

ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

MANUAL DE BOLSO PARA A PRÁTICA CLÍNICA



Organizadores

Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos
Matheus Souza Mendes
Samuel Goersch Fontenele de Almeida
Luma Albuquerque de Saboia
Ana Livia de Mesquita Sousa

ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA

MANUAL DE BOLSO PARA A PRÁTICA CLÍNICA



Organizadores

Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos
Matheus Souza Mendes
Samuel Goersch Fontenele de Almeida
Luma Albuquerque de Saboia
Ana Livia de Mesquita Sousa

2026 - Amplla Editora

Copyright da Edição © Amplla Editora

Copyright do Texto © Os autores

Editor Chefe: Leonardo Tavares

Design da Capa: Amplla Editora, adaptada pelos organizadores

Revisão: Os autores

Endocrinologia pediátrica: manual de bolso para prática clínica está licenciado sob CC BY-NC 4.0.



Essa licença permite que outros remixem, adaptem e desenvolvam seu trabalho para fins não comerciais e, embora os novos trabalhos devam ser creditados e não possam ser usados para fins comerciais, os usuários não precisam licenciar esses trabalhos derivados sob os mesmos termos. O conteúdo da obra e sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores e não representam a posição oficial da