo menos, suspeitar que é uma criança com baixa estatura (BE). Essa condição é um dos principais motivos de encaminhamento de crianças ao endocrinologista, fazendo com que seja imperativo que profissionais da área saibam conduzir tal caso, que se inicia basicamente com duas perguntas: 1) “há, de fato, um problema de crescimento no caso?”; 2) “o quadro tem origem em deficiências hormonais?”. Apesar de a BE ter uma prevalência de aproximadamente 5% na população pediátrica, as causas endocrinológicas para tal são raras. Logo, com a finalidade de apresentar aquilo que é rotina do médico generalista, mas que há, também, uma possível necessidade de uma interconsulta ou encaminhamento ao especialista, é apresentado no referido caso a etiologia de BE mais comum no Brasil, a desnutrição.

Como já é sabido, o diagnóstico etiológico para nosso paciente é o de Kwashiorkor, uma síndrome de desnutrição calórico-proteica, que afeta, geralmente, um perfil epidemiológico e geográfico bastante definido, tendo maior número de registro de pacientes na África Subsaariana e América Latina. A enfermidade, na maioria das vezes, está ligada às baixas condições socioeconômicas, famílias muito populosas, retirada precoce de amamentação exclusiva junto à introdução também precoce de alimentos industrializados ricos em lipídios e carboidratos. A característica central do Kwashiorkor é a deficiência de ingestão de aminoácidos essenciais na forma de proteínas na alimentação cotidiana, o que geralmente está intimamente relacionado aos fatores supracitados.

Durante a investigação do paciente, nota-se que se trata de uma criança em que a mãe traz como queixas a falta de crescimento em 10 meses, certo acúmulo de gordura abdominal, a qual sabemos posteriormente que se trata, na verdade, de ascite de médio volume. Além disso, há suspeita de imunodeficiência devido aos inúmeros episódios de infecção relatados. Ao juntar todos os sinais e sintomas colhidos durante a anamnese e o exame físico, observamos que há indicação de um padrão global de deficiência proteica, a qual se mostra por meio de pele fina e cabelo quebradiço devido à ausência de substratos para a produção de colágeno e queratina, edema em MMII e ascite (identificada pela manobra de maciez móvel em decúbito), que pode ocorrer pela baixa concentração sérica de albumina (confirmada por exames laboratoriais); imunodeficiência uma vez que possivelmente também há déficit de imunoglobulinas. Outrossim, é comum que pacientes com tal condição manifestem hepatomegalia com a cronicidade do quadro.

É importante notar que o paciente apresenta um quadro psicológico e socioeconômico que vai ao encontro da nossa suspeita e faz com que sejam levantados outros diagnósticos diferenciais para o déficit de crescimento, como BE psicossocial, ao levar em consideração o histórico de relacionamento paternal e possível contexto social; síndromes genéticas pela presença de quadro semelhante em um dos irmãos; BE ligada a uma parasitose, uma vez que as condições ambientais relatadas podem ser favoráveis; entre outros.

De fato, ao analisar os exames laboratoriais previamente solicitados, vemos achados compatíveis com uma síndrome de deficiência calórico-proteica, como a anemia ferropriva acompanhada de diminuição da transferritina, além de outros déficits que devem ser considerados, por exemplo, hiponatremia, hipocalêmia e hipomagnesemia.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para tal abordagem

1. **Crescimento:** é um processo biológico de hiperplasia e hipertrofia celular, o qual leva ao aumento da massa corpórea. Sua regulação sofre influência de fatores: 1)

intrínsecos – potencial genético, elementos metabólicos e presença de malformações; 2) extrínsecos – alimentação, condições gerais de saúde, habitação, higiene, entre outros fatores ambientais. Logo, sempre que avaliar o crescimento de uma criança, o profissional deve lembrar que esse evento é resultado da interação entre carga genética e meio ambiente, o que definirá expressão maior ou menor do potencial que aquele indivíduo possui.

2. **Baixa Estatura (BE):** definida como estatura abaixo do terceiro percentil. O déficit de crescimento pode se manifestar por BE ou por baixa velocidade de crescimento (VC) em uma criança de estatura normal. A VC é considerada baixa quando se apresenta abaixo do percentil 25, após um período médio de seis meses de acompanhamento.
3. **Desnutrição protéico-calórica (DPC):** desnutrição, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), é o desequilíbrio entre o suprimento energético e de nutrientes que chega à célula e a demanda corporal para crescimento e manutenção do indivíduo⁴. A DPC se divide em 3 entidades, as quais são *Kwashiorkor*, não há deficiência calórica, apenas proteica; *marasmo*, há deficiência generalizada; e um estado intermediário, chamado *Marasmo-Kwashiorkor*.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Quando pesquisar a baixa estatura:

Existem algumas situações que fazem que se torne imperativa a pesquisa da baixa estatura e de sua possível etiologia, visando o adequado manejo terapêutico e, assim, possibilitar que o paciente pediátrico atinja seu potencial genético de crescimento. Além disso, como será visto nos próximos tópicos, a BE pode ser a primeira e/ou única manifestação de algumas patologias que aumentam a morbimortalidade de seus portadores. Então, a identificação precoce dessas síndromes é de grande valia para prevenir ou amenizar essas possíveis consequências. Entre as situações que sugerem a necessidade de investigação do crescimento, estão velocidade de crescimento menor que 5 cm por ano em crianças de 3 a 12 anos, altura abaixo do percentil 3 (-1.96 desvio padrão abaixo da média para a idade), altura significativamente abaixo do potencial genético (-2 desvios-padrão abaixo da média da altura dos pais), declínio progressivo da altura para percentil mais baixos (após os 18 meses)¹. As velocidades de crescimento anuais para cada período etário encontram-se na tabela abaixo, sendo um dos pontos a serem avaliados de forma rotineira para identificação de baixa estatura em crianças e adolescentes (Tabela 18.1).

Velocidade de crescimento anual esperada	
Período de crescimento	cm/ano
Nascimento até 12 meses	20 a 28
12 a 24 meses	10 a 13
24 a 36 meses	7.5 a 10
3 anos até a puberdade	5 a 6
10 a 16 anos	2 a 4
Estirão puberal	Meninos: 10 Meninas: 8

Tabela 18.1 – Apresenta uma correlação das velocidades de crescimento anual e com o período etário em que essa taxa é esperada, incluindo o período de estirão puberal, o qual é dividido por sexo. Acredita-se que a maior velocidade no sexo masculino nesse período decorre da presença de genes controladores do crescimento localizados no cromossomo Y. Fonte: Vilar, 2020.

Anamnese

Deve ser minuciosa, incluindo perguntas direcionadas à criança e ao acompanhante responsável. A coleta da história da moléstia atual precisa obedecer a uma ordem cronológica de acontecimentos para melhor entendimento do quadro e discernimento dos possíveis diagnósticos diferenciais. Dentre os tópicos mais significativos, podem-se destacar:

- *História fisiológica*: são pontos indispensáveis de questionamento as informações sobre a gravidez e o parto, em que podemos incluir paridade materna; gemelaridade; complicações nesse período (pré-eclâmpsia e diabetes mellitus gestacional, por exemplo); ocorrência de parto prematuro; eventos perinatais significativos; número de consultas de pré-natal e se foi de risco habitual ou alto risco, justificando quando acompanhamento neste último; história de aleitamento materno adequado; peso e comprimento ao nascer. Ademais, é importante avaliar a presença dos marcos de desenvolvimento da criança e quando ocorreram, incluindo análise retrospectiva de medidas antropométricas, tanto de peso como de comprimento, seja por meio do questionamento ativo dependente da memória materna ou, de forma mais confiável, por meio da análise da curva de crescimento produzida em consultas anteriores.
- *História pessoal patológica pregressa*: o médico deve averiguar a presença de sinais ou história prévia de doenças crônicas, as quais podem ser a causa do déficit atual do paciente. No tópico de diagnóstico diferencial, será abordado quais as principais doenças crônicas podem estar envolvidas na gênese dessa síndrome pôndero-estatural e quais os principais sinais que indicariam sua presença. Outrossim, sendo o sistema neuroendócrino um dos principais influenciadores do crescimento, deve ser checada a história de acometimento do sistema nervoso central, por exemplo, trauma crânioencefálico, infecções meníngicas ou abscessos, tumores (craniofaringiomas) ou quadros autoimunes desse tecido. Entretanto, o tratamento de algumas condições também pode estar associado à baixa estatura por meio do uso de medicamentos específicos, como cortisol, o que torna necessária a realização de perguntas sobre o uso de medicamentos, incluindo o motivo do uso e a posologia.
- *História familiar*: por meio da anamnese do responsável, deverá ser obtida a história de crescimento e puberdade dos pais, a qual deve abranger a altura atual de ambos para cálculo da estatura-alvo da criança por meio das fórmulas que se encontram na figura abaixo (Figura 1). No entanto, torna-se necessário ressaltar que, para considerar essa estimativa como verdadeira, deve-se aceitar que os pais tenham atingido a plenitude de seu crescimento. Além disso, é oportuno

questionar sobre o histórico de doenças familiares genéticas e, também, sobre a presença de consanguinidade parental.

Estatura-alvo

$$\text{Meninos} = \frac{(\text{Altura da mãe} + 13) + (\text{altura do pai}) \pm 1 \text{ desvio padrão}^*}{2}$$

$$\text{Meninas} = \frac{(\text{Altura do pai} - 13) + (\text{altura da mãe}) \pm 1 \text{ desvio padrão}^*}{2}$$

*1 desvio-padrão é igual a 5 cm.

Figura 18.1 - fórmulas da estatura-alvo para crianças do sexo masculino e feminino, as quais estimam o potencial genético de crescimento do paciente, sendo necessário obter apenas as alturas parentais. Fonte: Vilar, 2020.

- *História social:* como é sabido, o crescimento é um processo multifatorial, envolvendo fatores neuronais, hormonais e ambientais. Dessa forma, é essencial abordar o contexto psicossocial e socioeconômico em que o paciente pediátrico está submetido, observando, por exemplo, situações de estresse descritas pela criança, presença de situação conflituosa entre os pais e família de forma geral, renda familiar mensal, histórico de adicção familiar, entre outros. Outra informação relevante é o histórico alimentar do paciente, buscando realizar, por exemplo, um recordatório alimentar de 24 horas.

Exame físico

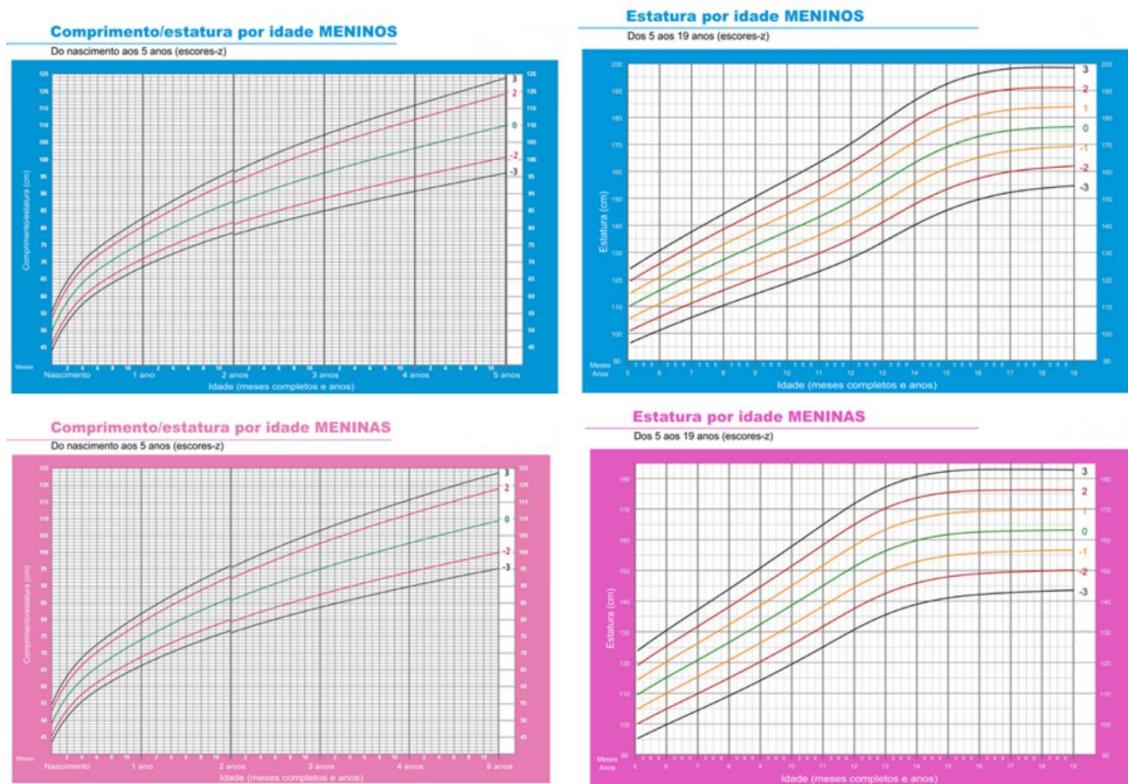
Exame físico pediátrico completo deve ser realizado, sendo indispensável os seguintes itens:

- *Ectoscopia:* precisará ser avaliado o estado geral aparente, que poderá estar debilitado em situações carenciais, por exemplo; além do nível de consciência; sinais de sofrimento; presença de fácies típica (hipotireoidismo congênito, senil). Uma etapa importante será a inspeção e palpação da pele, a qual pode ter diversos achados nas síndromes que levam a BE, como afinamento do tecido (síndrome de Cushing), desidratação, alteração de textura e cor (palidez por anemia, tendo como possível causa déficits nutricionais). Além disso, é indispensável avaliar a presença de edemas, os quais podem estar presentes nos quadros de Kwashiokor, necessitando, desse modo, caracterizar localização, consistência, presença de cacifo, intensidade e sensibilidade da área afetada.

- *Palpação da tireoide*: deve ser feita devido à possibilidade de a baixa estatura ter como causa hipotireoidismo congênito ou adquirido. Nesse sentido, a manobra, que pode ser feita tanto na abordagem anterior quanto na posterior, é efetuada para verificar a presença da glândula no seu sítio anatômico, tendo como suspeita disgenesia ou agenesia do órgão, ou presença de aumento de tecido tireoidiano por causas inflamatórias, autoimunes ou neoplásicas.
- *Estadiamento puberal*: também chamado estadiamento de Tanner, é necessário na abordagem do paciente em investigação de déficit de crescimento por uma possível associação com um quadro de puberdade precoce ou tardia. É um método visual que descreve o grau de maturação sexual de meninas e meninos. Para mais informações sobre essa ferramenta de descrição, leia os casos referentes à puberdade precoce e tardia.
- *Antropometria*: a aferição das medidas antropométricas é uma das partes mais importantes do exame físico nesse contexto, devendo ser incluídos a medição de dados corriqueiros, como comprimento/altura e peso, necessitando também do cálculo do IMC. No entanto, como será visto no fluxograma do capítulo, para manejo inicial adequado, precisamos diferenciar duas situações, a baixa estatura proporcional e a desproporcional, o que, feito por meio da determinação de medições que, em geral, não são feitas no cotidiano de atendimento, por exemplo, perímetro cefálico (prioritariamente até os dois anos de idade), segmento superior e inferior, altura sentada e envergadura. Nesse sentido, é necessário que o médico que avalia uma criança com suspeita de BE saiba mensurar corretamente cada um desses dados por meio de uma adequada propedêutica semiológica. Valores são comparados de acordo com a idade e o sexo em tabelas e curvas de desvio-padrão, lembrando, ainda, que os parâmetros com prioridade de avaliação mudarão a depender da faixa etária, por exemplo, de 0 a 5 anos, o Ministério da Saúde recomenda as relações peso/idade, peso/estatura, estatura/idade e IMC/idade; já de 5 a 10 anos, peso/idade, estatura/idade e IMC/idade; e na faixa de 10 a 19 anos, estatura/idade e IMC/idade. Segue uma breve descrição dos parâmetros mais importantes para as atuais literaturas especializadas^{1,2,3}:
 1. **Altura** – até os dois anos, deve ser medida com a criança deitada, ou seja, medimos o comprimento com auxílio de uma régua antropométrica sobre uma superfície plana.
 2. **Envergadura** – distância entre as pontas dos dedos médios com os braços abertos em posição supina.
 3. **Segmento inferior** – distância do topo da sínfise púbica até o chão, com pernas levemente afastadas e retas.
 4. **Segmento superior** – não vai ser diretamente aferida, mas calculada por meio da subtração da altura total pelo valor obtido da medição do segmento inferior, ou através da altura sentada subtraído o valor da altura padrão do suporte onde a criança está sentada.

- Avaliação de acordo com as curvas de crescimento da OMS

Constituem um importante instrumento técnico para aferir, monitorar e avaliar o crescimento de todas as crianças e adolescentes de 0 a 19 anos, independentemente de origem étnica, situação socioeconômica ou tipo de alimentação. Desnutrição, sobrepeso, obesidade e condições associadas ao crescimento e à nutrição da criança podem ser detectadas e encaminhadas precocemente.



Figuras 18.2 – Curvas de crescimento para avaliação do crescimento em pacientes pediátricos do sexo feminino e masculino, respectivamente. Foram criadas pela OMS a partir de 2006, incluindo na pesquisa crianças de todos os continentes, e, atualmente, são recomendadas pelo Ministério da Saúde. Fonte: Ministério da Saúde, 2012.

Após a medição da altura/comprimento e peso do paciente, é necessário dispor os dados nas curvas de crescimento da OMS, as quais se encontram nas Cadernetas de Saúde da Criança⁵, e classificá-las de acordo com a tabela abaixo (Tabela 18.2):

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
Percentil ≥ 3	Escore z $> +2$ Escore z ≥ -2 e $+2$	Comprimento/altura adequado para a idade
Percentil ≥ 0.1 e < 3	Escore z ≥ -3 e < -2	Comprimento/altura baixo para a idade
Percentil < 0.1	Escore z < -3	Comprimento/altura muito baixo para a idade

Tabela 18.2 - Demonstra qual o estado de crescimento da criança de acordo com os valores de percentil ou escore z encontrados quando os valores do peso e da altura são alocados nas curvas de crescimento da OMS. Fonte: Ministério da Saúde, 2012.

Exames laboratoriais

Com o intuito de ser objetivo e evitar a solicitação indiscriminada de exames, o médico deverá eleger suas principais hipóteses diagnósticas e, a partir disso, requerer os exames mais relevantes para confirmá-las ou excluí-las. Nesse contexto, os exames complementares serão divididos nos inespecíficos (Tabela 4), solicitados em todo começo de investigação, e os específicos (Tabela 5), os quais, muitas vezes, são demasiadamente dispendiosos, pouco disponíveis, podem trazer algum risco ou exposição prejudicial ao paciente. A Tabela 3 evidencia as principais patologias relacionadas ao déficit de crescimento e que o profissional deve ter conhecimento para solicitar exames complementares de forma adequada.

CAUSAS NÃO ENDÓCRINAS	CAUSAS ENDÓCRINAS
Variantes do crescimento normal: BE familiar, retardo constitucional do crescimento e puberdade.	Hipotireoidismo primário.
Desnutrição.	Síndrome de Cushing.
Doenças gastrointestinais, por exemplo, doença celíaca.	Deficiência de GH (congênita e adquirida).
Cromossomopatias, sendo a principal a Síndrome de Turner (ST).	Insensibilidade ao GH.
Doenças osteometabólicas.	Traumatismo crânioencefálico.
BE psicossocial.	Distúrbios do metabolismo da vitamina D

Tabela 18.3 – Principais etiologias de baixa estatura divididas por causas endocrinológicas e não endocrinológicas. Fonte: acervo pessoal.

• Inespecíficos

Hemograma completo	Glicemia de jejum (Gj)
Perfil inflamatório: Proteína C-reativa (PCR)/ Velocidade de Hemossedimentação (VHS)	TSH e T4 livre
Perfil bioquímico sérico: sódio, cálcio, potássio, magnésio, fosfato, creatinina, albumina.	Radiografia para avaliação da idade óssea

Tabela 18.4 – Exames inespecíficos a serem solicitados na investigação de todo paciente com suspeita de baixa estatura. Fonte: acervo pessoal.

• Específicos

EXAME COMPLEMENTAR	INDICAÇÃO
Cariótipo	Menina, com baixa estatura grave (< -3 desvios-padrão), de causa desconhecida
Antitransglutaminase, antiendomísio	Presença de síndrome disabsortiva; presença de doenças autoimunes associadas
Níveis de IGF-1/IGFBP-3	Suspeita de deficiência de GH
Teste de estímulo de GH	Suspeita de deficiência de GH com baixa VC ou IGF1 baixo

EXAME COMPLEMENTAR	INDICAÇÃO
Neuroimagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética*) *Ressonância magnética é o exame de escolha.	Presença de sinais ou sintomas compressivos do sistema nervoso central; presença de outras deficiências hormonais concomitantes, como hipogonadismo hipogonadotrófico.

Tabela 185. – Exames específicos a serem solicitados de acordo com a elaboração da principal hipótese diagnóstica e seus diagnósticos diferenciais. Fonte: acervo pessoal.

● **Principais diagnósticos diferenciais de baixa estatura**

Marasmo:

Como já foi definido no início do capítulo, é uma das principais formas clínicas de desnutrição grave, geralmente, apresentando-se com mais frequência em menores de um ano por meio de emagrecimento acentuado, atrofia muscular e subcutânea, fácie senil. Todos esses achados resultam de um estado de deficiência calórica total (energético e proteico), tendo como principal causa a retirada precoce do aleitamento materno e, em geral, são visualizados outros fatores de risco associados, como hábitos de má higiene, o que aumenta o risco de infecções e colabora na perpetuação do quadro carencial. Ao contrário do que ocorre no Kwashiokor, o apetite do paciente está preservado.

Baixa estatura familiar:

Uma causa não patológica de baixa estatura, a qual pode ser caracterizada por crianças baixas, que crescem em ritmo constante (ou seja, velocidade de crescimento de acordo com o esperado) e dentro da estatura-alvo estimada para seu potencial genético. Ademais, apresentam uma idade óssea compatível com a idade cronológica. Um adendo importante a ser fazer é que sempre deve-se questionar se a baixa estatura parental propriamente dita não é consequência de alguma enfermidade que pode estar também se manifestando na prole.

Baixa estatura psicossocial:

É sabido que o crescimento sofre grande influência do contexto ambiental e socioeconômico em que o paciente está inserido, desse modo, já se era esperado que tais fatores, quando adversos, poderiam exercer um efeito claramente negativo no desenvolvimento e no crescimento normal da criança. Então, encaixam-se nessa variante do crescimento normal, casos de advindos de transtornos emocionais, resultado, em geral, de transtornos familiares dos mais diversos, e, em sua maioria, estão associados também a uma alimentação inadequada. De forma geral, é um diagnóstico diferencial mais comum em famílias numerosas, afetando apenas um dos filhos. Apesar do contexto psicossocial fortemente associado, esses pacientes costumam apresentar, além disso, uma deficiência relativa e transitória do hormônio do crescimento, a qual ocorre por uma incapacidade de estímulo das células somatotróficas pelo hipotálamo.

Na maioria das oportunidades, ao cessar o estímulo danoso, há um retorno do crescimento fisiológico.

Síndrome de Turner:

É uma cromossomopatia (cariótipo X0), em que sempre deve ser lembrada ao se investigar a baixa estatura em meninas, pois a única manifestação durante a infância dessa síndrome, nessas pacientes, pode ser o déficit de crescimento. Nessa perspectiva, torna-se imprescindível que o profissional de saúde esteja atento aos estímulos da doença, dentre os quais podemos citar pescoço alado, baixa implantação das orelhas e dos cabelos, cubitus valgo, hipertelorismo mamário. Além disso, essas crianças podem evoluir com complicações cardíacas, renais e de hipotireoidismo, o que torna o diagnóstico precoce muito importante. O exame de escolha para confirmação da suspeita clínica é a cariotipagem, buscando visualizar o padrão característico.

Osteogênese imperfeita:

Conhecida também como doença do osso frágil ou síndrome de Lobstein, é reconhecida como uma condição hereditária do tecido conjuntivo, cuja gênese se encontra na deficiência da produção do colágeno tipo 1. A principal manifestação clínica são as fraturas recorrentes mesmo a traumas de baixo impacto ou aos pequenos esforços. Tal achado ocorre devido à fragilidade óssea pela má formação da matriz orgânica dos ossos, a qual tem como principal componente o colágeno. Outras manifestações que esses pacientes podem apresentar são a baixa estatura propriamente dita, macrocefalia, a característica cor azulada da esclerótica, além de perda auditiva e complicações neurológicas.

Doença celíaca:

Na verdade, qualquer síndrome disabsortiva pode culminar em déficits nutricionais e, assim, evoluir com baixa estatura no paciente pediátrico. Com relação à doença celíaca, a deficiência de crescimento pode anteceder as manifestações gastrointestinais em até 20% dos casos¹, sendo, nesse contexto, a manifestação inicial dessa condição autoimune. A identificação precoce dessa enfermidade é essencial para um melhor prognóstico, e os pacientes, em geral, podem apresentar uma recuperação satisfatória do crescimento após a instituição do tratamento dietético, a depender do período em que a criança permaneceu exposta à dieta rica em glúten.

Deficiência de GH:

Pode ter várias formas de apresentações clínicas, cujas manifestações vão depender de alguns fatores, como se a deficiência é congênita ou adquirida, se a deficiência é total ou parcial e se há outras síndromes de hipossecréção hipofisária simultâneas. Logo, o discernimento correto desses fatores por meio das queixas e achados do paciente irão colaborar na investigação da etiologia do déficit de GH, ou seja, definir se tem origem genética, traumática, infeciosa, vascular, de irradiação ou tumoral. Geralmente, a hipossecréção desse hormônio vai levar a um prejuízo do crescimento linear, com uma

taxa menor que 3 cm ao ano, e manutenção das proporções corporais. Uma etiologia importante de ser destacada é o craniofaringioma, terceiro tumor do sistema nervoso central mais comum na população infantil, que poderá se manifestar de forma inespecífica por sintomas compressivos do sistema nervoso central, como cefaleia e alterações dos campos visuais, e deficiências hormonais hipofisárias múltiplas por lesão da haste hipofisária. Nesse sentido, a manifestação mais comum dessa massa supraselar em pacientes pediátricos é a deficiência de crescimento. O diagnóstico dessa condição pode ser feito por meio de exames de imagem, sendo identificadas characteristicamente calcificações tanto na tomografia computadorizada como na ressonância nuclear magnética.

Hipotireoidismo:

Pode ser adquirido ou congênito, sendo o primeiro a causa endocrinológica mais comum de baixa estatura. Algumas condições genéticas ou crônicas podem favorecer a diminuição da produção e secreção dos hormônios tireoidianos, como síndrome de Down, de Turner, de Klinefelter e diabetes mellitus, sendo a principal causa adquirida a tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto). Com relação às características da baixa estatura nesse contexto, é visto que há uma baixa velocidade de crescimento, sendo essa desaceleração uma das primeiras manifestações da doença, a qual, no entanto, raramente é percebida seu curso inicial; a idade óssea é atrasada em comparação com a idade cronológica; além de poder haver uma desproporção peso/altura e outros sinais que evidenciam uma síndrome de hiposecreção tireoidiana, como bocio e lentidão de movimentos. O diagnóstico é confirmado por meio da mensuração sérica de TSH e T4 livre.

FLASHCARD

Qual deve ser a periodicidade da avaliação da velocidade de crescimento?

Síndrome de Cushing:

Os glicocorticoides em sua concentração fisiológica pulsátil são essenciais ao crescimento saudável da população pediátrica. Entretanto, quando em concentrações demasiadamente aumentadas de forma crônica provocam diminuição da síntese e da sensibilidade do hormônio do crescimento. Logo, o hipercortisolismo, seja exógeno ou endógeno levará a velocidade de crescimento reduzida, com consequente baixa estatura. Ademais, como se trata de uma síndrome clínica bem documentada, o profissional de saúde experiente poderá reconhecer vários outros sinais e sintomas característicos, como obesidade visceroabdominal, aumento do apetite, estrias violáceas, hipertensão arterial, entre outros. Para saber mais sobre o diagnóstico correto do hipercortisolismo e suas etiologias, leia o caso clínico referente.

● **Tratamento**

Assim como a solicitação de exames complementares irá depender da hipótese diagnóstica inicial e de seus possíveis diagnósticos diferenciais, o manejo terapêutico do paciente com baixa estatura também irá depender de sua etiologia, visto a grande diversidade de síndromes que podem estar envolvidas, como foi abordado no tópico anterior. Logo, pode ser sugerido de forma simplista as seguintes condutas iniciais:

- *Marasmo*: introdução alimentar semelhante ao descrito para Kwashiorkor, no desenvolvimento do caso.
- *Baixa estatura familiar*: sem tratamento.
- *Baixa estatura psicossocial*: retirar o fator de risco ou remoção do ambiente prejudicial.
- *Síndrome de Turner*: terapia com GH recombinante ou combinada com Oxandrolona.
- *Osteogênese imperfeita*: sem tratamento específico, apenas profilaxia das complicações.
- *Doença celíaca*: dieta *gluten-free*;
- *Deficiência de GH*: reposição com GH recombinante;
- *Hipotireoidismo*: reposição de levotiroxina;
- *Síndrome de Cushing*: retirada gradual de glicocorticoide, caso etiologia medicamentosa, ou tratamento conforme causas endógenas.

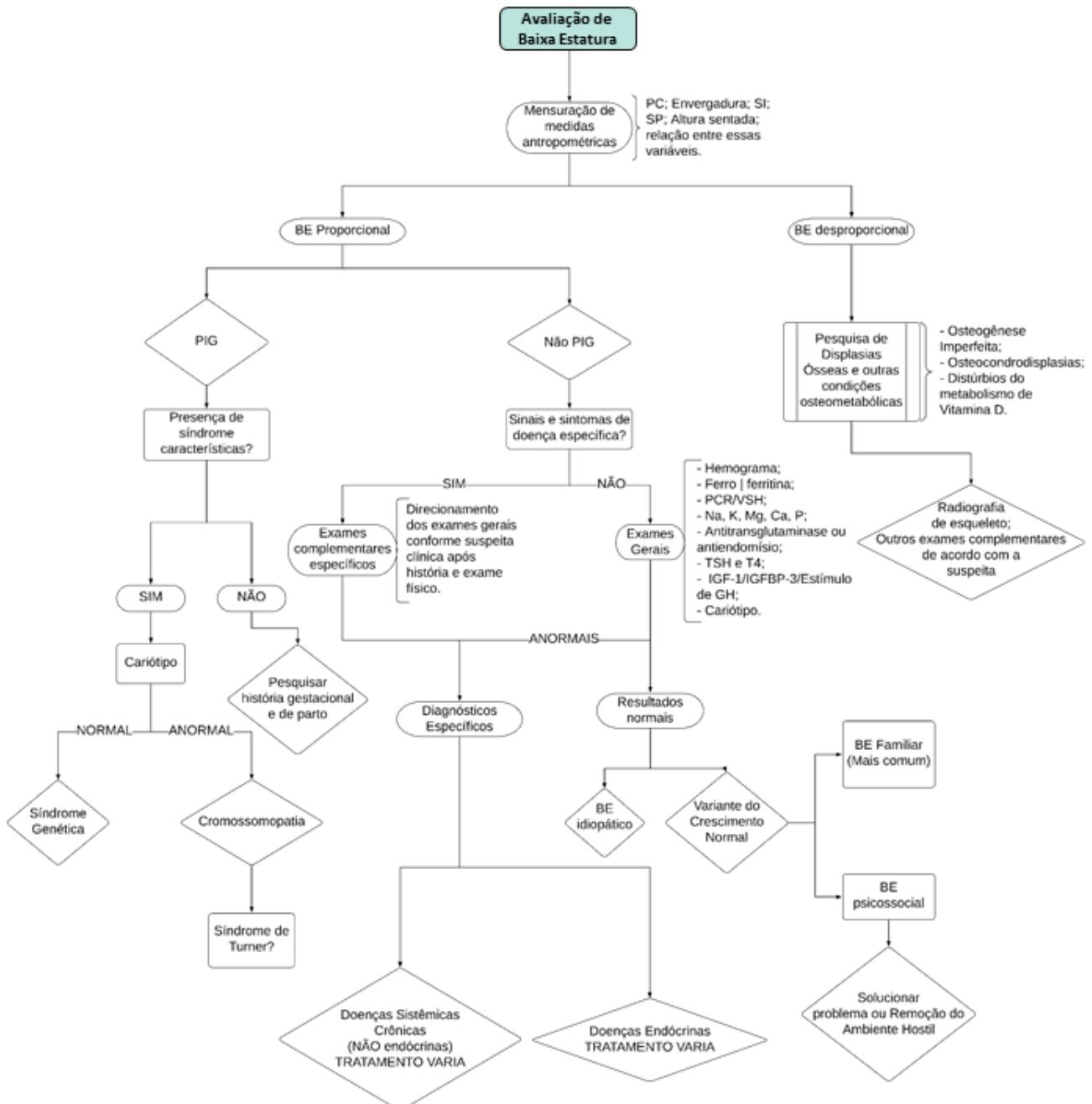
RESPOSTA DO FLASHCARD

O intervalo ideal para a realização da avaliação é a cada 6 meses, podendo ocorrer no período maior que 3 meses e menor que um ano. Para análise adequada desses dados, faremos análise proporcional de acordo com o tempo comparando com a VC determinada em ano para cada faixa etária.

✍ **INTERAGINDO COM O LEITOR**

1. Quando investigar deficiência de hormônio do crescimento (GH)?
2. Quais os estágios do processo normal de crescimento?
 - a) Fetal, fase de embrião, recém-nascido e puberdade.
 - b) Intra-uterina, lactância, infância e adolescência.
 - c) Fase fetal, fase de embrião, puberdade e fase adulta.
 - d) Intra-uterina, estirão da puberdade e fase adulta.
3. Como se realiza a dosagem de hormônio do crescimento (GH)?

FLUXOGRAMA



Fluxograma de conduta diagnóstica do paciente com baixa estatura.

LEGENDA: PC – perímetro cefálico; SI – segmento inferior; SS – segmento superior; BE – baixa estatura; PIG – pequeno para idade gestacional; PCR – proteína C-reativa; VHS – velocidade de hemossedimentação. Fonte: acervo pessoal.

GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. BE grave definida como uma altura maior que 3 desvios-padrão abaixo da média;
2. Altura maior que 2 desvios-padrão abaixo da média da altura dos pais;
3. Altura maior que 2 desvios-padrão abaixo da média e VC maior que 1 desvio-padrão abaixo da média para a idade cronológica, durante um ano. Decréscimo no desvio-padrão da altura de mais de 0,5 durante um ano, em crianças cuja idade seja maior que 2 anos;
4. Na ausência de BE, VC maior que 2 desvios-padrão abaixo da média durante um ano ou 1,5 desvio-padrão por 2 anos;
5. Evidências de lesão intracraniana;
6. Sinais de deficiência múltipla de hormônios hipofisário;
7. Sintomas neonatais de deficiência de GH.
2. B. A fase intrauterina é marcada por grande crescimento, com uma média, no meio da gestação, de cerca de 2,5 cm por semana. A fase lactente apresenta uma velocidade de crescimento elevada, principalmente no primeiro ano, tendo como principais fatores influenciadores o ambiental e o nutricional, com o fator genético pouco participando. A fase da infância ou pré-púber (3 anos até início da puberdade) ocorre com grande influência de fatores genéticos e em “paradas e saltos” (*saltations e stasis*), constituindo um conceito importante, uma vez que eventualmente o profissional atendente pode se deparar com períodos que a criança pouco cresce e isso não terá cunho patológico. A fase puberal ou da adolescência é caracterizada por uma aceleração do crescimento, tendo o sexo feminino sua fase de estirão de forma mais precoce que o masculino, apesar de o estirão ser maior nos meninos.
3. Não é uma tarefa fácil, devido ao seu padrão pulsátil já conhecido. Logo, amostras séricas de GH obtidas ao acaso de nada valem a não ser que haja uma elevação. Dessa forma, para mensurar o GH, teremos que se utilizar de testes provocativos por meio de estímulos fisiológicos ou farmacológicos. Realizaremos dois tipos de testes: os de triagem (exercício físico ou clonidina – os dois mais utilizados) e os definitivos (padrão-ouro é o teste de tolerância à insulina). Caso o paciente apresente histórico de radiação, lesão identificada em SNC ou múltiplas deficiências hormonais, só precisaremos do teste definitivo.

REFERÊNCIAS

¹VILAR, Lúcio (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

²SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). **Rotinas em Endocrinologia**. Porto Alegre: Artmed, 2015.

³SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. **O Essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

⁴Organização Mundial da Saúde. **Manejo da desnutrição grave**: um manual para profissionais de saúde de nível superior (médicos, enfermeiros, nutricionistas, e outros) e suas equipes de auxiliares. Genebra: Who, 1999. 76 p. Tradução e Revisão: Dra. Cristina M.G. Monte. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/a57361_por.pdf?ua=1. Acesso em: 03 mai. 2021.

⁵BRASIL. Ministério da Saúde. **Caderneta de saúde da criança** - menino. 8 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 92p.

⁶BRASIL, Ministério da Saúde do. **Cadernos de Atenção Básica**: saúde da criança: crescimento e desenvolvimento. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 274 p.

CASO CLÍNICO 19

PUBERDADE PRECOCE

Anna Luísa Ramalho Johannesson, Tatiana de Sá Roque, Davi Tito Pereira Sobreira, Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos, Náise Lima Mourão Soares e Sofia Goersch Andrade Aragão

Identificação: J. S. O., sexo feminino, 5 anos e 2 meses, parda, estudante, natural, procedente e residente de Forquilha-CE. Fonte da história: M. C. O. (mãe).

Queixa principal: “minha filha está se desenvolvendo muito rápido”.

História da doença atual: genitora relata aparecimento de broto mamário em sua filha há cerca de 6 meses, inicialmente à esquerda, com rápida progressão para a direita, e ausência de fluxo papilar. Associado a esse quadro, notou o surgimento de pelos pubianos há cerca de 3 meses, inicialmente finos e esparsos sobre os grandes lábios, tornando-se mais espessos e pigmentados no último mês. Relata, ainda, a presença de odor e pelos axilares esparsos de surgimento também nos últimos 3 meses. Além disso, genitora afirma que a criança vem perdendo roupas e sapatos mais rapidamente e vem se tornando a mais alta da turma na escola. Nega episódios de sangramento vaginal, presença de acnes, hirsutismo, oleosidade ou lesões da pele, sintomas neurológicos, dores abdominais e/ou uso de medicamentos.

História patológica pregressa: nascida de parto normal em ambiente hospitalar, termo, com peso de 3.200 g e comprimento de 49 cm, sem intercorrências neonatais. Desenvolvimento neuropsicomotor normal. Nega história de doenças da infância, condições crônicas, uso acidental de medicamentos, traumas, cirurgias, radioterapia ou alergias. Calendário vacinal em dia.

História familiar: filha única. Menarca materna aos 11 anos. Não sabe informar características do desenvolvimento puberal do genitor. Pai hipertenso, nega história de doenças neurológicas, câncer e outras patologias na família.

Hábitos de vida: alimentação rica em industrializados, gorduras e carboidratos, com baixa ingestão de frutas e verduras. Refere, ainda, que a filha sempre foi participativa nas atividades e brincadeiras, porém tem demonstrado desinteresse em frequentar a escola nos últimos meses.

Exame físico:

- Ectoscopia: bom estado geral, consciente, orientada, afebril, acianótica, anictérica, normocorada, hidratada, normolínea, com fáscies atípica.

- Sinais vitais: PA: 90x50 mmHg, FC: 96 bpm, FR: 18 irpm, T.ax: 36,7 ° C.
- Medidas antropométricas: peso: 27 kg (Z-escore: +2,43); altura atual: 1,20 m (Z-escore: +2); última medida da altura há 8 meses: 1,14 m; IMC: 18,75 kg/m² (Z-escore: > +1 e < +2).
- Pele e fâneros: presença de pelos axilares finos e esparsos; ausência de lesões cutâneas, acnes ou excesso de oleosidade.
- Cabeça e pescoço: glândula tireoide de tamanho normal, sem nódulos palpáveis.
- Abdome: plano, ruídos hidroaéreos presentes, normotimpânico, flácido, indolor à palpação superficial e profunda, sem massas ou visceromegalias.
- Exame neurológico: normal.
- Exame ginecológico: M3/P2, segundo o Estadiamento de Tanner e Marshall (presença de broto mamário ultrapassando as bordas do mamilo à esquerda e broto subareolar com aumento da aréola à direita, além de pelos mais grossos e pigmentados em região dos grandes lábios).

Exames laboratoriais:

- LH basal: 0,5 U/ℓ (método imunofluorométrico - IFMA); FSH: 6 UI/ℓ (IFMA); Estradiol: 14 pg/ml; TSH e T4 livre: dentro dos limites da normalidade.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO CLÍNICO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESUMO DO CASO

Criança do sexo feminino, em faixa etária pré-puberal, apresenta desenvolvimento de caracteres sexuais secundários (CSS) isossexuais, seguindo a sequência habitual da puberdade em meninas (aceleração da velocidade de crescimento linear, telarca e adrenarca). As mudanças corporais tiveram início há 6 meses e evolução rapidamente progressiva. Além disso, foram identificadas alterações nos gráficos de medidas antropométricas, incluindo sobrepeso e altura no limite superior da normalidade para a idade. Em contrapartida, a paciente não apresenta sinais de virilização, alterações neurológicas ou abdominais, nem outros sinais ou sintomas que possam sugerir causas orgânicas de puberdade precoce (PP). Também não há história de intercorrências neonatais, doenças prévias ou PP na família, e a mãe nega ter feito uso de medicamentos que contenham esteroides sexuais durante a gestação, bem como a criança, ao longo da vida. Somando-se a isso, o quadro da paciente tem influenciado negativamente sua condição psicossocial e emocional, afetando seu rendimento escolar. Ao exame ginecológico, evidenciaram-se características puberais compatíveis com o estágio M3/P2, segundo os critérios de Tanner e Marshall. A dosagem de FSH basal encontra-se

aumentada, enquanto a de LH basal, estradiol, TSH e T4 livre encontram-se dentro da normalidade.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia:**

1. Qual o diagnóstico sindrômico?

Puberdade precoce central.

2. Quais os principais diagnósticos diferenciais?

- **Causas centrais (dependentes de gonadotrofinas):** incluem causas idiopáticas e anormalidades do sistema nervoso central (SNC), de origem congênita ou adquirida, como hamartomas hipotalâmicos, hidrocefalia, cistos aracnoides, infecções, processos inflamatórios e outros tumores (astrocitomas, craniofaringiomas, gliomas, ependimomas e neurofibromas). Outra possível causa consiste na exposição prolongada a medicamentos que contêm esteroides sexuais.
- **Causas periféricas (não dependentes de gonadotrofinas):** cistos foliculares autônomos, tumor ovariano, síndrome McCune Albright, hiperplasia adrenal congênita (HAC), tumores adrenais e hipotireoidismo primário grave.

3. Qual o diagnóstico etiológico?

Puberdade precoce central idiopática.

4. Qual o próximo passo para a confirmação de tal hipótese?

É muito importante estar atento aos dados epidemiológicos, os quais demonstram que a maioria dos casos de puberdade precoce central (PPC) em meninas é idiopática (70 a 95%), tratando-se de um diagnóstico de exclusão. Logo, a sua confirmação deve ser feita após uma boa investigação da história clínica, do exame físico e dos exames laboratoriais e radiológicos, a fim de afastar causas orgânicas.

Também é fundamental lembrar que, embora a paciente apresente o LH basal em níveis normais, um quadro de PPC não pode ser excluído. Nesse caso, deve-se dar continuidade à investigação por meio do teste de estímulo com análogo de GnRH (aGnRH), o qual será descrito mais adiante neste capítulo. Assim, o aumento dos níveis de LH após a administração de um aGnRH indica resposta puberal e fala a favor de um quadro de origem central.

No que diz respeito aos exames de imagem, deve-se solicitar a radiografia de mão e punho não dominantes para avaliar se a idade óssea (IO) encontra-se avançada, além da ressonância nuclear magnética (RNM) de SNC, uma vez que, como veremos mais à frente, patologias neurológicas são uma importante causa de PP em meninas com menos de 6 anos.

5. Qual o próximo passo terapêutico?

Indica-se terapia medicamentosa quando a criança apresenta uma rápida progressão dos estágios puberais, quando há razões psicossociais importantes, afetando a sua qualidade de vida, ou quando a evolução ocorre de forma mais lenta, porém já existe comprometimento da estatura do indivíduo. As opções disponíveis para tratar a PPC são os análogos de GnRH de ação prolongada, principalmente o acetato de leuprorrelina e a triptorrelina, os quais serão discutidos com mais detalhes à frente.

Vale ressaltar a importância do incentivo às mudanças no estilo de vida para o controle de peso, incluindo alimentação saudável e prática de atividade física adequada para a idade, uma vez que a PP está fortemente associada ao sobrepeso e à obesidade. Além disso, o acompanhamento psicológico pode ser um forte aliado na terapêutica, por auxiliar as crianças a lidarem com as possíveis mudanças corporais e comportamentais relacionadas ao início da puberdade.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

A criança com quadro de PP cursa com a secreção prematura dos hormônios sexuais, os quais exercem forte influência no desenvolvimento dos CSS, na aceleração do crescimento linear e na fusão precoce das epífises ósseas, podendo levar ao comprometimento da estatura final do indivíduo.

Existem casos em que o desenvolvimento dos CSS apresenta lenta evolução ou até mesmo regressão, e não há comprometimento da estatura final, o que torna desnecessário o início do tratamento medicamentoso. Por isso, é fundamental que o médico possa identificar as principais causas de PP e seus diagnósticos diferenciais, a fim de avaliar o melhor tipo de intervenção. Quanto mais precoce for iniciado o tratamento, menores serão os prejuízos na estatura final da criança e no seu estado emocional e psicossocial.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para a abordagem

✓ *Puberdade normal*

É o período de transição entre a infância e a vida adulta, em que ocorrem mudanças hormonais, as quais resultam no desenvolvimento gradual dos CSS e da capacidade reprodutiva. Promovem, também, a aceleração do crescimento linear, a maturação das gônadas (ovários e testículos), além de importantes mudanças psicológicas e comportamentais. Nas meninas, ocorre entre os 8 e 13 anos e, nos meninos, entre os 9 e 14 anos, sendo o seu início influenciado por fatores genéticos, raciais e sociais, tendendo a ocorrer cada vez mais cedo.

✓ **Desenvolvimento puberal**

Ocorre a partir de dois marcos independentes. A gonadarca é decorrente da reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadotrófico, a qual resulta do aumento da amplitude e da frequência dos pulsos de GnRH gerados pelo hipotálamo, que estimula a hipófise anterior a secretar as gonadotrofinas e, consequentemente, estimula a produção dos hormônios sexuais (testosterona e estrogênio), levando ao início dos eventos puberais, como o desenvolvimento dos testículos e do pênis nos meninos e das mamas nas meninas. Já a adrenarca, cujo início decorre da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, é caracterizada pelo aumento de andrógenos e seus precursores, como a deidroepiandrosterona (DHEA) e a sua forma sulfatada (S-DHEA), resultando no desenvolvimento de pelos pubianos e axilares, bem como o aumento da secreção glandular apócrina.

✓ **Cronologia normal dos eventos puberais**

Nas meninas, o primeiro evento consiste na aceleração do crescimento linear, entretanto a telarca é geralmente mais notória e consiste na queixa mais frequente no consultório. Após alguns meses, notam-se os primeiros sinais da adrenarca, com surgimento dos pelos pubianos e axilares, acnes e/ou oleosidade da pele e dos cabelos. O último evento consiste na menarca, que ocorre cerca de 2 anos após a telarca, com posterior redução da velocidade de crescimento. Já nos meninos, nota-se, primeiramente, o aumento do volume testicular (maior que 4 ml), seguido da pubarca, do desenvolvimento do pênis, do engrossamento da voz e, por último, do estirão do crescimento. É importante lembrar que os meninos podem apresentar ginecomastia no início da puberdade, porém este tende a ser um evento transitório.

✓ **Puberdade precoce**

Consiste no surgimento dos CSS antes dos 8 anos em meninas e antes dos 9 anos em meninos. Pode ser de causa central (dependente de gonadotrofinas) ou periférica (independente de gonadotrofinas). A Tabela 1 apresenta as principais diferenças entre esses dois tipos.

✓ **Variantes do desenvolvimento puberal normal**

São condições caracterizadas pelo aparecimento precoce de um único CSS, sem que ocorra a ativação prematura do eixo gonadotrófico. Por exemplo, um paciente pode apresentar pelos pubianos e/ou axilares antes da idade esperada (pubarca precoce isolada), tendo como causa, geralmente, a elevação precoce dos andrógenos adrenais. Em outro caso, uma menina pode cursar com aumento uni ou bilateral das mamas antes dos 8 anos sem apresentar qualquer outro sinal de puberdade verdadeira, evidenciando um quadro de telarca precoce isolada. Essas manifestações tendem a evoluir de forma lenta ou regredir espontaneamente, não havendo comprometimento da estatura final ou da idade da menarca. Portanto, são consideradas condições benignas e autolimitadas, as quais requerem apenas conduta expectante. Apesar disso, é

importante realizar o acompanhamento endocrinológico, pois a presença de um sinal isolado pode ser uma manifestação inicial de um quadro de PP verdadeira.

	Central	Periférica
Fisiopatologia	Reativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.	Principal: produção autônoma de esteroides sexuais de origem gonadal ou adrenal.
Caracteres sexuais secundários	Sempre isossexuais (concordantes com o sexo genético).	Iso ou heterossexuais.
Sequência puberal	Habitual.	Não habitual.
Dosagens hormonais	FSH/LH elevados e esteroides sexuais elevados ou normais.	FSH/LH reduzidos e esteroides sexuais elevados.
Epidemiologia	Incidência de 1:5.000 a 1:10.000; mais comum em meninas.	Rara, não há dados de incidência e prevalência.
Principais etiologias	Idiopática em meninas (70-95%); desordens do SNC em meninos (2/3 dos casos, sendo 50% tumores, principalmente hamartoma hipotalâmico).	Hiperplasia adrenal congênita, tumores ovarianos, testiculares ou adrenais, testotoxicose, síndrome McCune Albright.
Tratamento	Análogos de GnRH de ação prolongada.	Depende da doença de base (ver tabela 2).

Tabela 19.1 – Classificação da puberdade precoce quanto à origem. Fonte: acervo pessoal.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para o diagnóstico?**

Tendo em vista que o início da puberdade é influenciado por fatores genéticos, raciais, ambientais e sociais, é fundamental realizar uma avaliação detalhada da história clínica da criança, além do exame físico, dos exames laboratoriais e imagiológicos.

Anamnese:

Deve-se investigar questões como início, ordem de aparecimento e velocidade de progressão dos CSS, ocorrência de sangramento vaginal esporádico ou cíclico, aumento da velocidade de crescimento e uso de medicamentos. Questionar, também, a história de doenças da infância, condições crônicas, dores abdominais, traumatismo craniano, infecções, cirurgias, tumores e/ou radioterapia do SNC. Além disso, identificar se há queixas neurológicas, como cefaleia, tontura, convulsões e alterações visuais. Também é importante indagar os familiares sobre mudanças comportamentais da criança, condições do nascimento, complicações no período neonatal e história puberal dos pais e irmãos.

Exame físico:

Inclui a avaliação do desenvolvimento puberal por meio do estadiamento de Tanner, verificando, nos meninos, o volume e a consistência testicular, a pele da bolsa escrotal, o comprimento e Z-score do pênis e a pilificação pubiana. Já nas meninas, avalia-se a pilificação pubiana e as mamas, devendo ser feita a correta diferenciação entre telarca e

lipomastia, a qual consiste no acúmulo de gordura nas mamas. Além disso, mensurar o peso, a altura, o índice de massa corporal (IMC) e a velocidade de crescimento, conferindo se esses parâmetros se encontram dentro da normalidade nos gráficos de crescimento, além de calcular a estatura-alvo a partir da altura dos pais. É importante, ainda, investigar efeitos androgênicos, como hipertrofia do clitóris, odor e pelos axilares, acnes e oleosidade de pele e cabelos, os quais podem ocorrer na HAC ou em tumores adrenais, por exemplo. Nos casos de sangramento vaginal, o médico deve investigar possível caso de abuso sexual, infecção ou presença de corpo estranho. A palpação da glândula tireoide também deve ser feita, buscando alterações em um possível quadro de hipotireoidismo primário. Pesquisar, também, massas testiculares, pélvicas ou abdominais, sugestivas de tumores, e lesões cutâneas, como manchas café com leite (máculas hiperpigmentadas), sugestivas de síndrome McCune Albright ou neurofibromatoses. Pode ser necessário, além da avaliação da função neurológica, medir o perímetro céfálico e realizar o exame de fundo de olho, especialmente para diferenciar as causas idiopáticas das causas neurológicas.

Exames laboratoriais:

É importante termos em mente que o diagnóstico da puberdade precoce é clínico, e a avaliação laboratorial é útil para identificar se há ativação do eixo gonadotrófico e determinar a causa base. Assim, para realizar o diagnóstico diferencial entre PPC e PPP, faz-se a dosagem das gonadotrofinas em condição basal e/ou após estímulo com aGnRH. Uma dosagem de LH basal pela manhã $> 0,6$ U/L, pelo método imunofluorométrico (IFMA), ou $> 0,3$ U/L, pela quimioluminescência (ICMA), estabelece o diagnóstico de PPC, dispensando o teste de estímulo com aGnRH. A dosagem de FSH isolada não é útil para o diagnóstico de PPC, porém, na vigência de níveis reduzidos, pode-se suspeitar de causa periférica.

Em contrapartida, como foi dito na discussão do caso clínico, o LH basal em níveis pré-púberes não exclui um possível quadro de PPC, havendo a necessidade de dar continuidade à investigação por meio do teste de estímulo com aGnRH. Assim, após a realização desse teste, a ocorrência de um pico de LH $> 9,6$ U/L nos meninos e $> 6,9$ U/L nas meninas (método IFMA) ou $> 5,0$ U/L em ambos os sexos (método ICMA) indica resposta puberal, confirmando o diagnóstico de PPC. Em contrapartida, nos casos de PPP, os níveis de LH e FSH estão sempre reduzidos, mesmo após o teste de estímulo, sendo, portanto, independentes de gonadotrofinas. É importante lembrar que os valores de referência podem variar de acordo com o laboratório e os métodos utilizados.

Deve-se solicitar, ainda, a dosagem de estradiol em meninas e testosterona em meninos. Meninas com PPC podem apresentar uma concentração sérica de estradiol em valor púbere ou pré-púbere (< 10 pg/ml), devido à baixa sensibilidade dos métodos utilizados. Por esse motivo, a avaliação indireta dos efeitos estrogênicos pode ser mais útil, por meio da USG pélvica ou da citologia hormonal vaginal, nas quais são avaliados o comprimento, a espessura endometrial e a mucosa vaginal. Já os meninos com PP, geralmente,

apresentam níveis púberes de testosterona ($> 14 \text{ ng/ml}$), exceto na fase inicial do quadro, quando os valores ainda podem ser compatíveis com a fase pré-puberal.

Também é importante avaliar os níveis do TSH e T4 livre, uma vez que pacientes com hipotireoidismo primário grave, os quais apresentam níveis de TSH muito elevados, podem cursar com um quadro secundário de PPP. Pode ser necessário, ainda, avaliar os níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) em meninos, a fim de avaliar a presença de tumores gonadais ou extragonadais produtores de hCG, como germinomas e teratomas.

Se houver sinais de virilização ou pubarca isolada, sem outros sinais de puberdade, a 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP), o DHEA e o S-DHEA devem ser solicitados a fim de confirmar ou excluir um quadro de hiperplasia adrenal congênita (HAC) forma não clássica. A detecção de níveis de 17-OHP acima de 5 ng/mL sugere o diagnóstico, devendo ser feita a confirmação por meio do teste da cortrosina (teste de estímulo com ACTH sintético). O quadro é confirmado na presença de valor acima de 15 ng/mL de 17-OHP após o estímulo. Nos casos em que a 17-OHP for menor que 5 ng/mL , porém houver forte suspeita clínica, o teste confirmatório também deverá ser realizado.

Exames de imagem:

A radiografia de mão e punho não dominantes sempre deve ser solicitada em crianças com distúrbios puberais, a fim de avaliar a idade óssea (IO), que pode estar alterada pelos efeitos hormonais na maturação óssea. Considera-se alterado um avanço da IO de pelo menos 1 ano ou 2 desvios-padrão acima da idade cronológica. A ultrassonografia (USG) pélvica é um exame que pode ser solicitado para meninas com PP, a fim de avaliar as dimensões ovarianas e uterinas, bem como a presença de cistos ou neoplasias. A USG ou tomografia computadorizada (TC) de abdome deve ser solicitada na suspeita de alterações nas glândulas adrenais; a USG testicular, na suspeita de tumor testicular; a TC de tórax, na suspeita de tumor de mediastino, e a cintilografia óssea, na suspeita de síndrome McCune Albright. Ademais, uma ressonância magnética (RM) do SNC deve ser solicitada para todos os meninos com menos de 9 anos, todas as meninas com menos de 6 anos e todas as crianças com PP e sintomas neurológicos associados, uma vez que patologias do SNC são causas comuns de PP nessas situações.

● Quais são os diagnósticos diferenciais? Por qual motivo?

Causas centrais:

- Doenças do SNC:** a PP pode ser a primeira e única manifestação de uma alteração do SNC. O hamartoma hipotalâmico, por exemplo, principal causa neurológica de PP em meninos, consiste em um tecido ectópico benigno do hipotálamo, localizado na base do cérebro, que contém neurônios secretores de GnRH, geralmente antes dos 4 anos. É importante lembrar que doenças do SNC são a principal causa de PP em meninos em qualquer idade e uma importante causa de PP em meninas com menos de 6 anos, devendo essas crianças serem submetidas

à RM para avaliar a presença de lesões estruturais e diferenciar, principalmente, da PP idiopática.

- b) **Uso exógeno de esteroides sexuais:** a exposição prolongada a esses hormônios pode levar à ativação precoce do eixo gonadotrófico e, consequentemente, ao desenvolvimento prematuro dos CSS. Toda criança com PP deve ser investigada quanto à possibilidade de exposição ou acesso a esteroides exógenos na forma de pílulas, pomadas ou dieta.

Causas periféricas:

- a) **Ovários (cistos foliculares autônomos, tumores ou síndrome McCune Albright):** os cistos ovarianos autônomos constituem a principal causa de PPP isossexual em meninas. A USG pélvica é o exame de escolha para o diagnóstico, evidenciando cistos ovarianos maiores que 01 cm³, os quais secretam estrógeno de forma transitória. É importante a investigação desse diagnóstico diferencial, uma vez que o rompimento desses cistos pode culminar em um quadro grave de abdome agudo. A USG pélvica também pode evidenciar, de forma mais rara, tumores ovarianos, cujo quadro, geralmente, cursa com desenvolvimento precoce dos CSS associado a dores abdominais. Outra possibilidade consiste na síndrome McCune Albright, mais frequente em meninas, caracterizada pela tríade: displasia fibrosa poliostótica, manchas café com leite e endocrinopatias hiperfuncionantes, como a PP. Esta ocorre devido à formação transitória de cistos ovarianos funcionantes, o que leva a criança a apresentar níveis flutuantes de estrogênio. Diante dessa suspeita, a radiografia de ossos longos e a cintilografia óssea também são exames importantes para o diagnóstico da síndrome.
- b) **Testículos (tumores ou testotoxicose):** o tumor de células de Leydig consiste na principal causa periférica de PP em meninos. Compreende um tumor virilizante, benigno na maioria dos casos, o qual é suspeitado na presença de massa palpável, assimetria testicular e, por vezes, ginecomastia. Já a testotoxicose, também chamada puberdade precoce familiar limitada ao homem, é uma condição genética rara com herança autossômica dominante, a qual se manifesta, geralmente, entre os 2 e 4 anos de idade. Ela ocorre por uma mutação nos receptores do LH e cursa com discreto aumento do volume testicular e testosterona bastante elevada. A USG testicular e a dosagem da testosterona devem ser realizadas para confirmar o diagnóstico dessas condições.
- c) **Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) ou tumores das adrenais:** a HAC consiste em um conjunto de doenças de herança autossômica recessiva, causado, na maioria dos casos, pela deficiência da enzima 21-hidroxilase (21OH), responsável pela síntese de cortisol nas glândulas adrenais. Uma das consequências dessa alteração consiste no aumento da produção de andrógenos, levando à PP isossexual em meninos e heterossexual em meninas. A 17-OHP é o principal marcador da deficiência da enzima 21OH, sendo fundamental a dosagem desse esteroide na investigação da HAC, bem como do cortisol, dos andrógenos

suprarrenais e seus precursores (DHEA e S-DHEA). Para confirmar o quadro de HAC, faz-se o teste de estímulo com ACTH ou teste da cortrosina, a fim de avaliar a capacidade de secreção de cortisol pelas suprarrenais. Ademais, na presença de sinais de virilização, deve-se pesquisar a presença de tumor adrenal, por meio da USG abdominal e do teste de supressão da dexametasona. Nos casos de HAC da forma tardia, é identificada a supressão das concentrações de andrógenos, o que não ocorre nos casos de tumor adrenal.

- d) **Hipotireoidismo primário:** o TSH muito elevado em pacientes com hipotireoidismo grave pode estimular os receptores de FSH, devido à similaridade desses hormônios pela presença concomitante da subunidade alfa. Consequentemente, os pacientes acometidos podem desenvolver um quadro de PPP, condição conhecida como Síndrome de Van Wyk e Grumbach. Além do desenvolvimento precoce dos CSS, as crianças acometidas também podem cursar com galactorreia, ovários multicísticos, poucos pelos sexuais e crescimento limitado. Assim, essa tireoidopatia sempre deve ser suspeitada nos quadros de PP com crescimento desacelerado e IO atrasada, uma vez que é o único caso que cursa com esse padrão de evolução.
- e) **Tumores secretores de hCG (disgerminomas, hepatoblastomas ou pinealomas):** acometem somente o sexo masculino e, mesmo quando presentes no SNC, cursam com PP de origem periférica. Isso ocorre pelo fato de o hCG estimular os receptores das gonadotrofinas pelo mesmo mimetismo molecular que ocorre com o TSH no hipotireoidismo. Como exemplo, os disgerminomas secretam hCG, o qual estimula os receptores de LH nos testículos e, consequentemente, estimula a produção de testosterona. Nesse caso, a criança pode apresentar aumento acentuado do volume testicular ou uma notória desproporção entre o seu volume, o grau de virilização e os níveis de testosterona total. Assim, na vigência de massa testicular palpável, pode-se suspeitar dessa causa, e a investigação deve ser feita por meio da USG testicular e da dosagem dos níveis de testosterona e hCG.

● **Tratamento**

Puberdade precoce central

O tratamento de primeira linha instituído para desacelerar ou bloquear a puberdade em crianças com desenvolvimento precoce dos CSS devido a causas centrais consiste nos análogos de GnRH (aGnRH). Esses fármacos atuam competindo com o GnRH endógeno, por meio da ligação com seus receptores hipofisários, o que leva ao estímulo inicial da secreção de FSH e LH. Por esse motivo, ocasionalmente, pode ocorrer um avanço transitório dos CSS. Entretanto, posteriormente, devido à meia-vida longa e à alta afinidade dos aGnRH, ocorre a redução do número de receptores de GnRH por *down-regulation* e sua dessensibilização. Como consequência, há uma supressão sustentada do eixo gonadotrófico e o bloqueio da secreção de gonadotrofinas e esteroides sexuais.

Os principais representantes dessa classe disponíveis no Brasil são o acetato de leuprorrelina e a triptorrelina, ambas usadas por via intramuscular (IM) na dose de 3,75 mg a cada mês ou 11,25 mg a cada trimestre, não havendo superioridade de uma sobre a outra. Mais recentemente, foi lançada a opção do acetato de leuprorrelina de administração semestral, por via subcutânea, na dose de 45 mg, fornecendo liberação contínua da droga por 6 meses. Se o bloqueio completo não for atingido, pode-se aumentar as doses ou reduzir o intervalo entre elas.

Os objetivos primordiais do tratamento incluem a estabilização ou regressão dos CSS, a redução dos níveis de gonadotrofinas e a desaceleração do crescimento linear (< 6 cm/ano) e da maturação esquelética, com parada na progressão da IO. O médico deve alertar os pacientes e a família quanto aos possíveis efeitos adversos desses medicamentos, como a ocorrência de sangramento vaginal devido à redução abrupta de estrogênio após a administração da primeira dose em meninas com espessamento endometrial importante.

Outros possíveis efeitos incluem cefaleia, fogachos, reações locais e, mais raramente, anafilaxia.

A monitorização do tratamento da PPC é feita pela avaliação clínica e laboratorial, analisando o estágio puberal de Tanner, o crescimento linear, a resposta e tolerância ao medicamento e os níveis hormonais (LH e esteroides sexuais). A dosagem, geralmente, é realizada 2 horas após a administração da terceira ou quarta dose do aGnRH, ou após mudanças de dose. Além disso, a IO deve ser solicitada anualmente, nos casos com bom controle clínico e hormonal, ou semestralmente, quando houver controle inadequado. É importante que o acompanhamento da criança seja mantido mesmo após a interrupção do tratamento, a cada 6 meses, a fim de avaliar as medidas antropométricas e a retomada da puberdade, até atingir a estatura final.

A indicação de tratamento cirúrgico é mais rara, sendo restrita aos casos de tumores de SNC de grande volume, com sinais e/ou sintomas de hipertensão intracraniana, ou episódios de epilepsia de difícil controle.

Puberdade precoce periférica

A conduta terapêutica varia de acordo com a doença de base, podendo ser clínica ou cirúrgica. É importante lembrar da possível exposição exógena a esteroides sexuais, cuja conduta é a retirada da droga, que, geralmente, leva à regressão dos sinais puberais.

Na síndrome de McCune-Albright (MCA), podem ser utilizados progestágenos em altas doses, como o acetato de medroxiprogesterona, que inibem a atividade de várias enzimas esteroidogênicas e apresentam efeito central, inibindo o LH e FSH e dificultando o desenvolvimento de PPC secundária. O cetoconazol, um derivado imidazólico que

FLASHCARD 1

Até quando pode ser feito o tratamento com análogos do GnRH na criança com PPC?

também inibe a atividade de várias enzimas esteroidogênicas, como a 17,20-liase, também pode ser útil no tratamento dessa síndrome. Nos meninos, os inibidores da aromatase (anastrozol e letrozol) têm demonstrado uma eficácia parcial para conter o avanço da IO e reduzir a transformação de andrógenos em estrógenos. Outra opção consiste no uso do tamoxifeno, um modulador seletivo do receptor de estrogênio, que age antagonizando seu efeito em alguns tecidos e apresenta benefícios na redução da velocidade de crescimento, na maturação óssea e no sangramento vaginal. Uma curiosidade consiste no fato de que, apesar de ser considerada uma causa periférica, é possível que os pacientes desenvolvam PPC secundária, devido ao longo período de exposição aos esteroides sexuais. Por esse motivo, na fase mais tardia, pode haver boa resposta terapêutica com o uso de aGnRH.

Nos casos de testotoxicose, o uso de inibidores da esteroidogênese (cetoconazol), agentes antiandrogênicos fracos (espironolactona) e inibidores da aromatase de primeira geração (testolactona) demonstraram bons resultados na redução da velocidade de crescimento e da virilização, porém existe um risco de hepatotoxicidade e insuficiência adrenal associado ao uso do cetoconazol. Outra opção que tem demonstrado bons resultados, com a vantagem de constituir um esquema de dose única diária, é o uso de um agente antiandrogênico potente (bicalutamida) com um inibidor da aromatase (anastrozol ou letrozol).

FLASHCARD 2

Qual o único caso em que a criança apresenta PP com crescimento desacelerado e IO atrasada?

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

A suspensão do tratamento deve ser feita quando a criança atingir a idade cronológica normal para o desenvolvimento da puberdade. O momento ideal é quando a IO se encontra em torno de 12,5 anos na menina e 13,5 no menino, a fim de alcançar a estatura final normal, dentro do seu potencial genético.

O tratamento da PP na hiperplasia adrenal congênita (HAC) é feito com a reposição de glicocorticoides, com o objetivo de suprir a deficiência de cortisol e promover retroalimentação negativa sobre a hipófise, a fim de controlar a secreção de ACTH e, consequentemente, reduzir a produção excessiva de andrógenos suprarrenais. Na faixa etária pediátrica, devemos dar preferência ao uso de glicocorticoides sintéticos de curta ação, por via oral, como o acetato de hidrocortisona ou acetato de cortisona, uma vez que não afetam o crescimento da criança.

Meninas com PP heterossexual e meninos com PP isossexual podem ser tratados com drogas antiandrogênicas, como a espironolactona e o acetato de ciproterona. Deve-se estar atento ao possível desenvolvimento de ginecomastia como efeito adverso, devido ao aumento de estrógenos após a aromatização da testosterona. A fim de evitar esse efeito em meninos, pode-se associar um inibidor da aromatase.

ETIOLOGIA	TRATAMENTO
Tumores testiculares, ovarianos, adrenais ou extragonadais produtores de hCG	Cirurgia; radioterapia e quimioterapia (se necessário).
Síndrome de McCune-Albright	Tamoxifeno; Cetoconazol; Antiandrogênios (acetato de ciproterona); Inibidores de aromatase (letrozol, anastrozol, testolactona); Progestágenos (acetato de medroxiprogesterona); Antiandrogênio + inibidor da aromatase; Análogos de GnRH (na fase tardia, com PPC secundária à longa exposição aos esteroides sexuais).
Testotoxicose	Cetoconazol; Antiandrogênios (acetato de ciproterona, espironolactona, bicalutamida); Antiandrogênio + inibidor da aromatase (espironolactona + testolactona ou bicalutamida + letrozol etc.).
Hiperplasia Adrenal Congênita	Glicocorticoide; Glicocorticoide + antiandrogênio + inibidor da aromatase.
Hipotireoidismo primário	L-tiroxina.

Tabela 19.2 – Opções de tratamento da puberdade precoce periférica de acordo com a etiologia.
Fonte: VILLAR, L. (ed.). Endocrinologia Clínica. 6^a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

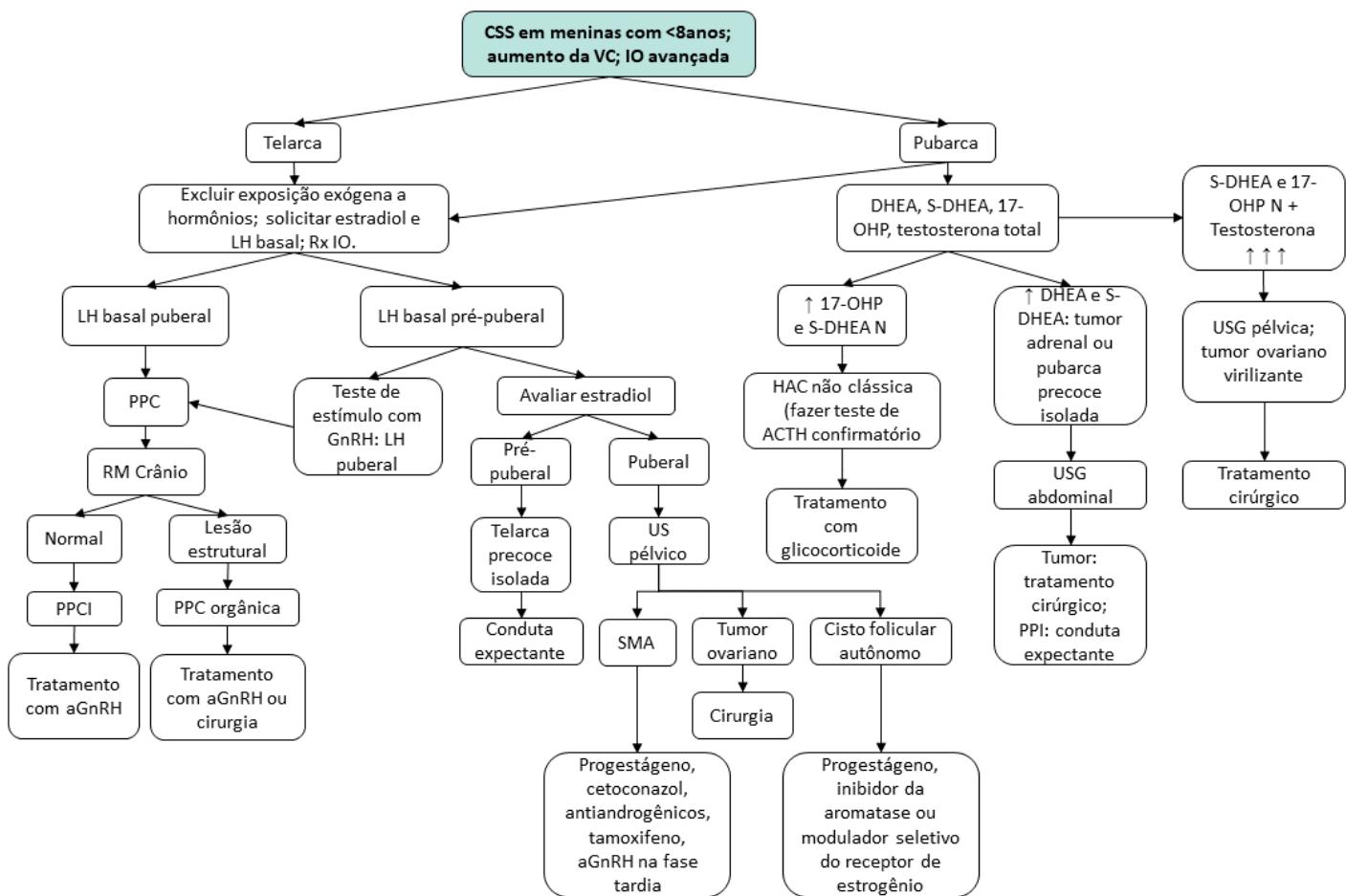
✍ INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Quando suspeitar de puberdade precoce central?
2. Qual a principal causa de puberdade precoce central e periférica em meninas e meninos, respectivamente?
3. Qual a indicação de RM de região hipotálamo-hipofisária?

RESPOSTA DO FLASHCARD 2
Hipotireoidismo primário.

FLUXOGRAMAS

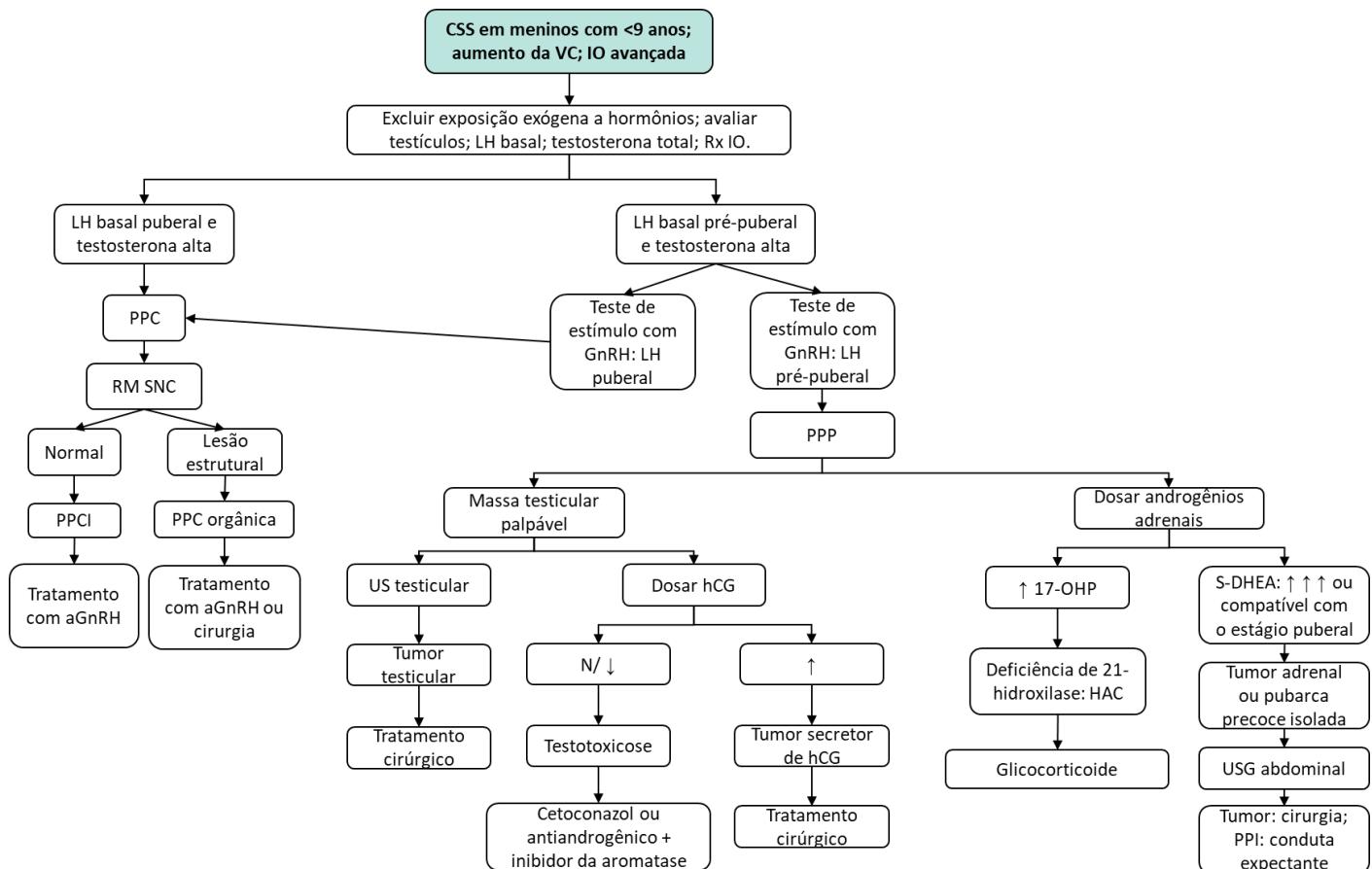
Fluxograma de investigação e manejo da puberdade precoce em meninas



(LH: hormônio luteinizante; Rx IO: radiografia de idade óssea; PPC: puberdade precoce central; RM: ressonância magnética; PPCI: puberdade precoce central idiopática; aGnRH: análogos de GnRH; GnRH-teste: teste de estímulo com GnRH; USG: ultrassonografia; S-DHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; DP: desvio-padrão; SMA: síndrome McCune Albright; PPI: puberdade precoce isolada).

(Fonte: modificado de SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2015 e SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. O Essencial em Endocrinologia. Rio de Janeiro: Roca, 2016).

Fluxograma de investigação e manejo da puberdade precoce em meninos



(LH: hormônio luteinizante; Rx IO: radiografia de idade óssea; PPC: puberdade precoce central; RM: ressonância magnética; PPCI: puberdade precoce central idiopática; aGnRH: análogos de GnRH; GnRH-teste: teste de estímulo com GnRH; PPP: puberdade precoce periférica USG: ultrassonografia; S-DHEA: sulfato de dehidroepiandrosterona; 17-OHP: 17-hidroxiprogesterona).

(Fonte: modificado de SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2015 e SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. O Essencial em Endocrinologia. Rio de Janeiro: Roca, 2016).

RESPOSTAS DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Um quadro de puberdade precoce deverá ser suspeitado quando estivermos diante de meninas com evidência de um ou mais caracteres sexuais secundários, antes dos 8 anos, ou meninos, antes dos 9 anos, avaliados por meio do estadiamento de Tanner. Além de considerar os dados epidemiológicos, os quais demonstram que a puberdade precoce de origem central é bem mais comum que a de origem periférica, outros sinais clínicos e laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico diferencial. Na PPC, os pacientes evoluem com CSS isossexuais, seguindo a sequência puberal habitual para o sexo, e apresentam níveis normais ou elevados de esteroides sexuais, além de gonadotrofinas altas ou picos elevados após o teste de estímulo com análogo de GnRH. O intervalo de evolução de um estágio puberal para outro é, em média, de 6 meses na PPC, diferentemente das formas periféricas, em que a progressão tende a ser mais rápida, e o aparecimento dos sinais puberais tende a ser desordenado. A suspeita de causa central se torna ainda mais forte na ausência de alterações ao exame físico sugestivas de causa orgânica para o quadro ou na presença de sinais e/ou sintomas neurológicos associados, uma vez que afecções do SNC são uma importante causa de PPC, principalmente em meninos.
2. Central – meninas: idiopática/meninos: alterações do SNC (50% tumores); periférica – meninas: cistos foliculares autônomos/meninos: tumor de células de Leydig.
3. Todos os meninos com PP com menos de 9 anos e todas as meninas com menos de 6 anos ou entre 6-8 anos, na presença de sinais e/ou sintomas neurológicos.

REFERÊNCIAS

- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Triagem neonatal: hiperplasia adrenal congênita. Brasília, DF. Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_hiperplasia_adrenal_congenita.pdf. Acesso em: 26 jan. 2022.
- SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. O Essencial em Endocrinologia. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- SIVIERO-MIACHON, A. A. Atualização de Condutas em Pediatria. Departamento de Endocrinologia. Atraso puberal: quando se preocupar? Departamentos Científicos da Sociedade de Pediatria de São Paulo, nº 88, p. 6-9. São Paulo, junho, 2019.
- SPERLING, M. A. Endocrinologia Pediátrica 4^a. Ed. Elsevier, 2015.
- Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria, 4^a. Ed. Barueri, SP: Manole, 2017.
- VILAR, L. (ed.). Endocrinologia Clínica. 6^a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CASO CLÍNICO 20

ATRASO PUBERAL

Anna Luísa Ramalho Johannesson, José Valmir dos Santos Filho, André Lucas Portela, Louise Lara Martins Teixeira Santos, Lúcio Soares e Silva Neto e Sofia Goersch Andrade Aragão

Identificação: J. P. A., 16 anos, sexo masculino, pardo, natural, procedente e residente do distrito de Missi, em Irauçuba-CE.

Queixa principal: “aumento das mamas há cerca de 1 ano”.

História da doença atual: paciente queixa-se de aumento progressivo, assimétrico e levemente doloroso das mamas, com ausência de galactorreia, há cerca de 1 ano. Refere, também, que vem apresentando vergonha de participar de atividades esportivas escolares, uma vez que seus colegas fazem piadas devido à sua alta estatura e às suas mamas. Ao ser questionado sobre outras características do desenvolvimento puberal, relata que sua genitália é “pequena e com poucos pelos”. Nega sintomas neurológicos, doenças prévias e uso crônico de medicamentos.

História patológica pregressa: morador da zona rural, genitora nega ter realizado acompanhamento pré-natal de forma adequada devido à dificuldade de acesso aos serviços de saúde em seu município. Nasceu de parto normal, em ambiente domiciliar, pré-termo (36 semanas de idade gestacional), com peso de 2,250 kg e comprimento de 47cm, sem intercorrências neonatais, apesar da gestação de alto risco por idade materna de 39 anos. Refere que, logo após o parto, ambos foram encaminhados para o hospital do município mais próximo para cuidados gerais. Além disso, relata que o paciente apresenta história de atraso do início da fala e do andar, porém nega doenças crônicas, doenças da infância, traumas, acidentes, cirurgias, radioterapia, alergias e uso de medicamentos. Apresenta esquema vacinal completo.

História familiar: mãe relata menarca aos 13 anos e apresenta 1,59 m de altura. Pai não sabe informar idade do início do desenvolvimento puberal e apresenta 1,67 m de altura. Mãe diabética e pai hipertenso, nega outras patologias na família. Casamento consanguíneo (pais são primos). Paciente tem dois irmãos mais velhos hígidos, sem história de alterações do crescimento e do desenvolvimento, doenças crônicas ou síndromes.

História social: paciente relata ter uma alimentação rica em frutas, verduras, farinha e grãos. Trabalha na roça, ajudando seu pai. Considera-se uma pessoa ativa, apesar de ter demonstrado desinteresse em praticar esportes escolares devido às piadas constantes

relacionadas ao seu biótipo. Genitora relata que o filho vem apresentando comportamentos agressivos constantes e piora no desempenho escolar. Refere acompanhamento médico irregular ao longo da infância e adolescência devido ao difícil acesso de sua residência aos serviços de saúde e ao fato de considerar seu filho saudável. Paciente nega vida sexual ativa e consumo de álcool, tabaco ou drogas ilícitas.

Exame físico:

- Ectoscopia: bom estado geral, consciente, orientado, normocorado, hidratado, afebril, longilíneo com predomínio do segmento inferior, fácies atípica.
- Sinais vitais: PA: 110x60 mmHg, FC: 84 bpm, FR: 19 irpm, T: 36,4°C;
- Medidas antropométricas: peso - 78 kg; altura atual - 1,79 m; IMC – 24,3 kg/m²; segmento superior - 81 cm; segmento inferior 98 cm; envergadura 185 cm; estatura-alvo: 1,69 m (1,64 m – 1,74 m).
- Pele e fâneros: pilificação corpórea reduzida e facial ausente, sem alterações cutâneas;
- Cabeça e pescoço: glândula tireoide impalpável, sem nódulos identificados;
- Abdome: plano, ruídos hidroaéreos presentes, flácido, normotimpânico, indolor e sem massas ou visceromegalias..
- Exame neurológico: sem alterações;
- Exame da genitália: testículos atróficos e endurecidos, bilateralmente, com 3 ml de volume, sem aumento do tamanho do pênis, que apresenta 4 cm em estado flácido, com pelos esparsos, finos, macios, pouco curvos e discretamente pigmentados na base do pênis, além de saco escrotal com pele fina, avermelhada e pregueada (Estágio G2/P2 de Tanner). Presença de ginecomastia bilateral, assimétrica e discretamente dolorosa.

Exames complementares:

- Testosterona total: 7 ng/dL (<14 ng/dL: níveis suprimidos); LH basal: 16 UI/L e FSH basal: 20 UI/L (>10 UI/L: níveis aumentados; método imunofluorométrico – IFMA); prolactina, TSH e T4 livre, hemograma, glicemia de jejum, colesterol total e frações, triglicerídeos, creatinina, provas inflamatórias e exames bioquímicos sem alterações.
- Radiografia de mão e punho não dominantes evidenciando idade óssea (IO) compatível com a idade cronológica (IC).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESUMO DO CASO

Paciente do sexo masculino, 16 anos, procedente da zona rural da região norte cearense, não teve acompanhamento médico regular ao longo da infância e adolescência. Seu quadro engloba a presença de atrofia testicular, micropênis, ginecomastia, escassa pilificação corpórea e altura acima do seu alvo genético. O paciente exibe proporções corporais eunucoides, ou seja, é longilíneo com predomínio do segmento inferior. Apresenta, também, história de atraso do desenvolvimento neuromotor na infância, dificuldade de aprendizagem escolar e mudanças comportamentais, com episódios frequentes de irritabilidade e agressividade. No entanto, nega doenças e sinais ou sintomas neurológicos que justifiquem esse quadro. Somando-se a isso, essas manifestações têm influenciado negativamente sua condição psicossocial e emocional, prejudicando seu desempenho escolar e suas relações sociais. Além da história de consanguinidade, genitora apresentava idade materna avançada durante a sua gestação, entretanto não há história familiar de retardo puberal e outras doenças ou síndromes, somente diabetes mellitus tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica. A investigação laboratorial evidenciou níveis suprimidos de testosterona e elevados de gonadotrofinas, evidenciando um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico, e a radiografia de mão e punho não dominantes se mostrou compatível com a idade cronológica.

RESPOSTAS AO CASO

Diagnóstico sindrômico:

Hipogonadismo hipergonadotrófico.

Diagnósticos diferenciais:

Incluem as causas de atraso puberal que cursam com hipogonadismo hipergonadotrófico, como a síndrome de Klinefelter, síndrome de Noonan, disgenesia gonadal pura e criotorquidíia. Outros possíveis diagnósticos consistem na falência gonadal em pacientes oncológicos expostos à quimioterapia ou radioterapia e pacientes submetidos a cirurgias, vítimas de traumas, infecções (orquite), defeitos na esteroidogênese (defeitos na 5alfa-redutase e 17,20-liase) e síndromes de resistência androgênica. O Quadro 1 resume as causas de atraso puberal.

Diagnóstico etiológico:

Síndrome de Klinefelter.

Próximo passo para confirmação diagnóstica:

Após a avaliação dos sinais clínicos e a identificação de um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico por meio de exames laboratoriais, torna-se forte a suspeita de causa genética para o atraso puberal. A partir dessa hipótese, está indicada a análise do cariótipo, a fim de investigar a presença de alterações cromossômicas relacionadas a

determinadas síndromes. Além disso, é importante a avaliação do espermograma do paciente, uma vez que os portadores dessa síndrome cursam com azoospermia ou oligospermia, evidenciando, muitas vezes, um quadro de infertilidade.

Próximo passo terapêutico:

Uma vez que há baixos níveis de testosterona devido à falência gonadal primária, deve ser feita a administração exógena desse hormônio, a fim de estimular o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários (CSS) e a aquisição de massa óssea e muscular. Além disso, a possibilidade de tratamento cirúrgico para correção da ginecomastia pode ser discutida com o paciente e seus familiares, principalmente se essa manifestação causar impacto negativo na autoestima e na qualidade de vida do indivíduo acometido. É importante, também, com base nos resultados do espermograma, conversar a respeito da infertilidade e aconselhar sobre a possibilidade da sua preservação, se ele fizer parte de uma minoria de casos que consegue produzir quantidade mínima de espermatozoides. O acompanhamento psicológico também é bastante benéfico, auxiliando os adolescentes a lidarem com as mudanças comportamentais e corporais e os consequentes desafios psicossociais.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

É importante lembrar que meninos que cursam com níveis reduzidos de testosterona circulante podem desenvolver anomalias congênitas do trato reprodutivo e, ao longo da vida, evoluir com outros distúrbios, como disfunção sexual, infertilidade, perda da força muscular, defeitos na mineralização óssea e no metabolismo lipídico, alterações comportamentais, labilidade emocional e déficit cognitivo.

A principal causa de atraso puberal por hipogonadismo hipergonadotrófico consiste nas anomalias cromossômicas, as quais cursam com falência gonadal primária. Nos meninos, a causa mais comum é a síndrome de Klinefelter, a qual resulta de uma doença genética com cariótipo 47, XXY. Os indivíduos afetados tendem a ser mais altos, com desproporção de comprimento entre membros inferiores, superiores e tronco. Apresentam, também, disgenesia dos túbulos seminíferos, resultando em testículos atrofiados e endurecidos, além de deficiência na espermatogênese e na secreção de andrógenos, com consequente oligospermia ou azoospermia e hipodesenvolvimento dos CSS. Também podem evidenciar ginecomastia, além dos diversos distúrbios relacionados à deficiência de testosterona citados anteriormente. A gravidade da falência testicular e da deficiência hormonal é variável entre os pacientes, havendo casos de fenótipo mais brando, com cariótipo em mosaico de linhagem celular 46, XY.

Hipogonadismo hipergonadotrófico	Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente	Hipogonadismo hipogonadotrófico funcional
<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Klinefelter; - Síndrome de Turner; - Síndrome de Noonan; - Criotorquidismo; - Anorquia; - Disgenesia gonadal; - Síndrome da regressão testicular; - Trauma ou torção testicular; - Lesão gonadal por quimioterapia/radioterapia; - Orquites; - Defeitos na esteroiogênese; - Insensibilidade androgênica; - Síndrome das células de Sertoli. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tumores de SNC e doenças infiltrativas (astrocitoma, germinoma, glioma, craniofaringioma, prolactinoma, histiocitose de células de Langerhans); - Defeitos genéticos (Síndrome de Kallmann, HH isolado, síndromes com HH e obesidade, síndrome Prader-Willi, Bardet-Biedl, CHARGE); - Pós-infecção de SNC, displasia septo-óptica, hipopituitarismo congênito, doença de Gaucher; - Quimioterapia, radioterapia e trauma. 	<ul style="list-style-type: none"> - Condições sistêmicas (fibrose cística, asma, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, artrite reumatoide juvenil, anorexia nervosa, bulimia, anemia falciforme, hemossiderose, talassemia, doença renal crônica, AIDS); - Endocrinopatias (diabetes mellitus, hipotireoidismo, hiperprolactinemia, deficiência de GH, síndrome de Cushing); - Atividade física extenuante e desnutrição.

Quadro 20.1 – Causas de atraso puberal, exceto RCCP. Fonte: modificado de SPERLING, M. A. Endocrinologia Pediátrica 4^a. Ed. Elsevier, 2015.

APROFUNDAMENTO DO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para abordagem

✓ Puberdade normal

É o período de transição entre a infância e a vida adulta em que ocorrem mudanças hormonais, as quais resultam no desenvolvimento gradual dos CSS e da capacidade reprodutiva, na aceleração do crescimento linear, na maturação das gônadas (ovários e testículos) e em alterações psicológicas e comportamentais. Nas meninas, ocorre entre os 8 e 13 anos, e, nos meninos, entre os 9 e 14 anos, sendo o seu início influenciado por fatores genéticos, raciais e sociais, tendendo a ocorrer cada vez mais cedo.

✓ Desenvolvimento puberal

Ocorre a partir de dois marcos independentes. A gonadarca é decorrente da reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadotrófico. Tal evento resulta do aumento da amplitude e da frequência dos pulsos de GnRH gerados pelo hipotálamo, que estimula a hipófise anterior a secretar as gonadotrofinas e, consequentemente, estimula a produção dos hormônios sexuais (testosterona e estrogênio), levando ao início dos eventos puberais,

como o desenvolvimento dos testículos e do pênis nos meninos e das mamas nas meninas. Já a adrenarca, cujo início decorre da estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, é caracterizada pelo aumento de andrógenos e seus precursores, como a deidroepiandrosterona (DHEA) e a sua forma sulfatada (S-DHEA), resultando no desenvolvimento de pelos pubianos e axilares, além do aumento da secreção glandular apócrina.

✓ **Retardo puberal**

Nos meninos, é definido como o não desenvolvimento dos testículos (volume menor que 4 ml) após os 14 anos ou desenvolvimento incompleto até 3,5 a 5 anos após o surgimento dos primeiros sinais puberais. Já nas meninas, é definido como o não desenvolvimento das mamas após os 13 anos ou amenorreia 3,5 a 5 anos após a telarca, ou após os 16 anos. Logo, a lenta progressão entre as primeiras manifestações da puberdade e os seus eventos finais também requer uma investigação cuidadosa. Além disso, devemos lembrar que a presença de pelos corporais não exclui um possível quadro de atraso puberal, uma vez que a pubarca pode ter seu início decorrente da maturação das glândulas adrenais, de forma independente da ativação do eixo gonadotrófico.

● **Qual o manejo para diagnóstico?**

- Anamnese

Uma vez que a causa mais comum de atraso puberal, em ambos os sexos, consiste no RCCP e este é considerado um diagnóstico de exclusão, torna-se imprescindível a avaliação detalhada do paciente, a fim de excluir causas patológicas para esse quadro. Assim, deve-se investigar questões como início, ordem de aparecimento e velocidade de progressão dos CSS, além de alterações do crescimento linear e do peso. Sabe-se que indivíduos com baixo peso para a altura têm maior probabilidade de evoluir com atraso puberal.

Deve-se indagar, também, a presença de sinais ou sintomas sugestivos de doenças crônicas, como desnutrição grave, asma, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, anemia ferropriva, hemoglobinopatias, distúrbios imunológicos, endocrinológicos, cardíacos, reumatológicos e renais. Ademais, questionar o uso crônico de medicamentos, como corticosteroides, doenças na infância, traumas, lesões do SNC, cirurgias, exposição à quimioterapia ou radioterapia e sinais ou sintomas neurológicos.

Também é importante identificar história de consanguinidade, condições de parto materno, ocorrência de complicações no período neonatal, medidas antropométricas ao nascimento e história puberal dos pais e irmãos. Em relação aos hábitos de vida, indagar sobre ingesta nutricional inadequada, prática de atividade física vigorosa, consumo de álcool, tabaco e drogas ilícitas, eventos psicologicamente traumáticos, percepção da autoimagem, mudanças comportamentais e outras questões emocionais.

Exame físico

Deve-se avaliar o desenvolvimento puberal por meio do estadiamento de Tanner, verificando o volume e a consistência testicular, a pele da bolsa escrotal, o comprimento e Z-score do pênis, a pilificação pubiana e as mamas. Nos meninos, verificar a presença de criptorquidia, escroto bífidio, micropênis ou hipospádia perineoescrotal, que podem indicar defeitos na esteroidogênese gonadal e distúrbios do desenvolvimento sexual. Avaliar, também, as medidas antropométricas, como peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e velocidade de crescimento, verificando se esses parâmetros se encontram dentro da normalidade nos gráficos de crescimento. Além disso, calcular a estatura-alvo e avaliar as proporções corpóreas. A envergadura (distância da ponta do dedo médio à ponta do dedo contralateral, com os braços elevados lateralmente, formando 90 graus com o tronco) deve estar entre 5 cm a mais ou a menos da altura do indivíduo. Pesquisar, ainda, a presença de ginecomastia, estigmas genéticos e manifestações androgênicas, tireoidianas e neurológicas, avaliando, especialmente, a integridade do nervo olfatório.

Exames laboratoriais

Na suspeita de um quadro de atraso puberal, é imprescindível a avaliação dos níveis de esteroides sexuais e gonadotrofinas, com amostra coletada pela manhã, a fim de diferenciar o hipogonadismo hipergonadotrófico do HH ou RCCP. No primeiro caso, há falência gonadal primária, o que torna a produção dos hormônios sexuais reduzida ou ausente e, consequentemente, os níveis de FSH e LH elevados por ausência de feedback negativo sobre a hipófise. No segundo caso, há um defeito central ou outros distúrbios sistêmicos que levam ao atraso da maturação do eixo gonadotrófico, e os níveis de LH e FSH tornam-se reduzidos ou inapropriadamente normais, de forma transitória ou permanente. De uma forma geral, o LH é um melhor marcador do início puberal, e o FSH, da insuficiência gonadal. Vale ressaltar que os valores de referência podem variar de acordo com o laboratório e o método utilizado.

Assim, sabe-se que um valor maior ou igual 20 ng/dL (0,7 nmol/L) de testosterona sérica matutina, geralmente, sugere que o desenvolvimento dos CSS ocorrerá dentro de 12 a 15 meses. Em relação ao LH, valores menores que 0,1 UI/L podem ser detectados, porém não são específicos para HH, e valores acima de 0,6 UI/L pelo ensaio imunofluorimétrico (IFMA) ou acima de 0,3 UI/L pelo ensaio imunoquimioluminescente (ICMA) são sensíveis, mas não específicos para o início da puberdade central. Já em relação ao FSH, valores abaixo de 0,2 UI/L (ICMA) ou de 1 UI/L (IFMA) sugerem HH, mas não fecham diagnóstico.

Em suma, nota-se que o diagnóstico diferencial entre RCCP e HH é bastante difícil. Na prática, ele é feito apenas com o seguimento clínico, não havendo nenhum sinal ou exame laboratorial específico que seja capaz de diferenciá-los com precisão. Assim, o diagnóstico de HH isolado é confirmado quando a puberdade não ocorre de forma espontânea até os 18 anos.

Apesar de não serem usados na prática clínica, estudos mostraram que alguns exames podem auxiliar nessa distinção. Por exemplo, pode ser feita a análise da inibina B sérica, uma glicoproteína produzida pelas células de Sertoli cuja função é inibir a produção de FSH, porém ela só tem valor diagnóstico para os meninos. Esses estudos mostraram que valores muito elevados para a faixa etária pré-púbera (> 35 pg/ml) apresentam sensibilidade e especificidade de 100% para o diagnóstico de RCCP, e valores baixos podem sugerir HH. Apesar disso, é necessário que esse exame seja repetido ou que outros testes sejam associados para confirmação.

O teste de estímulo com GnRH ou com análogo de GnRH tem baixo custo-efetividade e não diferencia o RCCP do HH, uma vez que podem ser detectados valores pré-púberes em ambos os casos. Entretanto, se os valores basais de gonadotrofinas forem inconclusivos, esse teste pode ser realizado. A detecção de valores púberes de LH após o estímulo indica reativação do eixo gonadotrófico e sugere que o desenvolvimento dos CSS ocorrerá em até 1 ano. Em contrapartida, valores baixos de LH e FSH podem ser mais consistentes com HH, e uma resposta predominante do LH sobre o FSH ou um pico de LH após o estímulo sugere início da puberdade central.

Outro teste que pode ser realizado consiste no teste de estímulo com gonadotrofina coriônica (hCG). Estudos apontam que, após os testes de 3 ou 19 dias de administração de injeções de hCG por via intramuscular ou subcutânea, as concentrações pico de testosterona foram bem menores em pacientes com HH em comparação ao RCCP. A sensibilidade e especificidade tornam-se maiores quando esse teste é associado ao teste de estímulo com GnRH.

A depender do quadro clínico do paciente, pode ser necessário solicitar outros exames para investigar doenças sistêmicas, como hemograma, provas inflamatórias (VHS e PCR), creatinina, eletrólitos, bicarbonato, fosfatase alcalina, albumina, hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre) e fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) para rastreio de deficiência de GH associada. Entretanto, deve-se atentar para a correta interpretação dos níveis de IGF-1, uma vez que, no atraso puberal, eles tendem a ser baixos para a IC, porém normais para a IO. Confirmada a alteração, torna-se mandatória a realização do teste de estímulo com GH para confirmar a deficiência desse hormônio.

Além disso, a avaliação dos níveis de prolactina (PRL) pode ser necessária e, quando aumentados, podem indicar a presença de tumor hipofisário ou hipotalâmico, em que os pacientes cursam com HH e, muitas vezes, há deficiência concomitante de outros hormônios secretados pela hipófise. Devemos lembrar que algumas condições podem cursar com aumento dos níveis de PRL, como estresse excessivo, hipotireoidismo e uso de medicamentos, como alguns anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos e antipsicóticos.

Exames de imagem

Sempre deve ser solicitada a radiografia de mão e punho não dominantes para avaliar a IO. No RCCP, os indivíduos geralmente cursam com velocidade de crescimento e estatura atrasadas para a IC, porém compatíveis com a IO, que é atrasada. No HH, a estatura e a IO podem ser compatíveis com a IC até o período puberal. Já no hipogonadismo hipergonadotrófico, a IO e a IC tendem a ser compatíveis.

É importante, também, a solicitação da ressonância magnética (RM) de SNC para a investigação de tumores hipotálamo-hipofisários em pacientes com HH, principalmente quando há deficiência associada de outros hormônios hipofisários ou presença de sinais ou sintomas neurológicos. Por meio desse exame, também é possível avaliar a integridade do bulbo olfatório em pacientes com HH e anosmia, na suspeita de síndrome de Kallmann. Outro exame que pode ser útil é a ultrassonografia (USG) pélvica, que permite avaliar as gônadas e o útero.

Outros exames complementares

A análise do cariótipo deve ser realizada nos casos de hipogonadismo hipergonadotrófico para investigação de distúrbios genéticos, como a síndrome de Turner em meninas e a síndrome de Klinefelter em meninos. Quando houver história familiar positiva ou o paciente com hipogonadismo apresentar estígmas genéticos, porém o cariótipo vier normal, deve-se realizar a genotipagem, para a análise de mutações em genes associados a determinadas condições, e o aconselhamento genético.

● Quais são os principais diagnósticos que devemos fazer o diferencial e por qual motivo?

- Retardo constitucional do crescimento e da puberdade (RCCP):**

É a causa mais comum de retardo puberal em ambos os sexos, sendo mais frequente em meninos. É uma variante da normalidade, em que os eventos puberais tendem a ocorrer no limite superior da idade considerada normal ou um pouco depois, em indivíduos saudáveis. Decorre da demora na reativação do eixo gonadotrófico, devido ao atraso do aumento e da frequência dos pulsos de GnRH pelo hipotálamo. Assim, os pacientes cursam com baixos níveis de esteroides sexuais e gonadotrofinas, porém essas alterações tendem a normalizar de forma espontânea, iniciando ou retomando os eventos puberais sem importantes prejuízos no resultado final do desenvolvimento. A causa específica ainda não é bem estabelecida, mas sabe-se que há forte influência de fatores genéticos e ambientais, como o estado nutricional e a exposição a disruptores endócrinos.

Geralmente, há suspeita de RCCP quando o indivíduo apresenta história de medidas antropométricas normais ao nascimento e evolução, já nos primeiros anos de vida, com velocidade de crescimento (VC) atrasada em relação à IC e compatível com a IO, que é

atrasada, mantendo esse parâmetro nos percentis mais baixos durante a infância. Apesar de esse quadro sugerir RCCP, como foi discutido previamente, trata-se de um diagnóstico de exclusão. Portanto, deve ser feita a investigação de outras causas para o atraso puberal, especialmente aquelas que cursam com HH.

- ***Hipogonadismo hipogonadotrófico permanente:***

Inclui um conjunto de patologias decorrentes de uma deficiência a nível de SNC, em que são detectados baixos níveis de hormônios sexuais, e as gonadotrofinas podem estar baixas ou inapropriadamente normais. Pode ser causada por diversas afecções no SNC, genéticas ou adquiridas, como tumores, malformações congênitas, infecções, processos inflamatórios, exposição à radioterapia, lesões vasculares, deficiência isolada de gonadotrofinas e algumas síndromes genéticas.

Esses pacientes cursam com avanço normal da IO até atingir a puberdade. Entretanto, o fechamento epifisário tende a ocorrer mais tarde, uma vez que não há o efeito dos esteroides sexuais sobre esse evento no organismo. Consequentemente, pode se tornar evidente uma desproporção corporal nesses indivíduos (habito eunucoide). Diferentemente do RCCP, o HH cursa com estatura normal ou alta, exceto nos casos de pan-hipopituitarismo, quando há baixa estatura devido à deficiência concomitante de GH.

- ✓ ***Deficiência congênita isolada de gonadotrofinas***

É uma condição rara decorrente de alterações nos pulsos geradores de GnRH ou nos gonadotrofos. É mais comum no sexo masculino e apresenta importante variedade clínica e genética. Na maioria dos casos, ocorre de forma associada à anosmia ou hiposmia, caracterizando a síndrome de Kallmann, a qual se apresenta na forma familiar ou esporádica. Nessa síndrome, pode ser evidenciado o atraso puberal ou até mesmo a ausência completa dos CSS. Nos meninos, a alteração mais comum consiste no criptorquidismo uni ou bilateral, além de micropênis, atrofia testicular e pubarca tardia. Nas meninas, a amenorreia primária é mais frequente, com ou sem evidência da telarca, e volume ovariano e uterino reduzidos. Outras possíveis afecções incluem malformações renais, como hipoplasia ou agenesia renal unilateral; surdez neurosensorial; malformações craniofaciais, como fenda palatina e labial; agenesia dentária; alterações neurológicas, como defeitos no nervo oculomotor e ataxia cerebelar, e anomalias digitais.

A síndrome de Kallmann pode apresentar valores normais ou praticamente ausentes de gonadotrofinas, devido à variedade no seu padrão de secreção, e o teste do estímulo com GnRH pode evidenciar resposta puberal ou pré-puberal. Assim, além da avaliação da integridade do nervo olfatório no exame físico, a RM de SNC é fundamental para auxiliar na confirmação diagnóstica, por permitir a identificação da diminuição ou ausência dos bulbos olfatórios.

É importante saber que também existe a forma de HH isolado normósmico (sem alterações olfatórias). Essa condição está relacionada a defeitos em uma variedade de

genes e apresenta um padrão de herança autossômico dominante ou recessivo, sendo mais comum no sexo masculino. Além disso, mesmo com todos os avanços em técnicas moleculares para o diagnóstico de distúrbios genéticos, cerca de metade dos casos permanecem sem diagnóstico definido.

✓ **Pan-hipopituitarismo**

Uma vez que o HH está frequentemente associado a lesões estruturais do SNC, é importante que seja feita a investigação de outras deficiências hormonais, especialmente quando há atraso do crescimento linear por provável deficiência de GH ou sinais e sintomas sugestivos de hipotireoidismo e/ou insuficiência adrenal. Nesses casos, é importante solicitar a RM de SNC, a fim de avaliar a presença de alterações que justifiquem os sinais e sintomas apresentados.

• **Hipogonadismo hipogonadotrófico transitório ou funcional:**

Essa síndrome é considerada temporária devido ao desenvolvimento puberal ser retomado normalmente após o controle de doenças crônicas ou após a correção de desequilíbrios nutricionais ou metabólicos. Algumas dessas causas incluem desnutrição, prática extenuante de atividade física, anorexia nervosa, endocrinopatias, doença inflamatória intestinal, doença celíaca, anemia falciforme, hemoglobinopatias, fibrose cística, síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS), distúrbios cardíacos, reumatológicos, renais, entre outros exemplos. Assim, é fundamental colher uma história clínica detalhada do paciente com atraso puberal, dando ênfase não apenas nas queixas atuais, mas também na investigação dos diversos sistemas, da história patológica pregressa, da história familiar, dos hábitos de vida e da história social, a fim de guiar a solicitação de exames complementares que possam elucidar a causa base do atraso puberal.

• **Hipogonadismo hipergonadotrófico:**

Esses pacientes apresentam falência primária das gônadas, ou seja, uma anormalidade testicular ou ovariana, levando à baixa secreção de esteroides sexuais e consequente aumento dos níveis de gonadotrofinas, devido à ausência de feedback negativo sobre a hipófise. As principais causas incluem síndromes associadas a distúrbios cromossômicos.

✓ **Síndromes genéticas**

Nas meninas, a mais frequente é a síndrome de Turner, caracterizada pela monossomia completa ou parcial do cromossomo sexual X, podendo apresentar, mais comumente, cariótipo 45, X ou mosaicismo. As pacientes acometidas apresentam baixo comprimento logo ao nascimento e, geralmente, evidenciam disgenesia gonadal, amenorreia primária, anomalias cardíacas importantes e estígmas genéticos, como pescoço curto e alado, tórax alargado com hipertelorismo mamário, 4º metacarpo curto, implantação baixa dos cabelos na nuca, micrognatia e outras manifestações.

Já nos meninos, a síndrome de Klinefelter é a mais comum, caracterizada pela presença de um cromossomo X extra (47,XXY) na maioria dos casos. Porém, pode haver variantes da síndrome, como o mosaicismo (46,XY/47,XXY) e outras aneuploidias mais raras (48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXXY). Geralmente, os pacientes iniciam a puberdade em idade adequada, porém cursam com alta estatura, desproporção corporal, testículos atrofiados e endurecidos, micropênis, oligospermia ou azoospermia, ginecomastia, alterações comportamentais e/ou dificuldades de aprendizagem. Devido a esse padrão de evolução, o diagnóstico costuma ser feito tarde, na adolescência ou na fase adulta. Os indivíduos acometidos cursam com falência testicular progressiva e disfunção das células de Sertoli, com consequente queda dos níveis de inibina B e hormônio antimulleriano durante a puberdade.

Outro possível diagnóstico consiste na síndrome de Noonan, a qual deve ser suspeitada na vigência de um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico em que o atraso puberal é acompanhado de baixa estatura. Esses pacientes também podem apresentar fácies triangular, tórax escavado, cardiopatias congênitas, criotorquidíia e déficit intelectual.

O diagnóstico dessas condições deve ser feito a partir da avaliação dos aspectos clínicos, identificando a presença de estímulos genéticos, além da análise do cariótipo e de exames de imagem para detecção de malformações associadas.

✓ *Disgenesias gonadais (DG)*

Integram um espectro de distúrbios com características clínicas variadas, com fenótipo feminino ou ambíguo, geralmente associado a síndromes decorrentes de mutações em genes autossômicos participantes da diferenciação gonadal. Podemos classificar as DG em disgenesia gonadal pura, mista e gonadossomática. As portadoras de cariótipo 46, XX (DG pura) evidenciam, geralmente, um quadro de imaturidade sexual com genitália feminina, atraso puberal, amenorreia primária, gônadas em fita e estatura normal ou baixa. Existem as formas parciais dessa síndrome que cursam com ovários hipoplásicos capazes de produzir quantidade suficiente de estrógenos, permitindo o estímulo da telarca parcial e da menarca, porém há evolução com amenorreia secundária. Já na DG mista (46, XY), também chamada síndrome de Swyer, o quadro inclui genitália externa e interna feminina, gônadas em fita, telarca ausente e estatura normal ou alta com proporções eunucoides. A sua forma incompleta pode cursar com graus variáveis de ambiguidade genital. Nesses casos, deve ser feita a gonadectomia devido ao alto risco de desenvolvimento de tumor maligno. A disgenesia gonadossomática tem como principal representante a síndrome de Turner (45, X), a qual foi abordada previamente neste capítulo.

✓ *Criotorquidíia*

Consiste na não descida de um ou ambos os testículos, representando o distúrbio do desenvolvimento sexual mais comum em meninos, o qual pode estar presente em

diferentes afecções. Resulta no comprometimento da produção de espermatozoides e testosterona, prejudicando a capacidade reprodutiva e o desenvolvimento dos CSS. O exame físico e a USG abdominal são fundamentais para a detecção de retenção testicular no abdome.

✓ **Quimioterapia e radioterapia em pacientes oncológicos**

Sabe-se que indivíduos submetidos a esse tipo de tratamento podem cursar com uma série de efeitos adversos importantes, incluindo falência gonadal, atraso puberal e infertilidade, devido ao comprometimento das células germinativas gonadais.

● **Tratamento**

Como já foi discutido, algumas condições crônicas podem resultar no atraso da puberdade, requerendo abordagens terapêuticas específicas. Por exemplo, pode ser necessária a reposição de hormônios tireoidianos nos pacientes com hipotireoidismo, administração de análogos da dopamina nos microadenomas hipofisários e cirurgia nos casos de craniofaringioma.

- RCCP:

Na maioria dos casos, necessita-se apenas de conduta expectante, realizando o acompanhamento periódico para avaliar se ocorre o início ou a retomada espontânea dos eventos puberais. Entretanto, nos casos em que a lenta progressão dos CSS e a baixa velocidade de crescimento linear se tornam uma queixa importante para o paciente, devido à exclusão social e ao sentimento de insegurança e insatisfação em relação à autoimagem, pode-se iniciar o tratamento. Este é feito com baixas doses de esteroides sexuais administradas em ciclos curtos. Se os eventos puberais iniciarem de forma espontânea e a baixa estatura não for uma queixa marcante, pode ser feita somente a tranquilização e a orientação quanto às projeções da estatura final.

Indução da puberdade em meninos (RCCP):

Pode-se iniciar a reposição com 50 a 100 mg de éster de testosterona, principalmente o cipionato de testosterona, por via intramuscular, 1 vez por mês, durante 3 a 6 meses. O esquema pode ser repetido por mais 3 a 6 meses, com aumento de 25 a 50 mg na dose, sem exceder 100 mg, a fim de evitar o avanço da IO. Deve ser feito o acompanhamento do paciente, observando se ocorre a progressão espontânea da puberdade. Os possíveis efeitos adversos incluem reação local e priapismo em pacientes com anemia falciforme.

Outras opções disponíveis incluem os adesivos e géis de testosterona, porém esses métodos não alcançam doses satisfatórias, levando a resultados limitados na indução dos eventos puberais. Se em até 1 ano de tratamento a puberdade não iniciar de forma espontânea, devemos considerar a possibilidade de outros diagnósticos, investigando um quadro de HH permanente por meio da RM de SNC.

FLASHCARD 1

Por qual motivo não podemos excluir um quadro de puberdade atrasada quando estivermos diante de menino com 14 anos de idade ou menina com 13 anos com início do desenvolvimento de pelos pubianos, porém sem qualquer outro sinal puberal?

Outra possibilidade de tratamento consiste no uso de inibidores da aromatase. Como o estrógeno está fortemente envolvido no processo de fechamento das epífises ósseas, ao inibirem a conversão de andrógenos para estrógenos, esses medicamentos podem prolongar o crescimento linear e promover o aumento da estatura final, porém eles ainda não são muito usados na prática médica, uma vez que seus efeitos adversos não foram bem esclarecidos. Alguns riscos teóricos incluem a redução da adiponectina, levando ao desenvolvimento de esteatose hepática não alcoólica, além de prejuízo no desenvolvimento ósseo trabecular e aumento do risco de deformidades do corpo vertebral. É importante ressaltar que, no Brasil, não está aprovado o uso de GH para pacientes em que a baixa estatura é a principal queixa, uma vez que estudos têm demonstrado efeito limitado na estatura final.

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

O desenvolvimento dos pelos pubianos não é considerado critério de puberdade atrasada, pois pode resultar da ativação da zona reticular das glândulas adrenais (adrenarca), independente do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Indução da puberdade em meninas (RCCP):

Quando indicada a reposição hormonal em meninas com RCCP, também deve ser iniciada com baixas doses por curto período de tempo. Pode-se iniciar o uso de estrógenos conjugados, 0,15 mg/dia, por via oral (VO), ou 17-beta-estradiol, 0,25 mg/dia, VO ou via transdérmica, durante 3 meses. Esse esquema, geralmente, é suficiente para induzir o desenvolvimento das mamas. Na ausência de resposta, suspeita-se de um quadro de HH. É importante que o desenvolvimento puberal e o crescimento sejam monitorados, avaliando a IO nos intervalos de 6 e 12 meses, para evitar a perda no potencial de crescimento.

Terapia do retardo puberal permanente:

O tratamento instituído nesses casos é o mesmo dos indivíduos com RCCP, porém a dose é aumentada gradativamente, ao longo de 3 anos, até atingir o nível de reposição do adulto. Assim, a dose final a ser administrada é de 200 a 250 mg de cipionato de testosterona ou fenilpropionato de testosterona, via IM, a cada 30 dias, podendo ser necessário, em alguns casos, um intervalo entre doses de 15 dias. Preparações

transdérmicas também estão disponíveis e podem ser usadas para o aumento das últimas doses, se preferível pelo paciente.

Já nas meninas, devem ser usados estrógenos conjugados 0,15 a 0,3 mg/dia por 1 a 2 anos, com aumentos progressivos, podendo chegar à dose final máxima de 1,25 mg/dia. Para a indução dos ciclos menstruais, é indicada a associação com acetato de medroxiprogesterona, na dose de 5 a 10 mg/dia, ou progesterona micronizada na dose de 200 mg/dia, do 1º ao 12º dia do mês.

FLASHCARD 2

Qual a diferença entre atraso puberal feminino e amenorreia primária?

Outra opção terapêutica para a maturação gonadal e indução de fertilidade no HH, em ambos os sexos, consiste no uso de GnRH pulsátil por meio de bombas de infusão, porém apresenta alto custo e ainda não há disponibilidade no Brasil.

A fertilidade é uma importante questão a ser discutida, especialmente em pacientes que apresentam hipogonadismo hipergonadotrófico, como os portadores da síndrome de Klinefelter. Sabe-se que eles cursam com oligospermia ou azoospermia, diminuindo o seu potencial reprodutivo. Apesar disso, alguns pacientes podem se tornar pais sem

necessidade de técnicas de reprodução assistida, enquanto outros só serão capazes por meio da fertilização *in vitro* com espermatozoides doados ou por meio da injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), embora possa haver maior risco de defeitos ao nascimento.

Por fim, o acompanhamento multidisciplinar é bastante benéfico na evolução desses pacientes, principalmente no que diz respeito à sua condição psicossocial e emocional.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

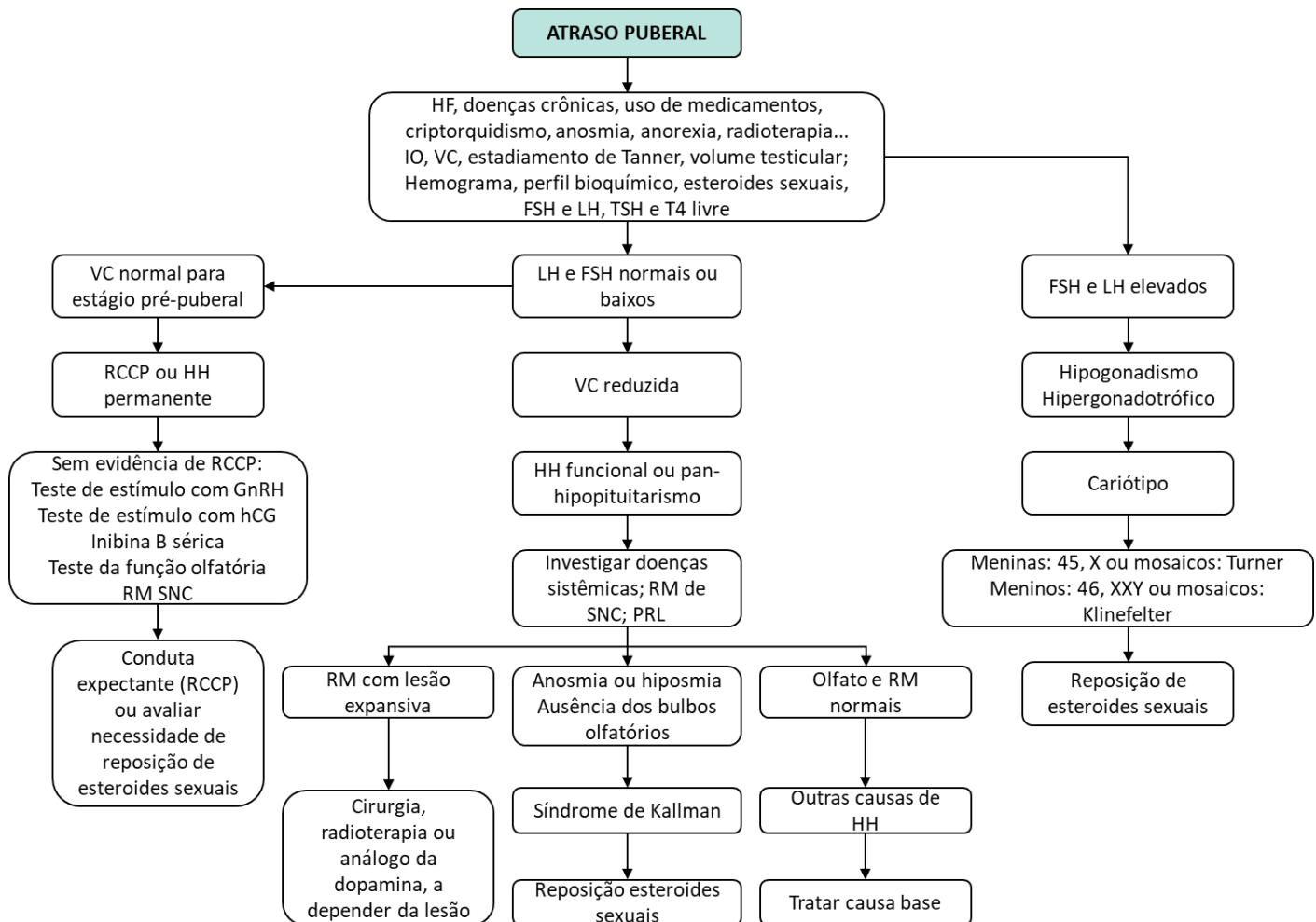
Atraso puberal feminino é definido como ausência de telarca após 13 anos ou ausência de menarca 3,5 a 5 anos após a telarca ou após os 16 anos. Já a amenorreia primária é definida por ausência de menarca após os 14 anos sem desenvolvimento de CSS ou após 16 anos, na presença de CSS.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Por que o RCCP não afeta a estatura final do indivíduo?
2. Quais as principais síndromes genéticas associadas ao atraso puberal em ambos os sexos?
3. A síndrome de Klinefelter consiste em uma das causas de hipogonadismo hipergonadotrófico. A respeito dessa síndrome, assinale a alternativa incorreta.
 - a) Cursa com níveis de testosterona variando de normais a ausentes e elevados níveis de FSH e LH.
 - b) O cariótipo mais comum é o 47, XXY.
 - c) Os indivíduos cursam com aumento dos níveis de inibina B e hormônio antimülleriano durante a puberdade.
 - d) A puberdade pode iniciar na idade adequada, mas não evolui conforme o esperado para a idade.

FLUXOGRAMA

Abordagem do paciente com atraso puberal



(Legenda: HF: história familiar; IO: idade óssea; VC: velocidade de crescimento; FSH: hormônio folículo estimulante; LH: hormônio luteinizante; TSH: hormônio tireoestimulante; T4 Livre: tiroxina ou tetraiodotironina; RCCP: retardo constitucional do crescimento e da puberdade; HH: hipogonadismo hipogonadotrófico; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina; hCG: gonadotrofina coriônica humana; RM: ressonância nuclear magnética; SNC: sistema nervoso central; PRL: prolactina).

Fonte: modificado de SPERLING, M. A. Endocrinologia Pediátrica 4^a. Ed. Elsevier, 2015.

GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Os pacientes com RCCP apresentam uma diminuição transitória e funcional da secreção de GH. Assim, eles cursam com baixa estatura em relação à idade cronológica, com redução da velocidade de crescimento e idade estatural compatível com a idade óssea atrasada. Ao entrarem na puberdade, um pouco depois do esperado, há uma compensação no crescimento, resultando em altura normal para indivíduo adulto.
2. Meninas: síndrome de Turner; meninos: síndrome de Klinefelter.
3. C. A síndrome de Klinefelter consiste na principal causa de hipogonadismo hipergonadotrófico em meninos, sendo o cariótipo mais comum o 47, XXY. Por se tratar de uma falência gonadal primária, a produção de testosterona tende a ser baixa e, por ausência de feedback negativo adequado sobre a hipófise, as gonadotrofinas tornam-se altas. Apesar disso, a função das células de Leydig é variável na evolução da síndrome, possibilitando que a produção de testosterona seja normal em alguns casos. Devido à falência testicular progressiva e à disfunção das células de Sertoli, há uma redução dos níveis de inibina B e hormônio antimulleriano durante a puberdade. Além disso, esta pode ser iniciada na idade esperada, porém a sua evolução é inadequada.

REFERÊNCIAS

- COMINATO, L. Puberdade precoce: diagnóstico e conduta. Acompanhamento da saúde do adolescente pelos pediatras. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo. Ano 5, n° 4, p. 4. Jul/Ago, 2020.
- SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. O Essencial em Endocrinologia. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). Rotinas em Endocrinologia. Porto Alegre: Artmed, 2015.
- SPERLING, M. A. Endocrinologia Pediátrica 4^a. Ed. Elsevier, 2015.
- Tratado de Pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria, 4^a. Ed. Barueri, SP: Manole, 2017.
- VILAR, L. (ed.). Endocrinologia Clínica. 6^a. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SEÇÃO VIII

ABORDAGEM GERAL DO PACIENTE COM DESORDENS DO EIXO TIREOIDIANO

CASOS CLÍNICOS

21. HIPOTIREOIDISMO

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-21

22. HIPERTIREOIDISMO

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-22

23. NÓDULOS E CA TIREOIDIANOS

DOI: 10.51859/amplla.ecc136.1122-23

CASO CLÍNICO 21

HIPOTIREOIDISMO

Lúcio Soares e Silva Neto, Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos, Amanda Beatriz Sobreira de Carvalho, Tatiana de Sá Roque, Louise Lara Martins Teixeira Santos e Flora Nascimento da Paz

ID: L. P. B., feminino, 67 anos, casada, branca, aposentada, natural de Fortaleza-CE, residente em Sobral-CE e procedente do Hospital do Coração de Sobral.

Queixa principal: "aperto no peito quando sobe a escada", há uma semana.

HDA: paciente refere que há 6 semanas buscou atendimento médico no Hospital do Coração de Sobral com queixa de palpitações, as quais tiveram início abrupto e sem fator desencadeante. Além disso, relata sensação de síncope imediata. Ao chegar a essa instituição, realizou eletrocardiograma (ECG) de 12 derivações, o qual foi laudado como uma taquicardia sinusal e, assim, prescrito propranolol (60-80 mg, via oral, de 6/6h) pelo cardiologista plantonista. Ademais, relata que foram solicitados alguns exames laboratoriais para a investigação do caso, como TSH, T₄ livre, entre outros, recebendo alta com a indicação de Holter de 24h. A paciente refere que, ao retorno após 2 semanas, foi informada de que o Holter se encontrava normal, porém seus níveis de hormônios tireoidianos estavam alterados e mereciam investigação por um especialista; sendo TSH de 15 mUI/L (V. R. = 0,4 a 4,5 mUI/L) e T₄ livre de 1,2 ng/dL (V. R. = 0,9 a 1,8 ng/dL). Logo, houve o encaminhamento para um endocrinologista. Na semana seguinte, a paciente refere ter sido atendida pelo especialista, o qual iniciou tratamento com levotiroxina (1,5 µg/kg/dia via oral), solicitou alguns exames laboratoriais e pediu que a paciente retornasse quando todos os exames estivessem concluídos. A idosa relata que, desde o início do atual tratamento, surgiu insidiosamente um aperto no peito sempre que ela termina de subir as escadas do seu prédio. Esse sintoma teve início leve, mas vem piorando em intensidade e frequência, com melhora apenas ao repouso. Relata, ainda, que está hiporéxica, mas, paradoxalmente, houve ganho ponderal, o qual foi acompanhado também de apatia e mialgia.

Antecedentes pessoais:

- *Comorbidades:* refere ter histórico de doença arterial coronariana crônica, com diagnóstico há cinco anos; doença de Addison há 30 anos, com algumas exacerbações pelo menos uma vez ao ano;
- *História obstétrica:* G2 P2 (N2 C0) A0;
- Nega alergias e/ou efeitos adversos de medicamentos.

Medicamentos em uso domiciliar: AAS, enalapril, rosuvastatina, nitrato sublingual de resgate, Prednisona (de uso irregular).

Antecedentes familiares: pai falecido por infarto agudo do miocárdio (IAM) aos 70 anos e mãe falecida por complicações de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) aos 51 anos; além disso, uma de suas irmãs foi diagnosticada recentemente com tireoidite de Riedel; filhas saudáveis.

Hábitos de vida: refere consulta prévia com nutricionista ao diagnóstico de doença arterial coronariana, mas, atualmente, não segue dieta protocolada, alimentando-se de carboidratos e gorduras insaturadas em grande quantidade. Nega realização de atividade física.

Exame físico:

- *Ectoscopia:* regular estado geral, hipocorada (2+/4), lúcida e orientada no tempo e no espaço.
- *Sinais vitais:* PA=120x100 mmHg; FC=80 bpm; FR=20 irpm.
- *Medidas antropométricas:* peso = 90,3 kg (anterior = 84,9 kg), altura de 1,63 m, IMC = 33,9 kg/m².
- *Tireoide:* difusamente aumentada, com consistência firme e superfície irregular.
- *Sistema cardiorrespiratório:* achados fisiológicos.
- *Exame neurológico:* hiporreflexia generalizada (+/4).

Exames laboratoriais solicitados (*jejum de 8h*): colesterol total de 224 mg/dL; LDLC de 132 mg/dL (classificada previamente como de risco intermediário); triglicerídeos de 250 mg/dL; no hemograma, apresentou características de uma anemia macrocítica/hipocrônica, com neutrófilos hipersegmentados; TSH de 13,1 mUI/L (V. R. = 0,4 a 4,5 mUI/L) e T₄ livre de 1 mUI/L (V. R. = 0,9 a 1,8 ng/dL).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Como deve ser a abordagem terapêutica?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente com história prévia de DAC crônica e doença de Addison relata ter iniciado tratamento com levotiroxina via oral há 3 semanas, devido à suspeita de hipotireoidismo subclínico. Entretanto, ao retornar ao especialista, queixou-se de precordialgia aos médios esforços há uma semana, associado a sintomas inespecíficos, como hiporexia,

ganho ponderal, apatia e mialgia. Medicações de uso contínuo: AAS, Enalapril, Rosuvastatina e Prednisona. **Exame físico:** regular estado geral, lúcida e orientada no tempo e no espaço, hipocorada (2+/4+); PA=120x100 mmHg; tireoide difusamente aumentada; hiporreflexia generalizada (1+/4+). **Exames laboratoriais:** LDL-c = 132 mg/dL; hemograma = anemia macrocítica/hipocrômica; TSH de 13,1 mUI/L (V. R. = 0,4 a 4,5 mUI/L) e T₄ livre de 1 mUI/L (V. R. = 0,9 a 1,8 ng/dL).

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- Diagnóstico sindrômico: hipotireoidismo.
- Diagnósticos diferenciais: tireoidites de forma geral, deficiência de iodo, anemias, síndrome do eutireoideo doente, transtorno depressivo maior, pan-hipopituitarismo, entre outros.
- Diagnóstico etiológico: tireoidite linfocítica crônica (tireoidite de Hashimoto).
- Qual a próxima etapa para confirmação desse diagnóstico: nova dosagem de TSH e T₄ livre em um prazo de 3 a 6 meses para confirmação de hipotireoidismo subclínico; solicitar os anticorpos Anti-TPO (mais sensível e específico – presente em 90 a 95% dos pacientes) e Anti-TG (menos sensível – presente em até 60% dos casos); verificar presença de fatores preditivos para desenvolvimento de hipotireoidismo franco; realizar investigação da anemia por meio da mensuração do anticorpo anti-célula parietal e da vitamina B12.
- Qual o próximo passo terapêutico: caso seja confirmado o diagnóstico de anemia perniciosa, com deficiência de vitamina B12, deve-se prescrever Cianocobalamina e encaminhar para gastroenterologista para investigação de possível gastrite atrófica. Deve-se mensurar os níveis de cortisol, devido ao histórico de má adesão à terapia de reposição de insuficiência adrenal e, caso seja necessário, iniciar reposição de glicocorticoide a fim de evitar um colapso metabólico ao se administrar a levotiroxina. Como houve relato de exacerbação da DAC, há necessidade de avaliação de um cardiologista para definir melhor a conduta do ponto de vista cardiovascular. Após controle cardiovascular, iniciar reposição com L-T₄ com 12,5 a 25 mcg/dia, reajustando a dose em 12,5 a 25 mcg, a intervalos de 15 a 30 dias. Marcar retorno em 4 a 8 semanas para avaliar alcance das metas terapêuticas.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Nossa paciente tem um quadro de Hipotireoidismo Primário (HP) que corresponde a 95% de todos os casos de hipotireoidismo, sendo os 5% restantes formados pelo hipotireoidismo central (secundário e terciário). A mensuração atual dos hormônios tireoidianos, no entanto, demonstrou que, na verdade, estamos lidando com um quadro de hipotireoidismo primário subclínico, uma condição cada vez mais prevalente, principalmente, em mulheres idosas (maior que 65 anos), chegando a atingir 4 a 8% da

população em geral. Além disso, é visto que L. P. B apresenta vários fatores preditivos para o desenvolvimento franco do HP (TSH > 10; história familiar de autoimunidade da tireoide, por exemplo), bem como fatores de risco cardiovasculares que podem ser incrementados pelo aumento persistente do TSH.

No entanto, em um primeiro momento, a paciente se apresentou ao serviço de saúde devido a um quadro de tireotoxicose, a qual pode ocorrer na apresentação aguda de uma tireoidite, devido ao dano às células foliculares, com liberação dos hormônios tireoidianos armazenados nos folículos para a circulação de forma abrupta. O período de tireotoxicose dura de 1 a 4 semanas, a depender de três fatores: intensidade da lesão inflamatória, idade do paciente e reserva tireoidiana no momento da lesão aguda. Logo, uma taquicardia sinusal levou a paciente a procurar o Hospital do Coração com palpitação, onde foi medicada com beta-bloqueador (diminuir os sintomas da síndrome adrenérgica). Sabendo que uma das principais causas de taquiarritmia é tireotoxicose, o cardiologista iniciou a investigação de tal síndrome e, ao retorno, observou certa divergência entre a sintomatologia apresentada e o resultado do TSH e T₄ livre, fazendo com que logo encaminhasse ao endocrinologista.

Já na primeira consulta, o médico classificou a situação como Hipotireoidismo Subclínico, uma condição que se apresenta quando os níveis de TSH estão elevados e os de T₄ livre estão normais. A indicação do tratamento nessas situações ainda é controversa entre os profissionais, mas o Consenso de Hipotireoidismo Subclínico da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, publicado em 2013, definiu alguns critérios que serão abordados ao longo do capítulo. É sabido que a maioria dos pacientes com essa condição são assintomáticos, sendo que alguns podem apresentar sintomas inespecíficos (como nossa paciente). Um fato interessante a ser comentado é a mialgia referida, uma vez que tal queixa não é comum no hipotireoidismo franco, mas se manifestou nessa situação. Isso ocorreu devido ao uso prévio de estatinas pela paciente motivado pelo diagnóstico de doença coronariana, uma vez que essas drogas têm efeito miotóxico, ocasionando um sinergismo entre as duas situações.

Ao retorno com o endocrinologista, a paciente traz os exames laboratoriais, os quais demonstraram dislipidemia (mesmo com uso de estatinas), manutenção do diagnóstico bioquímico de hipotireoidismo subclínico e um hemograma sugestivo de anemia macrocítica e hipocrômica. O resultado tem sua importância com base em dois conceitos: 1) anemia é um dos diagnósticos diferenciais de hipotireoidismo e deve ser descartada como causa dos sintomas; 2) anemia pode ser uma síndrome concomitante com o HP, uma vez que sua possível etiologia é gastrite atrófica com produção de anticorpos anti-células parietais, o que prejudicaria a absorção de vitamina B12. Ademais, dona L. P. B. Retornou com novas queixas, sendo a principal uma dor anginosa. Nesse momento, descobrimos a importância desse caso para o clínico entender as particularidades do tratamento de reposição de tiroxina em pacientes com enfermidades cardiovasculares prévias, pois é de conhecimento médico que esses

pacientes precisam receber introdução diferenciada da dose, que será abordada mais à frente, e, caso haja manifestações isquêmicas com início do tratamento, é necessário avaliação cardiológica para manejo terapêutico conjunto. Outra particularidade que também é observada consiste na necessidade de avaliação dos níveis de cortisol e reposição caso necessário, uma vez que, em pacientes com baixos níveis desse hormônio, a administração de L-T₄ pode precipitar crise adrenal, cuja fisiopatologia foge do escopo desse material.

Em última análise, devemos ressaltar a importância da história clínica e do exame físico para estabelecer o diagnóstico correto. Por exemplo, o que irá diferenciar o nosso diagnóstico (tireoidite de Hashimoto) de tireoidite *postpartum* é o histórico prévio de gravidez de 4 a 8 semanas atrás. Outro ponto relevante é a presença de uma hipertensão convergente, característica do hipotireoidismo, e que demonstra risco cardiovascular aumentado, o que corrobora a opção de tratamento.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para tal abordagem

- Hipotireoidismo, mixedema e coma mixedematoso:** o *hipotireoidismo* é uma síndrome clínica e bioquímica secundária à deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos, resultando em alentecimento geral dos processos metabólicos. *Mixedema* é a expressão clínica plena do hipotireoidismo. *Coma mixedematoso* é a forma mais grave desta síndrome, com alta mortalidade e é definido pela tríade clássica: evento precipitante, hipotermia e alteração do nível de consciência.
- Hipotireoidismo primário x hipotireoidismo central:** o *hipotireoidismo primário* ocorre por doença no tecido tireoidiano, o qual deixa de ser capaz de produzir os hormônios T3 e T4 em quantidades suficientes. Principais causas: autoimunidade (principal); uso de radioiodo; secundário ao uso de medicamentos; entre outros. *Hipotireoidismo central* ocorre quando há disfunção na hipófise (secundário) ou no hipotálamo (terciário); devido à dificuldade para diferenciar essas situações e o manejo ser o mesmo, eles têm a mesma nomenclatura.

HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO	HIPOTIREOIDISMO CENTRAL
Tireoidite autoimune crônica	Tumores hipofisários, metástases, hemorragia
Tireoidite subaguda, silenciosa ou pós-parto	Cirurgia/trauma
Deficiência de iodo	Doenças infiltrativas
Tireoidectomia, tratamento com iodo radioativo, radiação externa	Doenças infecciosas
Medicamentos: amiodarona, lítio, iodo	Hipofisite linfocítica crônica
Doenças infiltrativas	Tumores cerebrais

Tabela 21.1 – Principais etiologias de hipotireoidismo primário e central. Fonte: Vilar, 2016.

3. **Taquicardia sinusal:** é uma taquiarritmia em ritmo sinusal de QRS estreito, com frequência entre 100 e 160 bpm. Essa condição pode ocorrer por resposta fisiológica ao exercício e ao estresse emocional, mas, quando ocorre por tireotoxicose ou reentrada sinusal, é classificada como inapropriada e requer tratamento com betabloqueador.

● **Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?**

Quadro clínico:



Figura 21.1 – A) mostra a característica fáceis mixedematoso, onde podemos ver o edema facial e periorbital, além do tom mais amarelado da pele. B) mostra a mesma paciente após o início da reposição hormonal, evidenciando uma rápida recuperação. A figura 2 exemplifica o edema periorbital que ocorre devido ao acúmulo de mucopolissacarídeo nessa região. Fonte: Vilar, 2016.

Por se tratar de uma deficiência de hormônios com ação sistêmica extensa, os sinais e os sintomas no paciente hipotireoideo serão muitos e, por vezes, inespecíficos. Entretanto, é visto na prática clínica que vários pacientes, principalmente na fase inicial da doença, podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos. Além disso, devido ao fato de que cerca de 10 a 15% da função da tireoide independe da ação do TSH, os casos de hipotireoidismo secundário e terciário terão menos sintomas. A fim de abordar de maneira mais sucinta e prática, faremos uma descrição breve dos efeitos em cada sistema ou órgão. Outro ponto a ser esclarecido é que grande parte dessa apresentação clínica pode ser revertida após o tratamento adequado da situação, mas, em caso de interrupção do tratamento, as manifestações do hipotireoidismo franco retornam com maior rapidez (sintomas de mixedema em 3 meses⁵) quando comparado ao início insidioso do quadro.

● **Sistema cardiometabólico**

Essa síndrome estará associada à bradicardia, redução do débito cardíaco, hipofonese de bulhas cardíacas e alterações inespecíficas do segmento ST. Durante a realização do exame físico cardiovascular ou exames de imagem do tórax, podemos visualizar cardiomegalia, a qual pode estar associada a quadro de insuficiência cardíaca congestiva ou a de derrame pericárdio (radiografia de tórax mostrará o “coração em moringa”). Ademais, sabemos que pacientes com deficiência hormonal tireoidiana irão apresentar

aumento sérico de LDLc com HDL normalizado, o qual pode ser acompanhado ou não de uma hipertrigliceridemia. Tais alterações já aumentam de forma isolada o risco cardiovascular isquêmico do paciente, mas, segundo estudos⁴, as moléculas de LDL de pacientes com hipotireoidismo tendem a ser mais facilmente oxidadas, tornando-as ainda mais aterogênicas. Outrossim, pode ser verificado, durante a aferição da pressão arterial, uma hipertensão convergente, caracterizada por uma diferença entre PAS e PAD menor que 30 mmHg.

- **Sistema endócrino**

Caracteristicamente poderá ocorrer hiperprolactinemia, cujo principal motivo é um aumento da secreção do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) pelo hipotálamo, e, em casos de doenças de longa data sem tratamento adequado, podemos observar hipertrofia da parte anterior da glândula pituitária devido à hiperplasia de células lactotróficas e tireotróficas.

- **Manifestações neurológicas, oftalmológicas e psiquiátricas**

Ao pensarmos sobre acometimento neurológico nessa condição, logo vem à tona o estado de sonolência, a hiporreflexia generalizada (um sinal bem característico é o de Woltman), fala lenta e arrastada, entre outros. No entanto, a principal e a mais grave manifestação nesse sistema é o coma mixedematoso. Já com relação aos acometimentos psiquiátricos e oftalmológicos, há relatos na literatura⁴ de sintomas psicóticos (loucura mixedematosas) e aumento de risco para desenvolvimento de glaucoma, respectivamente.

- **Sistema musculoesquelético**

Pode ocorrer fadiga muscular, mialgia, artralgia, derrames articulares, pseudogota e intolerância às estatinas, lembrando que poderá haver aumento da creatinofosfoquinase e risco de miopatia.

- **Exame físico da tireoide**

É factível de estar presente ao exame físico um bócio secundário à tireoidite de Hashimoto (principal etiologia em adultos) ou à deficiência grave de iodo (bócio endêmico).



Figura 21.3 –
Paciente
apresenta uma
ascite
mixedematosas.
Fonte: Vilar 2016

SINAIS	SINTOMAS
Gerais: obesidade leve (por aumento de retenção hídrica).	Intolerância ao frio, fadiga, rouquidão, fraqueza e cãibra muscular.
Sistema nervoso: sonolência, redução da audição, ataxia cerebelar, reflexos tendinosos retardados, síndrome do túnel do carpo.	Letargia, redução de memória e capacidade de concentração.
Sistema gastrointestinal: macroglossia, ascite, aumento de risco para doença hepática gordurosa não alcoólica.	Náuseas, constipação, hiporexia.
Sistema cardiorrespiratório: bradicardia, hipertensão convergente, derrame pleural e pericárdico.	Redução da tolerância ao exercício.
Sistema reprodutivo: nada observado.	<i>Mulheres:</i> irregularidade menstrual, perda de libido e infertilidade. <i>Homens:</i> perda de libido, disfunção erétil e oligospermia.
Pele e fâneros: edema periorbitário (característico da fácie mixedematoso), palidez e edema de face, mãos e tornozelo. Pele amarelada por acúmulo de caroteno. Madarose.	Pele seca e fria, alopecia, unhas brilhantes, cabelos secos e quebradiços, lentidão em processos cicatriciais.

Tabela 21.2 – Sintetiza as principais manifestações clínicas do hipotireoidismo nos diversos sistemas. Fonte: acervo autoral.

Diagnóstico laboratorial

- **Hipotireoidismo Primário (HP)**

O padrão de alteração do eixo hipófise-tireoide é TSH elevado e baixos níveis de T4 livre. Três observações devem ser feitas com relação a esses dados: 1) o TSH é o primeiro parâmetro laboratorial a sofrer alteração, ou seja, é o mais sensível (75%), sendo importante caracterizar o hipotireoidismo subclínico ao se observar o seu aumento isolado; 2) aproximadamente, 1/3 dos pacientes com hipotireoidismo não apresentarão redução de tri-iodotironina (T3), e, mesmo que ocorra, sempre irá suceder a de tetraiodotironina (devido à ação das deiodinases), o que justifica a falta de necessidade de sua mensuração; 3) na maioria das oportunidades, prefere-se dosar os hormônios livres em detrimento aos hormônios totais, uma vez que os níveis séricos totais (inclui os hormônios ligados a proteínas transportadoras) podem variar muito em função do aumento ou da redução de tais moléculas.

• **Hipotireoidismo Central (HC)**

O padrão de alteração do eixo hipófise-tireoide é uma diminuição de T4 livre e TSH pode estar normal, baixo ou, em algumas situações, aumentado (geralmente, com menos de 10 mUI/L). Então, é evidente que existe certo paradoxo. Como pode haver um hipotireoidismo central com níveis aumentados de TSH? A resposta é que essas moléculas de TSH estão com reduzida bioatividade intrínseca devido à ocorrência de uma maior quantidade de ácido siálico em sua estrutura. Além disso, um importante diferencial entre um HP e HC é que, em geral, neste último, teremos alteração de outros eixos hormonais. Tal informação será importante para fazer o diagnóstico diferencial dessas condições.

FLASHCARD 1

Tem-se sugestão para tratamento de hipotireoidismo subclínico uma vez que...

IMPORTANTE!

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO (HS):

- É uma condição de insuficiência tireoidiana moderada, em que haverá níveis normais de T3 e T4 e um aumento moderado de TSH. Pode se distinguir duas categorias de pacientes:
 - Aumento discreto de TSH: 4.5 a 10mUI/L;
 - Níveis superiores a 10 mUI/L.
- A principal causa de HS é Tireoidite de Hashimoto.
- O diagnóstico de HS persistente deve ser confirmado com a reavaliação do TSH em 6 a 12 meses após primeira dosagem.

Diagnósticos diferenciais

• **Tireoidites:**

São patologias da tireoide caracterizadas por processo inflamatório deste órgão, podendo levar à disfunção tireoidiana transitória e, mais raramente, à disfunção permanente. Uma das principais formas de realizar o diferencial dessas entidades é por meio da cronologia, em que teremos as tireoidites agudas, subagudas e crônicas, não sendo o escopo do presente capítulo descrever todos os tipos.

• **Deficiência de iodo:**

O iodo é sabidamente uma molécula essencial na síntese dos hormônios tireoidianos, uma vez que é um dos seus principais constituintes. Logo, na ausência do consumo dessa substância, poderemos ter como consequência hipotireoidismo devido à incapacidade de síntese hormonal. Deve-se diferenciar de outras causas de

hipotireoidismo por meio da identificação de fatores de risco na anamnese, por exemplo, se o paciente é procedente de áreas onde é endêmica a deficiência de iodo. Ademais, deve-se pesquisar a presença de bócio tireoidiano e suas características; além disso, caso seja necessário, solicitar níveis séricos de iodo.

- **Anemias:**

É sabido e, inclusive, já comentado, que a síndrome do hipotireoidismo e a síndrome anêmica podem se sobrepor em algumas situações, o que pode causar ainda mais dificuldade na diferenciação clínica. Pacientes com deficiência de hormônios tireoidianos podem apresentar anemia normocítica ou macrocítica por redução de eritropoietina, ou, como foi apresentado no caso clínico, deficiência de vitamina B12 quando associada à autoimunidade tireoidiana. Além disso, o quadro clínico de uma anemia traz sintomas que também são vistos no hipotireoidismo, como fadiga e palidez. Ademais, há, na realização do exame físico, um dado que corrobora o achado de hipotireoidismo em paciente com anemia, que é a presença de bradicardia, apesar desta condição hemodinâmica.

- **Doença de Addison:**

O que faz com que essa entidade seja necessária no diagnóstico diferencial é que ela também pode cursar com TSH elevado. Dessa forma, pode trazer certa dificuldade para diferenciar as duas etiologias, especialmente nos quadros de hipotireoidismo subclínico, que geralmente é assintomático ou com poucos sintomas inespecíficos. Outrossim, vemos que pode haver sobreposição de síndromes, uma vez que há associação confirmada em literatura entre insuficiência adrenal primária e certas tireoidites autoimunes, as quais compartilham, inclusive, alguns autoanticorpos. O diferencial é feito principalmente com a evolução do quadro clínico e pela mensuração hormonal. Para saber mais sobre insuficiência adrenal, leia o caso clínico sobre tal condição.

FLASHCARD 2

O que são os efeitos de Wolff-Chaikoff e Jod-Basodow?

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

Há diminuição da possibilidade de progredir para hipotireoidismo franco, que ocorre normalmente em 3 a 5% dos casos ao ano. Alguns estudos (1-3) mostraram que o aumento persistente do TSH pode levar à disfunção endotelial, o que se relaciona com piora da ICC em idosos e maior incidência e mortalidade por DAC em pessoas com menos de 65 anos.

- **Transtorno depressivo maior:**

É um transtorno de humor definido pelo Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (5ª edição), e, como a maioria dos transtornos psiquiátricos, consiste em um diagnóstico de exclusão, sendo necessário descartar causas orgânicas. Dessa forma, é imprescindível descartar hipotireoidismo antes de fechar diagnóstico de qualquer transtorno de humor, uma vez que o quadro clínico pode confundir pela presença da sonolência, voz arrastada, dificuldade cognitiva e a apatia.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

Efeito Wolff-Chaikoff: Iodo induz hipotireoidismo, uma vez que a exposição excessiva ao iodeto tende a frear a síntese dos hormônios por meio do bloqueio de algumas etapas. É um mecanismo de defesa contra tireotoxicose nessas situações.

Efeito de Jod-Basedow: Desenvolvimento paradoxal de hipertireoidismo no excesso de iodo. Ocorre em situações com hipерresponsividade das células foliculares ao TSH.

• **Panhipopituitarismo:**

Um ponto importante a se abordar é que, nessa condição, pode haver hipotireoidismo, com a presença de sinais e sintomas clássicos. Entretanto, é um tipo de HC, que geralmente apresenta sintomas mais leves, apresenta um padrão do eixo hipófise-tireoide característico diferente do padrão do HP e, em geral, irá apresentar deficiência em outros eixos hormonais, bastando pesquisar na anamnese sinais e sintomas de outros eixos ou solicitar mensuração dos níveis séricos de outros hormônios tróficos, por exemplo, gonadotropina e somatotropina.

• **Intoxicação por drogas, como amiodarona e lítio:**

A principal forma de excluir a causa medicamentosa de hipotireoidismo é na anamnese ao questionar medicamentos em uso. É importante lembrar que, além desses explicitados, existem outros fármacos relacionados com o desenvolvimento dessa síndrome, como iodeto e tionamidas.

• **Dislipidemias:**

Como já abordado, o paciente hipotireoideo poderá apresentar disfunções do metabolismo dos lipídios, principalmente do colesterol. Logo, precisamos fazer o diferencial com dislipidemias primárias e outras variações de secundárias. Para saber mais sobre o assunto, leia o caso clínico sobre dislipidemias.

● **Tratamento**

Como em muitas outras endocrinopatias relacionadas à deficiência hormonal, o tratamento do paciente hipotireoideo tem como base a reposição hormonal com levotiroxina (L-T4) em dose única diária, uma vez que tem meia-vida de aproximadamente 7 dias. As doses de reposição (Tabela 3) dependerão da idade, sexo, **peso ideal (o que depende principalmente da massa magra do indivíduo)**, altura e reserva tireoidiana que o paciente ainda apresenta.

FLASHCARD 3

Qual situação em que se mensura o T4 total para avaliação da função tireoidiana?

Doses de reposição de Levotiroxina

Idade	Dose (μg/kg/dia)
Neonatos	10 a 15
3 a 12 meses	6 a 10
1 a 3 anos	4 a 6
3 a 10 anos	3 a 5
10 a 16 anos	2 a 4

Doses de reposição de Levotiroxina	
Idade	Dose ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$)
16 a 65	1.7
> 65 anos	1
Em pacientes > 65 anos, coronariopatas ou com hipotireoidismo grave de longa data, inicia-se a reposição com 12.5 a 25 $\mu\text{g}/\text{dia}$, fazendo o reajuste na mesma quantidade a cada 15 a 30 dias.	

Tabela 21.3 – Apresenta as doses de reposição de Levotiroxina de acordo com a faixa etária.

Fonte: Vilar, 2016.

O principal efeito adverso que devemos nos atentar ao tratar esse paciente é o hipertireoidismo iatrogênico, o que traz ainda mais importância para uma monitorização adequada. Ademais, alguns estudos⁴ sugeriram relação com osteoporose, mas somente em mulheres pós-menopausa.

FLASHCARD 4

Qual a meta terapêutica do hipotireoidismo central?

Algumas orientações ao paciente consistem em: 1) tomar a medicação em jejum, idealmente 60 minutos antes da primeira refeição (até 30 minutos é aceitável), ou, pelo menos, 4 horas após a última refeição; 2) evitar a troca da apresentação comercial da substância; 3) alertar o paciente sobre as consequências da má adesão ao tratamento e sobre alguns hábitos ou condições que poderão reduzir a absorção da L-T4 (tabela 4).

RESPOSTA DO FLASHCARD 3

Durante a GRAVIDEZ! Uma vez que nessa situação há aumento da globulina ligadora de tiroxina (hiperestrogenismo), fazendo com que haja um aumento dos níveis totais e que os livres estejam falsamente reduzidos.

Situações de necessidade aumentada de L-T4	Situações de necessidade diminuída de L-T4
Diminuição da absorção intestinal (alguns hábitos nutricionais, doença inflamatória intestinal, fármacos ou cirurgias).	Envelhecimento, pacientes com mais de 65 anos.
Aumento do metabolismo hepático (rifampicina e alguns anticonvulsivantes).	Terapia androgênica em mulheres.
Diminuição da conversão de T4 em T3 (amiodarona, lítio e iodo).	
Inibição da secreção de hormônios (amiodarona, lítio e iodo).	
Medicamentos: amiodarona, lítio, iodo	
Gravidez (aumento de globulina ligadora de tiroxina).	

Tabela 21.4 – Resume as principais condições ou situações que podem exigir aumento ou diminuição da dose de levotiroxina. Fonte: Vilar, 2016.

Metas terapêuticas e monitoramento

Para o HP, devemos ajustar a meta de TSH para cada paciente de acordo com a idade (Tabela 5), realizando a primeira mensuração 6 semanas após o início do tratamento. Em caso de TSH ainda elevado, aumentase a dose de L-T4 em 12.5 a 25 µg/dia até que entre na faixa de TSH estipulada. Já em situações de TSH suprimido, reduz-se a dose. As mensurações de monitoramento devem ser realizadas a cada 6 a 12 meses.

RESPOSTA DO FLASHCARD 4

Manter a concentração sérica de T4 livre (dosada pela manhã antes da ingestão da LT4) na média do valor de referência para o método (em torno de 1,3 ng/dl). O TSH não deve ser avaliado como meta terapêutica nos casos de hipotireoidismo central!

Metas na reposição de L-T₄ de acordo com a faixa etária

Faixa de idade (anos)	Nível de TSH (mUI/L)
20 a 60	0.5 a 2.5
60 a 70	2 a 6
70 a 80	2 a 8
> 80	Até 10

Tabela 21.5 – Apresenta as metas terapêuticas de TSH de acordo com a faixa etária para pacientes com hipotireoidismo primário. Fonte: Vilar, 2016.

IMPORTANTE!

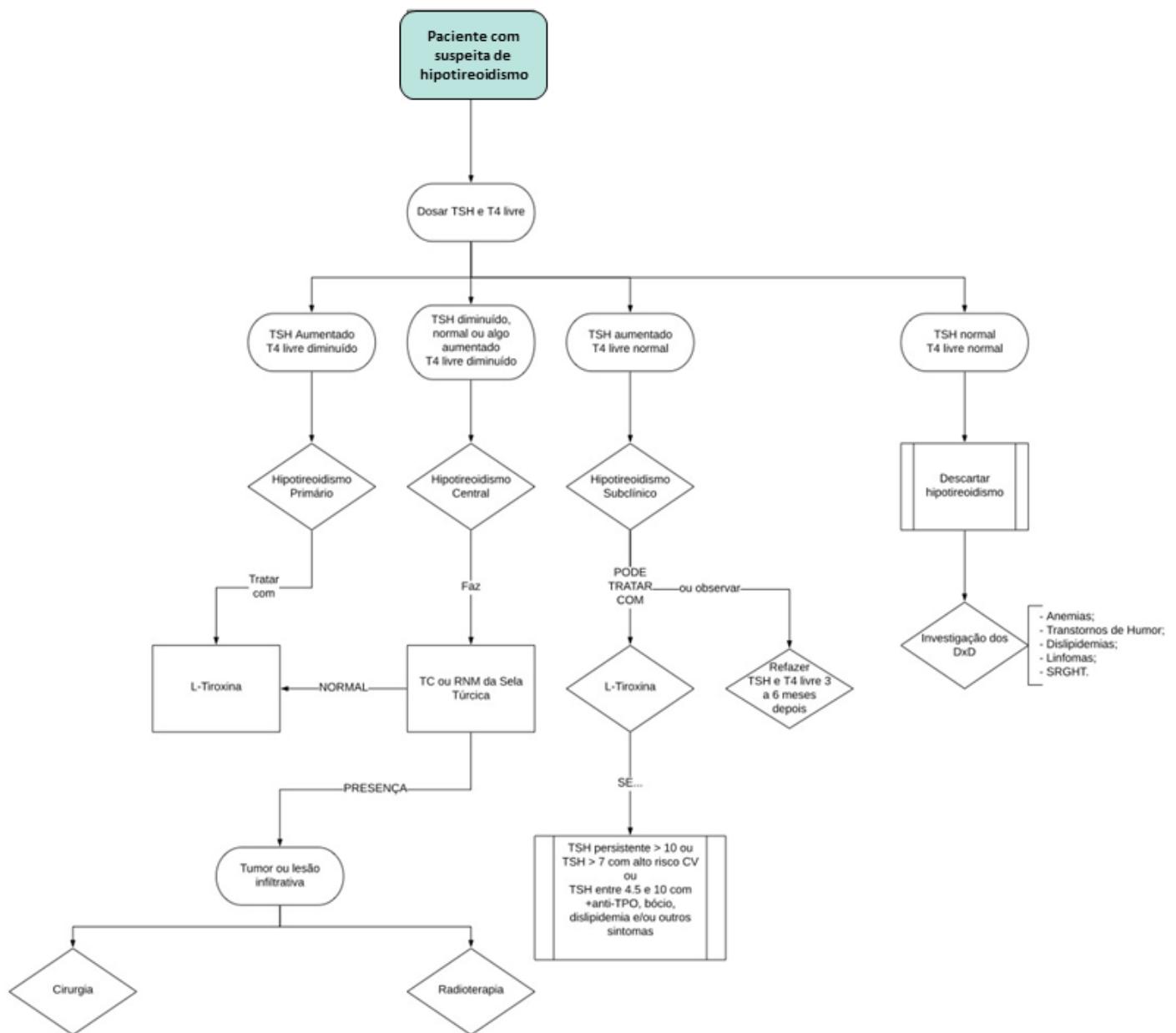
HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO (HS):

- Como já vimos, devemos realizar o tratamento dessa condição por meio do uso da L-tiroxina.
 - Níveis séricos de TSH persistentemente > 10 mUI/L;
 - > 7 mUI/L, se for estimado um risco cardiovascular alto;
 - TSH entre 4.5 e 10 mUI/L, caso haja positividade de Anti-TPO, presença de bocio, dislipidemia ou de sintomas de hipotireoidismo;
 - Gestantes e mulheres pretendendo engravidar: sempre tratar e manter TSH < 2.5 mUI/L.
- A literatura⁷ indica que doses de 25 µg/dia geralmente são suficientes para o tratamento de pacientes com hipotireoidismo subclínico com TSH entre 4 e 8 mUI/l e doses de 50 µg/dia costumam ser suficientes para pacientes com TSH entre 8 e 10 mUI/l.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Como se caracteriza a síndrome do eutireoideo doente? Por que ocorre?
2. Quando fazer a pesquisa de hipotireoidismo?
3. Qual a manifestação de pior prognóstico do hipotireoidismo? Como realizar seu manejo terapêutico?

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Ocorre em pacientes com doenças sistêmicas graves ou que realizaram cirurgias de grande porte, nos quais há uma redução dos níveis de T_3 devido ao aumento da conversão periférica de T_4 em T_3 por inibição da 5'-monodeiodinação, gerando, também, aumento dos níveis de T_3 reverso (forma biologicamente inativa). Estudos apontam esse mecanismo como um estado de adaptação para limitar a atividade catabólica dos hormônios tireoidianos e, assim, evitar seu possível efeito deletério nos indivíduos nessas situações. Na fase de recuperação, T_4 e T_3 se normalizam, mas o TSH pode chegar a ser superior a 20 mUI/L. Não se trata com reposição hormonal. Alguns autores⁴, inclusive, sugerem que não se mensure essas substâncias em pacientes nessas condições, a não ser que tenha suspeita forte de disfunção tireoidiana.
2. Deve-se fazer a pesquisa em pacientes com sintomas sugestivos ou indivíduos assintomáticos que possuem alguns dos fatores de risco indicados: idade > 60 anos (principalmente no sexo feminino); identificação de bócio (difuso ou nodular); histórico de tratamento com radioterapia para tumor de cabeça e pescoço; histórico de tireoidectomia ou tratamento com iodo radioativo; presença de doenças autoimunes; gestação; presença de anomalias cromossômicas, como síndrome de Down e Turner; dislipidemias; uso de medicamentos, como lítio, amiodarona, interferon-alfa.
3. Coma mixedematoso! Muitos pacientes desconhecem diagnóstico prévio de hipotireoidismo. Devido à gravidade do quadro, não se espera confirmação por meio de dosagem hormonal; devemos proceder com: 1) medidas de suporte; 2) tratamento de fator precipitante; 3) aquecimento corporal gradual e passivo; 4) reposição de corticoide; 5) reposição do hormônio tireoidiano: levotiroxina, VO, 500 mcg dose de ataque, seguida de 100 a 175 mcg/dia em manutenção.

REFERÊNCIAS

CARVALHO, Gisah Amaral de; PEREZ, Camila Aluam Silva; WARD, Laura Sterian. Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia**, Curitiba, v. 3, n. 57, p. 193-204, mar. 2013.

GAO, Cuixia; LI, Tingting; LIU, Jing; GUO, Qian; TIAN, Limin. Endothelial Functioning and Hemodynamic Parameters in Rats with Subclinical Hypothyroid and the Effects of Thyroxine Replacement. **Plos One**, [s.l.], v. 10, n. 7, p. 1-14, 9 jul. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0131776>.

KC, Rajendra; KHATIWADA, Saroj; MEHTA, Kishun Deo; PANDEY, Pratikshya; LAMSAL, Madhab; MAJHI, Shankhar. Cardiovascular Risk Factors in Subclinical Hypothyroidism: a case control study in nepalese population. **Journal Of Thyroid Research**, [s.l.], v. 2015, p. 1-5, 2015. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/305241>.

SALES, Patrícia; HALPERN, Alfredo; CERCATO, Cíntia. **O Essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

SCHULTZ, M.; KISTORP, C.; RAYMOND, I.; DIMSITS, J.; TUXEN, C.; HILDEBRANDT, P.; FABER, J.. Cardiovascular Events in Thyroid Disease: a population based, prospective study. **Hormone And Metabolic Research**, [s.l.], v. 43, n. 09, p. 653-659, ago. 2011. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1283162>.

SILVEIRO, Sandra Pinho; SATLER, Fabíola (org.). **Rotinas em Endocrinologia**. Porto Alegre: Artmed, 2015.

VILAR, Lúcio (ed.). **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CASO CLÍNICO 22

HIPERTIREOIDISMO

Amanda Beatriz Sobreira de Carvalho, Letícia Maia Vasconcelos, Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos, José Igor de Carvalho Freitas, Anna Luísa Ramalho Johannesson e Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

ID: A.F.S, feminino, 24 anos, parda, casada há 6 meses, engenheira, natural de Fortaleza-CE, procedente e residente em Sobral-CE.

QP: “nervosismo e dificuldade para dormir há 3 meses”.

HDA: paciente relata que há cerca de 3 meses se sente ansiosa e apresenta insônia, o que acredita ser devido ao estresse no trabalho e no casamento recente. Afirma agitação, dificuldade de concentração e irritabilidade constante ao realizar as atividades diárias. O quadro é acompanhado de palpitações, astenia e tremor em extremidades. Além disso, a paciente relata que teve piora progressiva na qualidade do sono. Antes do início da sintomatologia, dormia cerca de 7 horas por noite, mas, nos últimos 3 meses, dorme apenas 4 horas, com vários momentos de despertar. Relata, ainda, perda ponderal involuntária de 11 kg nesse período, associada a aumento do apetite e do número de evacuações diárias (4 vezes ao dia), sem alteração de consistência.

HPP: nega doenças graves e/ou crônicas, traumas, cirurgias, internações ou transfusões sanguíneas prévias. Nega alergias e/ou efeitos adversos de medicações; afirma que o calendário vacinal está atualizado.

História ginecológica: G0P0AO.

Medicamentos em uso: uso de anticoncepcional oral combinado há 8 meses e em acompanhamento com ginecologista.

HF: pai falecido há 4 anos por Acidente Vascular Encefálico (AVE), aos 53 anos; mãe de 50 anos com diagnóstico de depressão há 2 anos e em tratamento.

Hábitos: alimentação em grande quantidade nos últimos 3 meses, principalmente massas e carnes. Nega prática de atividade física. Nega tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas.

HS: mora com marido em casa de alvenaria, com água encanada, sistema de saneamento básico e coleta de lixo. Casa com 5 cômodos e 2 banheiros. Nega criar animais. Nega viagens recentes. Sua renda somada com a do marido equivale a cerca de 4000 reais.

Exame físico:

- Ectoscopia: regular estado geral, lúcida e orientada em tempo e espaço, hidratada, corada, afebril, anictérica, acianótica, eupneica em ar ambiente. Fácies atípica.
- Sinais vitais: PA = 130x90 mmHg; FC: 110 bpm; FR: 20 irpm; T axilar: 37,2 o.C.
- Medidas antropométricas: peso = 53 kg (anterior 64 kg); altura = 1,52 m; IMC = 22,4 kg/m².
- Pele e mucosas: pele quente e úmida, pelos quebradiços, onicólise (de aspecto compatível com unhas de Plummer).
- Cabeça e pescoço: linfonodos impalpáveis; olhar esbugalhado, sinal de *lid-lag*, retração palpebral; não aparenta ter exoftalmia.
- Tireoide: glândula aumentada de volume difusamente e indolor à palpação (bócio difuso), textura fibroelástica, sem palpação de nódulos; na ausculta há sopro e frêmito sobre a glândula.
- Sistema respiratório: sem alterações.
- Sistema cardiovascular: ritmo cardíaco regular e taquicárdico, 3 tempos por B3, bulhas normofonéticas, sem sopros ou estalidos.
- Abdome: sem alterações.
- Musculoesquelético: sem alterações.
- Neurológico: paciente apresenta hiperatividade e irritabilidade, força muscular grau 4.
- Extremidades: pulsos periféricos palpáveis, tempo de enchimento capilar de 2 segundos, extremidades quentes e úmidas, tremor fino nas mãos.

Exames laboratoriais solicitados: TSH de 0,1 mcUI/ml (VR 15 a 60 anos: 0,4 a 4,3 mcUI/ml), T4 livre de 5,1 ng/dL (VR 0,7 a 1,8 ng/dL), T3 de 270 ng/dL (VR > 20 anos: 60 a 190 ng/dL). O hemograma não demonstrou alterações. Colesterol total de 160 mg/dL e LDLc de 65 mg/dL.

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente do sexo feminino, jovem, previamente hígida, apresenta principal queixa “ansiedade” e insônia há 3 meses. Relata agitação, dificuldade de concentração, irritabilidade diária; o quadro também é acompanhado por palpitações, astenia, penda

ponderal involuntária de 11 kg em 3 meses, aumento do apetite e do número de evacuações diárias. A paciente tem importantes achados no **exame físico**: PA = 130x90 mmHg; FC: 110 bpm; tireoide difusamente aumentada com ausculta de sopro e frêmito sobre a glândula; olhar arregalado e fixo, sinal de *lid-lag*, retração palpebral; presença de terceira bulha na ausculta cardíaca; extremidades quentes e úmidas, tremor fino nas mãos; e redução de força muscular. Os dados colhidos na anamnese, juntamente aos achados do exame físico e dos exames complementares, sugerem o diagnóstico de tireotoxicose.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- *Diagnóstico sindrômico*: tireotoxicose por hipertireoidismo.
- *Diagnósticos diferenciais*: bócio multinodular funcionante (tóxico), adenoma hiperfuncionante (tóxico), tireoidite induzida por medicações, hipertireoidismo induzido por iodo, tireoidite subaguda linfocítica (indolor), teratoma ovariano.
- *Diagnóstico etiológico*: doença de Graves.
- *Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese*: com a história clínica, exame físico, exames laboratoriais preliminares e epidemiologia sugestivos da principal hipótese de hipertireoidismo por doença de Graves (DG), o próximo passo para a confirmação da hipótese é:
 - Pesquisa de anticorpos antirreceptores do TSH (TRAb); sua ocorrência em pacientes hipertireoideos é altamente específica para a DG, estando presentes em 90 a 100% dos casos. Ocasionalmente, pode-se solicitar pesquisa de outros anticorpos antitireoidianos, como o Anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) e anti-tireoglobulina (Anti-tg).
 - O exame de captação de iodo radioativo nas 24 horas (RAIU/24h) é um exame com alta sensibilidade para o diagnóstico de DG, mas deve ser solicitado em casos duvidosos entre DG e tireotoxicose secundária à tireoidite subaguda linfocítica e tireoidite pós-parto.
 - A USG de tireoide deve ser solicitada sempre no paciente com tireotoxicose, mesmo que já tenha TRAb+, devido à hipótese de bócio nodular tóxico associado (Sd Marine-Lenhart).
- *Qual o próximo passo terapêutico*: com o diagnóstico de certeza de hipertireoidismo pela doença de Graves, o tratamento baseia-se no controle dos sintomas adrenérgicos e na redução da produção de hormônios tireoidianos, a qual contempla uso de drogas antiadrenérgicas, antitireoidianas, iodo radioativo e remoção cirúrgica da tireoide, a depender da clínica do paciente e de sua preferência pessoal.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

O caso clínico apresentado mostra um exemplo de tireotoxicose cuja etiologia é o hipertireoidismo pela doença de Graves. Esta é uma doença autoimune caracterizada

pela ruptura da autotolerância aos antígenos tireoidianos; dentre eles, o mais importante é o receptor do TSH. A DG é 5 a 10 vezes mais comum em mulheres e pode ocorrer em qualquer faixa etária com pico de incidência entre 30 a 60 anos. A etiopatogênese é definida por fatores genéticos e ambientais ou endógenos, levando à produção de anticorpos (TRAb) contra o receptor de TSH na tireoide; tais Ac simulam a ação do TSH, levando a aumento da síntese e liberação de T3 e T4. O aumento dos hormônios tireoidianos atua como feedback negativo na hipófise e leva à supressão de TSH.

APROFUNDAMENTO NO CONTEÚDO DO CASO DIRECIONADO

Definições necessárias para tal abordagem:

- **Tireotoxicose:** o termo é, muitas vezes, utilizado como sinônimo de hipertireoidismo, porém, a definição não é a mesma. Tireotoxicose é definida como o estado clínico hipermetabólico devido ao aumento dos níveis séricos de T3 e T4, o qual pode ter diferentes etiologias, como a ingestão externa de hormônio tireoidiano, secreção ectópica de hormônio tireoidiano, sendo o hipertireoidismo a etiologia responsável por 60 a 80% dos casos.
- **Hipertireoidismo:** o aumento dos níveis séricos de T3 e T4 deve-se à elevação da síntese e liberação de hormônios pela glândula tireoide. Dentre as causas de hipertireoidismo, a doença de Graves representa a etiologia mais comum, cerca de 80% dos casos.

Causas de tireotoxicose	Causas de tireotoxicose
Primárias	Secundárias
Hiperplasia tóxica difusa (doença de Graves).	Adenoma hipofisário secretor de TSH.
Bócio multinodular funcionante ("tóxico").	Tireotoxicose factícia (ingesta exógena de tiroxina).
Adenoma hiperfuncionante ("tóxico").	Tireoidite linfocítica subaguda (indolor).
Hipertireoidismo induzido pelo iodo.	Tireoidite granulomatosa (de Quervain).

*Tabela adaptada de (1).

Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?

Diagnóstico clínico (anamnese + exame físico): inicialmente, devemos atentar para a história clínica da paciente sugestiva de hipertireoidismo e suas manifestações decorrentes do estado hipermetabólico sistêmico pelo efeito estimulatório dos hormônios tireoidianos e exacerbação do sistema nervoso simpático. Sinais e sintomas:

- Intolerância ao calor, sudorese excessiva e pele pegajosa;
- Maior sensibilidade às catecolaminas e consequente aumento da frequência cardíaca, palpitações, aumento da pressão sistólica, arritmias e fibrilação atrial;

- Bócio;
- Tremor de extremidades;
- Ansiedade, labilidade emocional, agitação, irritabilidade, insônia;
- Diarreia, hiperdefecação, poliúria;
- Perda de peso a despeito do aumento do apetite, astenia, fadiga, fraqueza muscular proximal;
- Olhar amplo, arregalado, exoftalmia e atraso palpebral (*lid lag*); entre outros. O sinal de *lid lag* corresponde a uma lenta descida da pálpebra superior em resposta ao globo ocular movido para baixo.

Alguns sinais e sintomas são altamente sugestivos de hipertireoidismo por doença de Graves:

- Hipertireoidismo com bócio difuso é encontrado em 97% dos pacientes. O achado de frêmito e sopro sobre a glândula, devido ao aumento do fluxo sanguíneo, é bastante indicativo de DG. Segundo Villar, 2016: “Qualquer paciente com bócio difuso e hipertireoidismo tem DG até que se prove o contrário”.
- Oftalmopatia infiltrativa com exoftalmia;
- Dermopatia com o mixedema pré-tibial.

A tríade clássica apresentada acima permite um diagnóstico de certeza de DG. Porém, nem todos os pacientes com o diagnóstico irão ter essa apresentação, ao contrário, o mais comum são casos em que não estão presentes os três sinais juntos, como na paciente investigada. Os sinais também podem vir separados de forma temporal.

Diagnóstico laboratorial: define-se tireotoxicose como o diagnóstico sindrômico pelos dados da anamnese e do exame físico, bem como pelos exames complementares da função tireoidiana apresentados:

- Hormônio tireoestimulante (TSH) em níveis baixos ou indetectáveis pelo feedback negativo dos hormônios tireoidianos sobre a hipófise; a paciente apresentada tem TSH 0,1 mU/L;
- T4 livre de 5,1 ng/dL e T3 total de 270 ng/dL também confirmam aumento de hormônios tireoidianos circulantes.

Confirmada a tireotoxicose, é necessário o diagnóstico etiológico. Com a doença de Graves como a etiologia mais comum, cerca 80% dos casos, devemos considerar a investigação diagnóstica inicialmente por essa hipótese. Solicita-se, então, pesquisa de anticorpos antirreceptores do TSH (TRAb) + que fecha o diagnóstico para hipertireoidismo pela doença de Graves.

● **Quais são os diagnósticos que devemos fazer o diferencial? Por qual motivo?**

- **Bócio multinodular funcionante (tóxico):** é diagnóstico diferencial de hipertireoidismo por produção autônoma excessiva de T3 e T4, independente do TSH.

Também ocorre elevação de T3 e T4 com TSH suprimido, porém a pesquisa de TRAb é negativa. É mais comum em áreas carentes de iodo e em mulheres idosas. No bócio multinodular funcionante ou doença de Plummer, geralmente se documenta um grande bócio com função autônoma de produção de hormônios tireoidianos que precede o hipertireoidismo por muitos anos.

- **Adenoma hiperfuncionante (tóxico):** é também mais frequente em mulheres idosas em áreas carentes de iodo. Há menor exuberância dos sintomas associados à tireotoxicose, com predomínio das manifestações cardiovasculares. Está presente um nódulo tireoideano solitário volumoso maior que 3 cm, com níveis elevados dos hormônios tireoideanos, supressão de TSH e TRAb negativo. Sua patogênese é explicada por mutações com ganho de função do gene que expressa o receptor de TSH. A DG associada a um bócio nodular tóxico caracteriza a Síndrome Marine-Lenhart.
- **Tireoidite induzida por medicações:** nesse caso, a tireoide está levemente aumentada e há aumento dos hormônios tireoidianos por sua liberação exacerbada. Associada ao uso de amiodarona, lítio, interferon- α , sorafenibe e outros inibidores de tirosinoquinases. A tireoidite induzida pelos medicamentos cursa com liberação de hormônios já produzidos ao destruir as células da glândula, logo, excesso de T3 e T4 na circulação.
- **Hipertireoidismo induzido pelo iodo** (efeito Jod-Basedow): indivíduos com doença tireoidiana subjacente ou positividade para os anti-TPO têm uma tireoide altamente ávida por iodo. Assim, na presença de grande quantidade de iodo, acabam escapando do efeito Wolf-chaikoff com resultante aumento da síntese e liberação de hormônios tireoidianos.
- **Tireoidite subaguda linfocítica** (indolor): é um quadro geralmente transitório, com bócio indolor e hipertireoidismo leve. A inflamação da tireoide tem consequente liberação de hormônios pré-formados e estocados nos folículos tireoidianos. A inflamação da glândula pode ocorrer por mecanismos autoimunes, período pós-parto, origem medicamentosa ou idiopática. Há uma fase inicial de hipertireoidismo, muitas vezes seguida de hipotireoidismo transitório, decorrente da depleção do hormônio tireoidiano, e, então, recuperação do estado eutireoidiano.
- **Stroma ovarii:** é um teratoma ovariano causador de tireotoxicose sem bócio por produção ectópica de hormônio tireoidiano. Condição rara de desenvolvimento de tecido tireoidiano extra-glandular, na qual há aumento de T3 e T4, enquanto o TSH está suprimido. Nesse exemplo, ocorre captação aumentada de iodo radioativo, inclusive na pelve no RAIU/24H.

FLASHCARD 1

Qual exame complementar deve ser solicitado após os exames básicos de função tireoidiana no desenvolvimento do raciocínio diagnóstico de hipertireoidismo da doença de Graves?

Tratamento

Tendo, então, o diagnóstico confirmado de hipertireoidismo pela doença de Graves, o próximo passo é instituir a terapêutica adequada à paciente. Para controle dos sintomas de exacerbação adrenérgica, os bloqueadores dos receptores adrenérgicos são a principal classe inicialmente utilizada. Já a redução da produção de hormônios tireoidianos pode ser alcançada por várias opções a serem discutidas a seguir, entre elas: uso de drogas antitireoidianas, iodo radioativo e remoção cirúrgica da tireoide.

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

Pesquisa de anticorpos antirreceptores do TSH (TRAb +).

Controle dos sintomas adrenérgicos

PROPRANOLOL 40 a 120 mg/dia, em 2 a 3 tomadas

ATENOLOL 50 a 100 mg/dia

Os sintomas relacionados à exacerbação do sistema nervoso simpático são manejados com o uso de betabloqueadores, como propranolol, metoprolol ou atenolol, reduzindo-se as queixas de ansiedade, insônia, agitação, dificuldade de concentração, irritabilidade, palpitações, sudorese, tremor fino nas mãos e fraqueza muscular. A redução dos hormônios tireoidianos circulantes só ocorre após 2 a 3 semanas de tratamento, sendo necessário manter betabloqueadores nesse período inicial. Em pacientes que apresentem contraindicação ao uso de betabloqueadores (asma, DPOC, bradiarritmias), fármacos bloqueadores dos canais de cálcio, como verapamil e diltiazem, são alternativas recomendadas.

Redução da produção de hormônios tireoidianos

• Tratamento farmacológico - drogas antitireoidianas

As tioamidas ou antitireoidianos de síntese têm seu mecanismo de ação baseado na inibição da síntese de novos hormônios na tireoide, sem bloquear a captação de iodo nem a liberação de hormônios pré-formados. Além desse mecanismo, as tioamidas reduzem a expressão de antígenos tireoidianos e a imunidade contra a tireoide, sendo, assim, especialmente úteis na doença de Graves.

A avaliação da função tireoidiana após início do tratamento farmacológico com tioamidas não se baseia nos níveis de TSH, pois ele pode permanecer suprimido por vários meses mesmo com eutireoidismo.

FLASHCARD 2

Hipertireoidismo apático...

O metimazol (MMI) é sempre a droga de primeira escolha, exceto em casos de grave intolerância ao medicamento e no primeiro trimestre da gravidez. O MMI também é indicado no paciente com orbitopatia de Graves sem sintomas de hipertireoidismo ainda, em razão de seu mecanismo de ação citado. Outra importante tionamida é o propiltiouracil (PTU), considerada de segunda escolha por apresentar efeitos colaterais mais evidentes que o MMI, como hepatotoxicidade, e necessitar de maior tempo de uso para normalizar os níveis hormonais. O PTU é preferência em crise tireotóxica por inibir a conversão periférica de T4 em T3.

Iniciado o tratamento farmacológico, o paciente deve ser avaliado após 4 a 6 semanas, através da dosagem de T3 total e T4 livre. Uma nova dose do medicamento pode ser prescrita se o paciente apresentar níveis hormonais normais e o acompanhamento torna-se trimestral. A duração da terapia é entre 12 a 18 meses, se o paciente atingir o eutireoidismo. Há possibilidade de remissão completa da doença, caso o eutireoidismo continue após 1 ano de suspensão das terapias. Porém, é possível recidiva, quando devemos ponderar entre um tratamento de manutenção prolongado ou outras alternativas terapêuticas.

Tionamidas		
Fármaco	Dose inicial	Dose de manutenção
Metimazol (VO)	10 a 30 mg/dia em 1 tomada	5 a 15 mg/dia em 1 tomada
Propiltiouracil (VO)	100 a 400 mg/dia em 2 a 3 tomadas	50 a 200 mg/dia em 2 a 3 tomadas

• Iodo radioativo

A terapia com radioiodo promove a destruição do tecido tireoidiano e há consequente diminuição dos hormônios tireoidianos. O paciente passa a ter eutireoidismo ou hipotireoidismo. Esse é um tratamento barato, eficaz em cerca de 80 a 90% dos casos, geralmente bem tolerado e definitivo para a DG. Os sinais e sintomas diminuem e a normalização dos testes de função tireoidiana ocorre após 4 a 8 semanas do início da terapia. O uso do iodo radioativo pode ser indicado em alguns casos, como terapia inicial ou como terapia definitiva de segunda linha após recidiva com o uso das tionamidas. Os pacientes precisam ter sua função tireoidiana monitorada após 15 dias da terapia com radioiodo, e depois, a cada 1 a 2 meses, buscando identificar sinais de hipotireoidismo, a ser tratado com reposição de Levotiroxina.

• **Cirurgia ablativa - tireoidectomia**

Ainda como tratamento para reduzir a produção de hormônios tireoidianos, uma alternativa existente é a cirurgia de retirada total ou subtotal da glândula tireoide. Ela deve ser considerada em alguns casos específicos, bem como a depender do desejo do paciente.

Indicações para tireoidectomia na doença de Graves
Não controle da doença com tionamidas e recusa de tratamento com iodo radioativo
Suspeita de neoplasia tireoidiana associada
Presença de bócos volumosos sem controle com tionamidas
Hiperparatireoidismo primário associado
Paciente com desejo de engravidar nos próximos 6 meses

*Tabela adaptada de (3).

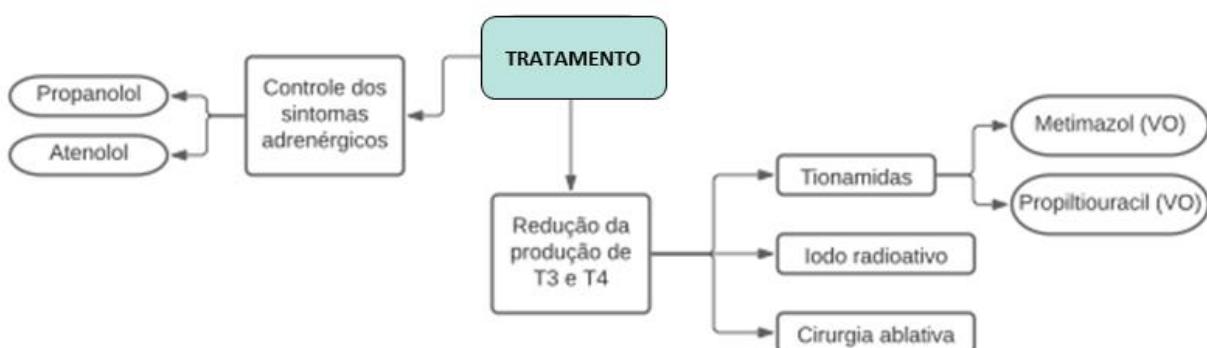
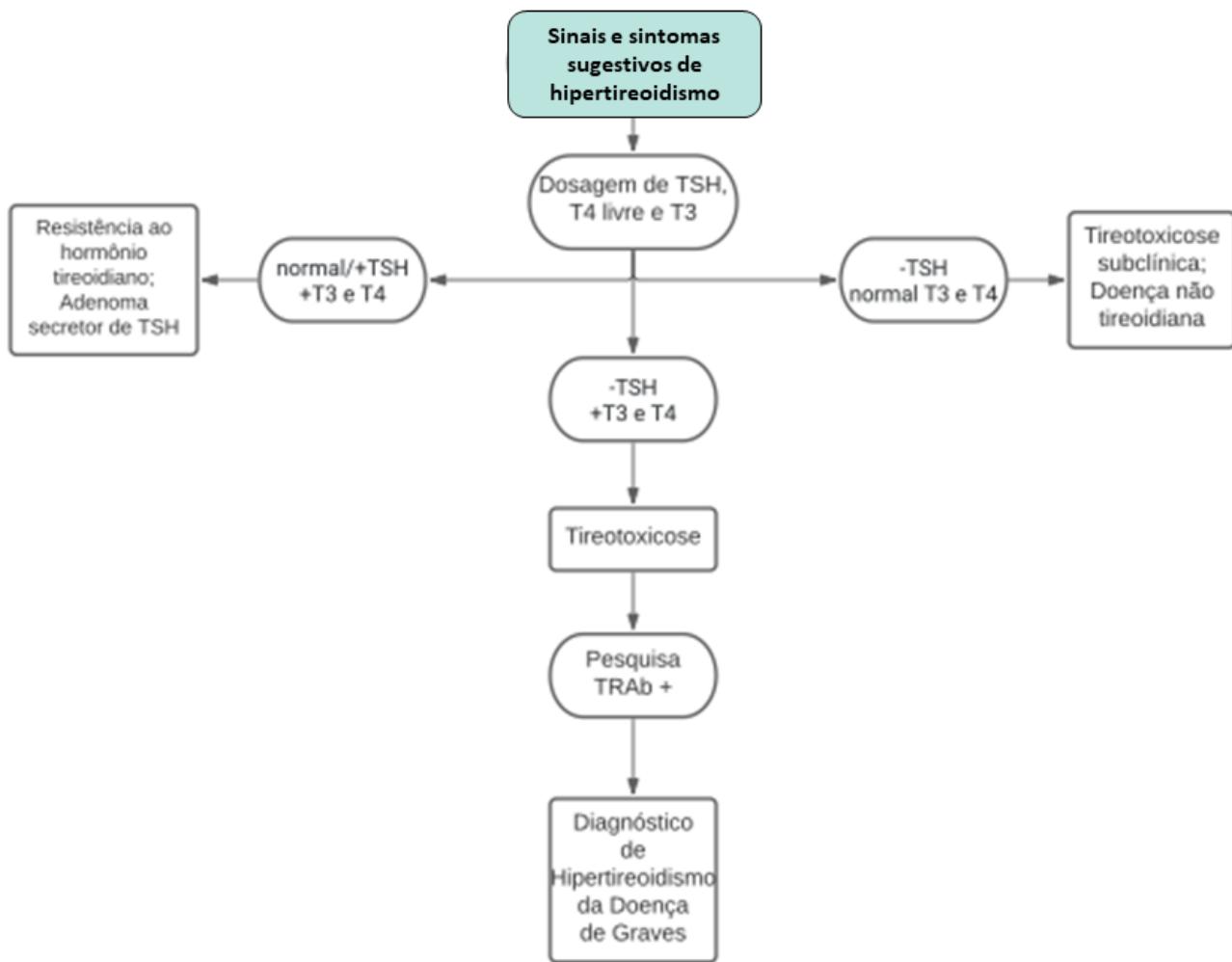
INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Qual a tríade clássica associada à doença de Graves?
2. Qual o fármaco antitireoidiano de primeira escolha em quase todos os casos de hipertireoidismo?
3. Sendo a cirurgia ablativa da tireoide uma opção terapêutica a ser considerada, marque a alternativa que contenha indicação para tireoidectomia como primeira opção de tratamento na doença de Graves:
 - a) Presença de bócos volumosos.
 - b) Paciente gestante.
 - c) Hiperparatireoidismo primário associado.
 - d) Bócio difuso doloroso.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

...ocorre em pacientes idosos, apresentando-se sem o predomínio de sintomas de hiperatividade adrenérgica, sendo mais comum as manifestações cardiovasculares (fibrilação atrial), fraqueza muscular, prostração ou depressão grave.

FLUXOGRAAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Hipertireoidismo com bocio difuso + Oftalmopatia infiltrativa com exoftalmia + Dermopatia com mixedema pré-tibial.
2. Metimazol (MMI) é sempre o fármaco de primeira escolha, exceto em casos de grave intolerância ao medicamento e no primeiro trimestre da gravidez.
3. C.

REFERÊNCIAS

KUMAR, Vinay, ABBAS, Abul K., ASTER, Jon C.. **Robbins & Cotran - Bases patológicas das doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro, RJ - Brasil: Elsevier, 2016.

SALES, Patrícia. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.

VILAR, Lucio *et al.* (Ed.). **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

CASO CLÍNICO 23

NÓDULOS E CA TIREOIDIANOS

Letícia Maia Vasconcelos, Amanda Beatriz Sobreira de Carvalho, Louise Lara Martins Teixeira Santos, Alanna Maria de Castro Costa, Alice de Carvalho Barbosa e Vasconcelos e Camila Lopes do Amaral

Identificação do paciente: M.T.S, sexo feminino, 36 anos, divorciada, católica, advogada, natural de Fortaleza e procedente de Sobral-CE.

QP: “caroço no lado esquerdo do pescoço”.

HDA: paciente refere, na consulta com o endocrinologista, a percepção de nodulação cervical na região anterior esquerda há cerca de 3 meses. Afirma que resolveu procurar atendimento médico especializado após perceber um linfonodo em região próxima à topografia da tireoide, o que lhe causou medo e ansiedade acerca do seu estado de saúde. Não apresenta queixas álgicas e nega alterações de temperatura ou coloração da pele no local. Nega também surgimento de sintomas compressivos, como rouquidão ou disfagia. Nega perda de peso.

HPP:

- Comorbidades: polipose adenomatosa familiar;
- Cirurgias prévias: colectomia total com anastomose ileorretal há 6 meses por polipose adenomatosa familiar (PAF), em acompanhamento com coloproctologista;
- Nega histórico de alergias alimentares ou ao uso de medicamentos. Nega irradiação cervical prévia.

Medicamentos em uso: nega;

HF: mãe, de 75 anos, com histórico de diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Pai, de 80 anos, com polipose adenomatosa familiar e HAS. Nega neoplasias endócrinas na família.

HS:

- Bons hábitos alimentares. Nega etilismo e tabagismo;
- Pratica caminhada ao ar livre 3 vezes por semana durante 30 minutos.

Exame físico:

- Ectoscopia: Bom estado geral, orientada, hidratada, acianótica, anictérica, afebril. Apresenta aumento discreto do volume cervical anterior esquerdo.
- Medidas antropométricas: peso: 58 kg; altura: 1,61 m; IMC: 22,4 kg/m²

- Tireoide: lesão nodular de cerca de 2 cm à esquerda, de consistência endurecida, contorno mal delimitado, aderido a planos profundos, indolor à palpação, apresentando linfonodomegalia cervical em cadeia IV à esquerda, de cerca de 1 cm, aderido a planos profundos, e indolor.
- AC: ritmo cardíaco regular, em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros. PA 120x80 mmHg; FC 84 bpm;
- AP: murmúrio vesicular audível bilateralmente, sem ruídos adventícios. FR 16 irpm;
- Abdome: flácido, ruídos hidroaéreos presentes, indolor à palpação profunda, sem massas ou visceromegalias; cicatriz de procedimento cirúrgico prévio.
- Extremidades: bem perfundidas, pulsos amplos e simétricos bilateralmente.

Exames laboratoriais: hemograma, lipidograma, enzimas hepáticas e função renal sem alterações. Glicemia de jejum de 92 mg/dL. Paciente eutireoidea, apresentando TSH de 2,0 µUI/ml (VR 0,4–4,5 µUI/ml) e T4 livre de 1,6 ng/dl (VR 0,9–2,4 ng/dl).

PERGUNTAS PARA INCITAR O RACIOCÍNIO

- Qual o diagnóstico sindrômico?
- Quais os diagnósticos diferenciais?
- Qual o diagnóstico etiológico?
- Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese?
- Qual o próximo passo terapêutico?

RESPOSTA AO CASO

● **Resumo do caso**

Paciente feminina, 36 anos, eutireoidea com nódulo >1 cm associado à linfonodomegalia cervical, sem sintomas compressivos, e história prévia de polipose adenomatosa familiar. No intuito de avaliar a presença de malignidade, deve-se prosseguir a investigação com propedêutica adequada.

● **Respostas direcionadas às perguntas de raciocínio clínico em endocrinologia**

- **Diagnóstico sindrômico:** nodulação cervical a esclarecer;
- **Diagnósticos diferenciais:** nódulo tireoideano benigno (sólido ou cístico), nódulo tireoideano maligno (carcinoma papilífero, carcinoma folicular, carcinoma medular, carcinoma anaplásico, linfoma da tireoide ou metástase);
- **Diagnóstico etiológico:** carcinoma papilífero da tireoide.
- **Qual o próximo passo para confirmação de tal hipótese:** como se trata de paciente com função tireoidiana normal, a investigação deve prosseguir com a realização de ultrassonografia (USG) de tireoide, como primeira escolha. A paciente foi então submetida a USG de tireoide, que descreveu nódulo hipoecoico de 2,1x1,5x1,8 cm em

$\frac{1}{3}$ inferior de lobo esquerdo, com margens mal definidas, presença de microcalcificações, fluxo ao doppler Chammas V, além de linfonodo em cadeia cervical IV à esquerda, de 1.2x0.9x1.3 cm. Os achados ultrassonográficos sugerem nódulo de elevada suspeição para malignidade, portanto, com indicação de realização de Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), que analisará a citologia do nódulo. A PAAF posteriormente realizada evidenciou células isoladas, em blocos sólidos ou em arranjo papilífero, núcleos anisocarióticos, nucléolos proeminentes, distribuição irregular de cromatina, dobras da membrana nuclear e inclusão citoplasmática intranuclear, sendo compatível com Bethesda V, sugerindo diagnóstico de carcinoma papilífero da tireoide.

- **Qual o próximo passo terapêutico:** o manejo terapêutico de tumores bem diferenciados da tireoide é primariamente cirúrgico. A paciente necessita de avaliação cirúrgica para definição de abordagem, sendo a tireoidectomia total o método usualmente utilizado. A dissecção linfonodal também será indicada em virtude da presença de linfonodomegalia palpável ao exame físico. Tal abordagem terapêutica é necessária para a aplicação de radioiodoterapia, tratamento adjuvante nos casos de câncer diferenciado de tireoide. O seguimento ambulatorial desse paciente será, inicialmente, semestral com dosagem de tireoglobulina basal, anti-tireoglobulina, TSH e ultrassonografia cervical.

CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

O carcinoma papilífero representa cerca de 80% dos casos de neoplasias malignas tireoidianas. Acomete predominantemente indivíduos do sexo feminino, entre a 3^a e 5^a décadas de vida, como no caso clínico apresentado. Sua disseminação se dá por via linfática, evoluindo do local do acometimento inicial para outras regiões da tireoide e linfonodos cervicais. Um de seus principais fatores de risco é uma história prévia de exposição à radiação ionizante, assim como uma história familiar em parentes de 1º grau de síndrome de Cowden, síndrome de Gardner, polipose adenomatosa familiar, dentre outras. O estágio tumoral prediz a variação da apresentação clínica, a qual, comumente, evidencia um tumor de crescimento lento, geralmente não encapsulado, indolor à palpação, acometendo, principalmente, indivíduos com função tireoidiana normal. Em tumores mais avançados, podem ocorrer sintomas compressivos. A palpação de um linfonodo regional sugere bastante esse tipo de carcinoma. Apresenta, em geral, bom prognóstico, com baixas taxas de mortalidade dos pacientes acometidos. A mutação mais prevalente em seu subtipo esporádico é do gene BRAF. Na abordagem inicial do caso supracitado, deve-se atentar para a história clínica atual e pregressa do paciente, assim como seu histórico patológico familiar, além da investigação minuciosa ao exame físico. Tais dados fornecerão indícios sobre possível malignidade do nódulo e irão guiar a solicitação de exames laboratoriais, como a função tireoidiana, para posterior avaliação de imagem, seja por meio da ultrassonografia cervical ou da cintilografia, como veremos

adiante. Nos nódulos com indicação para tal, a PAAF também poderá ser realizada e será um exame essencial para orientar a conduta terapêutica.

Aprofundamento no conteúdo do caso direcionado

Definições necessárias para tal abordagem:

- **Tumores bem diferenciados:** tumores originados, em sua maioria, das células foliculares. Frequentemente, são encontrados na tireoide de indivíduos eutireoideos com um ou mais nódulos. Subdivididos em 2 grupos: Papilíferos (mais comuns) e Foliculares. Apresentam, na maioria dos casos, bom prognóstico com tratamento precoce e adequado.
- **Tumores pouco diferenciados:** subdividido em carcinoma medular, que se origina da célula C parafolicular, produtora de calcitonina, e pode ser esporádico ou hereditário (isolado ou associado à neoplasia endócrina múltipla tipo 2); e carcinoma anaplásico ou indiferenciado, originado do epitélio folicular, por vezes a partir de um tumor bem diferenciado já existente.
- **Proto-oncogenes:** genes previamente normais, responsáveis pela regulação do crescimento e diferenciação celular, além de serem propícios a mutações, originando os oncogenes. Tais mutações contribuem para uma produção anormal ou em excesso de um fator de crescimento, o que resulta em crescimento desordenado da célula, podendo originar um tumor ou câncer. Como exemplo na tireoide, temos: receptores de superfície celular (RET, Met, c-erb-2, TRK), em que mutações ativarão a função tirosina-quinase, contribuindo para a proliferação celular descontrolada; moléculas intracelulares de transdução do sinal (BRAF, Ras) com estímulo ininterrupto, independentemente da ativação dos receptores de superfície celular.

Abordagem clínica: qual o manejo para diagnóstico?

O diagnóstico de um nódulo tireoidiano pode ser sistematizado em algumas etapas que ajudarão o médico na investigação elucidativa do mesmo e na diferenciação das lesões benignas e malignas. É importante salientar que uma boa investigação inicia com um exame clínico minucioso por meio da anamnese e do exame físico, avaliando os fatores de risco e aspectos sugestivos para malignidade. Posteriormente, a investigação laboratorial da função tireoidiana orientará a conduta para a solicitação de exames de imagem. A seguir, temos o passo a passo do manejo diagnóstico dos nódulos tireoidianos.

• Diagnóstico clínico:

Anamnese: deve ser descrita minuciosamente, atentando-se para vários fatores envolvidos no risco para desenvolvimento de lesões malignas, como faixa etária (< 20 e > 70 anos), sexo (risco 2 vezes maior no masculino), antecedentes pessoais ou familiares de câncer de tireoide, patologias genéticas que predisponham ao câncer

de tireoide (neoplasia endócrina múltipla tipo 2, síndrome de Cowden, síndrome de Pendred, síndrome de Werner, complexo de Carney, polipose adenomatosa familiar), exposição à irradiação cervical prévia, tabagismo, existência de sintomas compressivos e velocidade de progressão do nódulo tireoideano.

Exame físico: é fundamental a avaliação do tamanho do nódulo, associado à sua consistência, regularidade, mobilidade, aderência a planos profundos e presença de linfonodopatias. Os linfonodos devem ser topografados no exame físico de acordo com a cadeia cervical acometida. Sinais que indiquem maior risco de malignidade devem orientar a conduta investigativa do médico para solicitação de exames complementares. Dentre esses sinais, pode-se citar nódulos de crescimento rápido ou volumoso, endurecido, aderido a planos profundos, pouco móvel, associado à paralisia ipsilateral de corda vocal e/ou linfonodomegalia cervical.

- ***Diagnóstico laboratorial:***

TSH e T4 livre: são fundamentais antes da solicitação de PAAF. Em indivíduos com hipotireoidismo ou eutireoidismo, indica-se a realização de uma ultrassonografia cervical. Já no hipertireoidismo, indica-se, inicialmente, a cintilografia, pois nódulos hipercaptantes têm baixa probabilidade de serem malignos, portanto, não precisam ser puncionados;

Calcitonina: solicitada na suspeita de carcinoma medular da tireoide, os quais correspondem a uma baixa porcentagem dos nódulos tireoidianos, tornando controverso seu uso diagnóstico. Geralmente, indicada para pacientes com fatores de risco para esse tipo de carcinoma, como neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2), ou com história familiar dela. Valores > 100 pg/ml são sugestivos de carcinoma medular.

- ***Ultrassonografia (USG):***

Exame mais sensível para avaliação de nódulos tireoidianos. Contribui para a diferenciação entre nódulos císticos e sólidos, a visualização de linfonodomegalias regionais e a detecção de multicentricidade. Seu uso com Doppler proporciona uma avaliação mais apurada, fornecendo dados como a vascularização do nódulo, de acordo com a classificação de Chammas (Tabela 1) e seu índice de resistividade.

Deve ser realizado em indivíduos com nódulos palpáveis ou suspeitos ao exame clínico, com TSH normal ou elevado. Em casos de TSH suprimido, será indicado após cintilografia com resultado de nódulo hipocaptante (frio).

Atualmente, indica-se a sua realização pré-operatória para pesquisa de linfonodos cervicais de cadeias central e lateral em todos os pacientes com carcinoma papilífero da tireoide. Na suspeita de acometimento linfonodal, solicita-se punção aspirativa por agulha fina (PAAF) do linfonodo, associada à dosagem de

tireoglobulina (Tg) no lavado da agulha. Valores de Tg < 1 ng/ml indica baixa probabilidade de metástase, já Tg > 100 ng/ml praticamente confirmam essa suspeita diagnóstica.

- ***Sinais sugestivos de malignidade:***

- Hipoeogenicidade;
- Contornos mal limitados;
- Microcalcificações;
- Diâmetro anteroposterior maior que transverso;
- Vascularização predominantemente central;
- Presença de linfonodo suspeito;
- Índice de resistência elevado > 0,77;
- Fluxo sanguíneo intra-nodular.

CLASSIFICAÇÃO DE CHAMMAS (ANÁLISE DA VASCULARIZAÇÃO)
1 – Sem vascularização
2 – Apenas vascularização periférica
3 – Vascularização periférica > vascularização central
4 – Vascularização central > vascularização periférica
5 – Apenas vascularização central

- | |
| --- |
| **CLASSIFICAÇÃO DE CHAMMAS (ANÁLISE DA VASCULARIZAÇÃO)** |
- | |
| --- |
| 1 – Sem vascularização |
- | |
| --- |
| 2 – Apenas vascularização periférica |
- | |
| --- |
| 3 – Vascularização periférica > vascularização central |
- | |
| --- |
| 4 – Vascularização central > vascularização periférica |
- | |
| --- |
| 5 – Apenas vascularização central |

Tabela 23.1 - Classificação de Chammas

- ***Cintilografia de tireoide com iodo-131:***

Exame realizado com tecnécio ou radioiodo. Constitui importante meio para diferenciação entre nódulos hipercaptantes (quentes) e hipocaptantes (frios), o que leva a manejos distintos na investigação diagnóstica. A visualização de um nódulo quente indica um adenoma tóxico, com difícil degeneração maligna. Já um nódulo frio requer investigação mais detalhada, com realização de ultrassonografia para avaliação de características suspeitas de malignidade.

- Indicações:
 - Se presença de nódulo, associado a um TSH suprimido;
 - Se presença de nódulo, com TSH normal e PAAF com Bethesda IV, a fim de evitar abordagem cirúrgica de nódulos hipercaptantes.

- ***Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF):***

Melhor método diagnóstico para diferenciação entre lesões benignas e malignas. Realizado com ou sem ultrassonografia, porém, idealmente, deve ser guiada. Orienta-se puncionar o nódulo mais suspeito de malignidade, todavia, na presença de vários nódulos com características suspeitas, deve-se puncionar o maior entre eles. É válido relembrar que nódulos hipercaptantes (quentes) à cintilografia e lesões císticas não devem ser submetidos a esse exame. O resultado da PAAF é expresso de acordo com a

classificação de Bethesda (Tabela 2), que guia a conduta de acordo com o risco de malignidade,

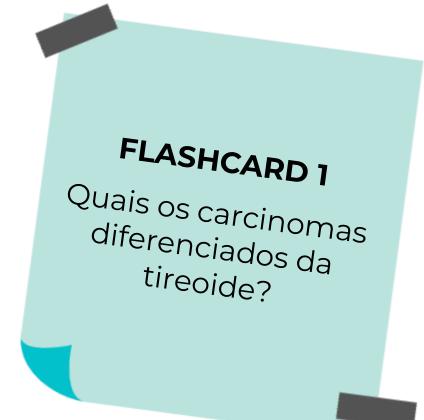
- Indicações:
 - Nódulos > 2 cm, sempre puncionados, mesmo os mistos ou espongiformes;
 - Nódulos > 1,5 cm, se sólidos isoecogênicos ou hiperecogênicos;
 - Nódulos > 1 cm, se sólidos e hipoecogênicos;
 - Nódulos de 5 a 10 mm, apenas na presença de indícios muito suspeitos de malignidade na anamnese, no exame físico ou ao USG;
 - Presença de linfonodo suspeito > 5 mm.

SISTEMA BETHESDA (CLASSIFICAÇÃO DOS LAUDOS CITOPATOLÓGICOS)	RISCO DE MALIGNIDADE ASSOCIADA (%)
I – Amostra não diagnóstica	1 a 4
II - Benigno	0 a 3
III – Atipia de significado indeterminado (AUS) ou lesão folicular de significado indeterminado (FLUS)	5 a 15
IV – Neoplasia folicular (FN) ou suspeito de neoplasia folicular (SFN)	15 a 30
V – Suspeito para malignidade	60 a 75
VI - Maligno	97 a 99

Tabela 23.2 – Classificação de Bethesda

● **Diagnósticos diferenciais**

- **Nódulos benignos:** corresponde a nódulos caracterizados por quantidade considerável de material coloide, diminutas células foliculares, macrofolículos e ausência de atipias. Constituem esse grupo o bócio coloide ou adenomatoso, cistos simples ou secundários a outras lesões da tireoide, tireoidites granulomatosa, linfocítica, de Hashimoto, dentre outros. Encontram-se em 70% das PAAF realizadas, com taxa de 5% de falso-negativos, especialmente em nódulos maiores que 4 cm. Os de maior tamanho ou com sintomatologia compressiva podem necessitar de abordagem cirúrgica, e nos casos de contraindicação à cirurgia, há o tratamento com termoablação ou radioiodo. Outra opção terapêutica é a injeção percutânea de etanol nos nódulos císticos. O seguimento clínico é feito com ultrassonografia, de início, semestral e posteriormente, anual.



- **Carcinoma folicular:** constitui o 2º tipo mais comum de câncer da tireoide, com disseminação hematogênica, apresentando risco aumentado em regiões geográficas onde ainda existe carência de iodo na dieta. Ocorre mais em indivíduos do sexo feminino (3:1), atingindo faixas etárias mais elevadas (acima dos 40 anos). Geralmente, encontra-se isolado, porém, diferentemente do papilífero, é maior, encapsulado e raramente apresenta metástases linfonodais, além de ser mais agressivo. Outra diferença existente entre eles é que o folicular não consegue ter diagnóstico confirmado por meio da PAAF, em virtude das alterações citológicas idênticas ao do adenoma folicular (benigno). Mutações ativadoras do RAS estão presentes em até 50% dos casos, assim como a translocação PAX-8/PPAR-gama, detectável em 30 a 40%. Apresenta uma variante, chamada células de Hurthle, com grande quantidade de células oxifílicas e citoplasma eosinofílico, que ocorre em pacientes de idade mais avançada (média de 55 anos), enviando metástases para linfonodos regionais com frequência e determinando, portanto, um pior prognóstico.
- **Carcinoma medular:** corresponde a 5 a 10% das neoplasias malignas tireoidianas, originando-se das células C parafoliculares, secretoras de calcitonina, envolvida no metabolismo do cálcio. Ocorre geralmente na 5ª ou 6ª décadas, com leve predominância em mulheres. É dividido nas formas esporádica (75 a 80%) ou familiar (20 a 25%), cujo subtipo mais comum é a neoplasia endócrina múltipla (NEM) 2A e o mais agressivo e precoce, a NEM 2B, podendo também dispor de uma forma isolada. Apresenta-se, em muitos casos, como nódulo unilateral, de consistência endurecida, associado à diarreia, provocada pela hipercalcitoninemia. Em casos de NEM, podem estar presentes hipertensão, hipercalcemia e cálculos renais. Podem ser detectadas metástases linfonodais no início da doença, assim como à distância, para ossos, fígado e pulmões. Quanto ao envolvimento genético, apresenta mutações do proto-oncogene RET, detectado em grande parte dos indivíduos em ambas as formas. A dosagem da calcitonina poderá ser realizada para triagem pré-operatória e avaliação de recidiva no pós-operatório.
- **Carcinoma anaplásico:** também conhecido como carcinoma indiferenciado, apresenta-se como uma das neoplasias mais agressivas, constituindo aproximadamente 1% dos cânceres de tireoide. Ocorre em maior proporção em mulheres, geralmente, de idade mais avançada (> 60 anos), sendo mais comum em regiões com deficiência de iodo. Pode ser visualizada uma massa volumosa na tireoide, de rápido crescimento, associada a sintomas compressivos locais, como disfagia, dispneia e disfonia. À palpação, o tumor, geralmente, está aderido a

RESPOSTA DO FLASHCARD 1

Bem diferenciados: papilífero e folicular.

FLASHCARD 2

Qual o nome do sistema de classificação de laudos citopatológicos da PAAF e qual o tipo considerado um achado benigno?

estruturas adjacentes e pode estar ulcerado. Na maioria dos casos, há a presença de metástases linfáticas. Tem um mau prognóstico, com alta taxa de mortalidade em menos de 6 meses. Em relação aos marcadores genéticos, há mutações do gene p53 em 15% dos casos.

- **Linfoma da tireoide:** é uma patologia mais rara, geralmente, do tipo não Hodgkin ou MALT. Integra a categoria da miscelânia, composta por tumores malignos originários de células não pertencentes ao parênquima tireoidiano que, todavia, se proliferam nele e inclui, além dos linfomas, sarcomas, teratomas, hemangioendoteliomas e tumores metastáticos. Acomete, especialmente, indivíduos idosos do sexo feminino e apresenta um alto risco em portadores de tireoidite de Hashimoto. Apresenta, de forma crônica, aumento do volume cervical, associado ou não a hipertireoidismo, de crescimento difuso e rápido.
- **Metástases:** a tireoide, ainda, pode ser acometida por lesões metastáticas, com origem em diversos sítios. A conduta, neste caso, depende da presença de sintomas compressivos e do estadiamento e proposta terapêutica da lesão primária.

RESPOSTA DO FLASHCARD 2

BETHESDA II.

Tratamento

Tumores bem diferenciados (carcinomas papilífero e folicular):

O tratamento inicial de escolha para grande parte dos carcinomas diferenciados tireoidianos será a tireoidectomia, a qual promove uma remoção não só dos tecidos neoplásico, mas também de quantidade considerável de tecido tireoidiano normal, a fim de que suas células remanescentes não comprometam a interpretação de testes no seguimento do paciente, como a ultrassonografia cervical e a dosagem de tireoglobulina, realizados inicialmente a cada 6 meses até o primeiro ano pós-operatório e, em seguida, se boa resposta, anualmente. Por vezes, será necessária a realização de uma dissecção linfonodal associada. Posteriormente a essa abordagem cirúrgica, orienta-se a radioablação com iodo-131 na grande maioria dos casos, a fim de destruir o parênquima restante, e a terapia com levotiroxina, com o objetivo de suprimir o TSH, visto que células tumorais respondem a esse hormônio. Na Tabela 3, foram listadas as indicações de radioiodoterapia.

INDICAÇÕES DE ABLAÇÃO COM IODO-131

Ressecção tumoral macroscopicamente incompleta OU metástases distantes OU tireoglobulina pós-operatória muito elevada OU invasão extensa extratireoidiana
Ressecção tumoral microscopicamente incompleta OU acometimento linfonodal extenso OU risco intermediário para doença persistente + achados de pior prognóstico (histologia agressiva, tamanho do tumor, metástases linfonodais e/ou invasão extratireoidiana)
Baixo ou intermediário risco para doença persistente com apenas um achado de pior prognóstico, quando tireoglobulina pós-operatória não está $\leq 0,2$ ng/mL
Baixo risco para doença persistente sem achado de pior prognóstico, porém com tireoglobulina pós-operatória > 1 ng/mL

Tabela 23.3 – Indicações de radioiodoterapia

Terapia com levotiroxina: os níveis de TSH devem ser rotineiramente avaliados nos pacientes com neoplasia diferenciada de tireoide, tendo diferentes metas, a depender da classificação de risco inicial e da resposta do paciente ao tratamento. Pacientes com lesões de risco elevado ou com resposta incompleta ao tratamento, por exemplo, devem manter níveis de TSH supressos, a fim de evitar o estímulo a proliferação da lesão neoplásica primária ou secundária. A dose da terapia com levotiroxina é, portanto, ajustada com base na meta de TSH individualizada para o paciente. Os efeitos adversos da supressão de TSH incluem, entre outros, alterações na função e morfologia cardíacas, com risco de arritmias e perda de massa óssea em mulheres pós-menopausa sem reposição estrogênica. Portanto, ingestão de cálcio e vitamina D, prática de atividade física regular e medidas de prevenção de quedas estão entre as orientações de minimização dos efeitos adversos dessa terapia.

Tumores indiferenciados

Carcinoma medular: a conduta terapêutica inicial para todos os pacientes com esse tipo de carcinoma é a tireoidectomia total associada à dissecção de compartimentos cervicais. Em algumas situações especiais, como nas mutações em diversos códons do proto-oncogene RET com risco para metástases, será indicada a tireoidectomia profilática.

Para avaliação pós-operatória, é fundamental o acompanhamento dos níveis séricos de calcitonina e CEA, a fim de detectar doença residual.

Carcinoma anaplásico: os diversos esquemas terapêuticos atualmente indicados para esse tipo de carcinoma, quando em atuação isolada, não se mostram eficazes. Portanto, orienta-se, de forma precoce, a associação da abordagem cirúrgica à radioterapia/quimioterapia. Em pacientes que apresentam crescimento tumoral rápido ou cornagem, deve ser avaliada a indicação de traqueostomia.

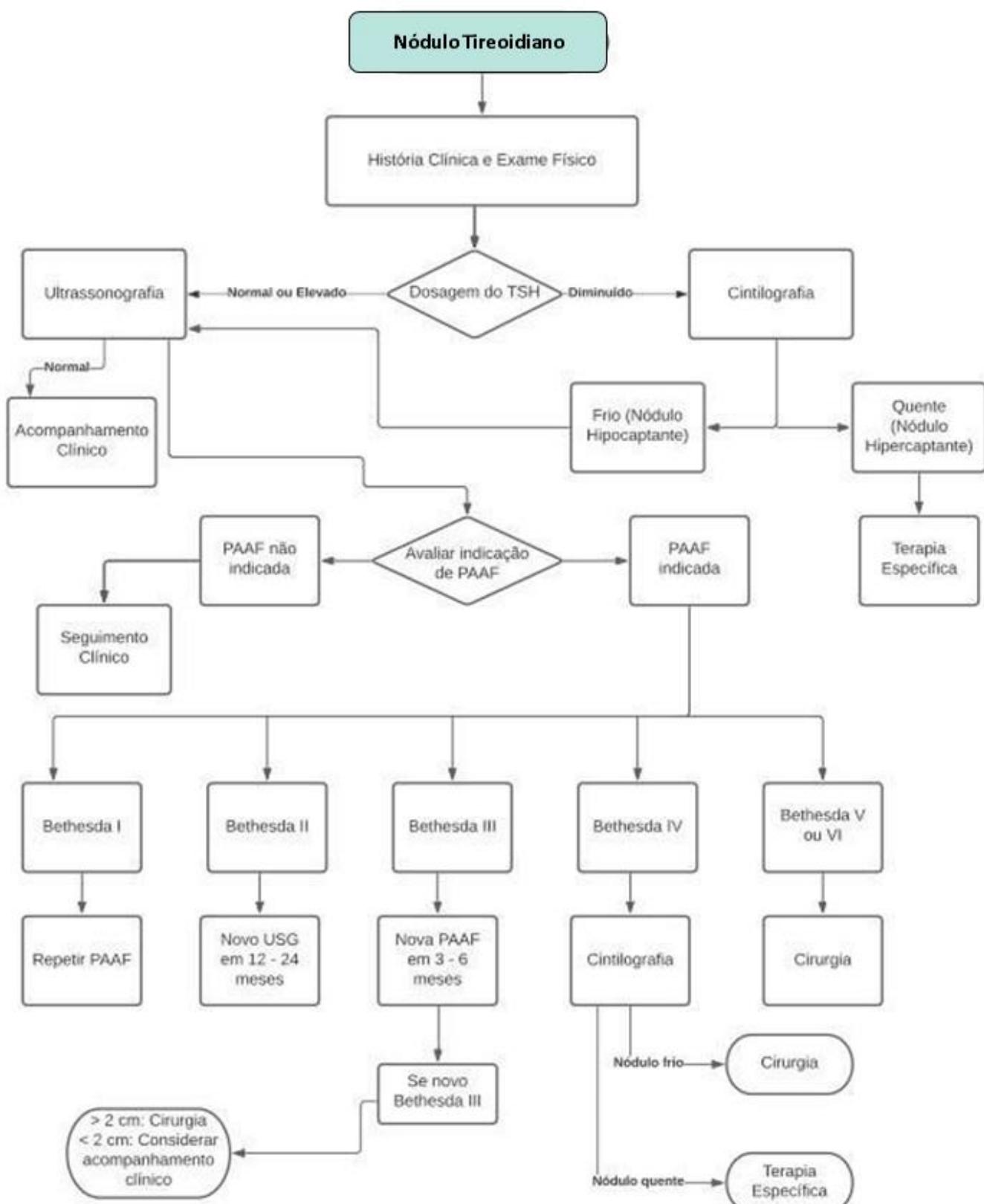
Outra opção terapêutica em tumores anaplásicos inoperáveis é a embolização arterial, que se apresentou com efeito de melhora dos sintomas compressivos, como dispneia e disfagia. Entretanto, há poucos estudos sobre esse tratamento, além da falta de dados mais relevantes quanto ao aumento da sobrevida dos pacientes.

INTERAGINDO COM O LEITOR

1. Quais características visualizadas na USG são suspeitas de malignidade do nódulo tireoidiano?
2. Qual exame complementar deve ser solicitado para avaliação de patologia nodular associada a hipertireoidismo (TSH suprimido)?
 - a) Ultrassonografia.
 - b) Cintilografia com radioiodo ou tecnécio.
 - c) Ressonância magnética
 - d) Tomografia por emissão de pósitrons.

3. Na investigação de um nódulo tireoidiano que se apresenta associado a um quadro de diarreia, induzida pela produção aumentada de calcitonina, gerando maior secreção de água e eletrólitos pelo jejuno; além de um histórico de Neoplasia endócrina múltipla tipo 2, deve-se suspeitar de?
- a) Carcinoma papilífero.
 - b) Carcinoma folicular.
 - c) Carcinoma de células de Hurthle.
 - d) Carcinoma medular.

FLUXOGRAMA



GABARITO DA INTERAÇÃO COM O LEITOR

1. Hipoeogenicidade
Microcalcificações
Limites indefinidos
Diâmetro anteroposterior > diâmetro transverso
Vascularização predominantemente central (Chammas \geq)
Linfonodo suspeito
Índice de resistência elevado ($> 0,77$).
2. Cintilografia com radioiodo ou tecnécio. Esse exame deve ser reservado para situações específicas. Sua principal indicação está associada à presença de nodulação tireoidiana e hipertireoidismo, sendo útil para diagnosticar adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico. Distingue, portanto, nódulos hipocaptantes (frios) de hipercaptantes (quentes), para os quais não é indicada a PAAF.
3. Carcinoma medular da tireoide, pois este se origina das células foliculares, secretoras de calcitonina, o que leva, em muitos casos, a um quadro de diarreia, devido à hipersecreção jejunal de água e eletrólitos. Ademais, ocorre na forma esporádica ou familiar, cujo subtipo mais comum é a neoplasia endócrina múltipla 2A.

REFERÊNCIAS

- VILAR, Lucio. **Endocrinologia Clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- SALES, Patrícia. **O essencial em Endocrinologia**. Rio de Janeiro: Roca, 2016.
- ROSÁRIO PW, Ward LS, Carvalho GA, et al. **Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide**: atualização do consenso brasileiro. Arq Bras Endocrinol Metab, 2013.
- ROSS, Douglas. **Diagnostic approach to and treatment of thyroid nodules**. WoltersKluwer Health (Filadélfia, PA): UpToDate, Inc., 2015. Disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosticapproach-to-and-treatment-ofthyroid-nodules>. Acesso em: 08 jun. 2020.



9 786553 810136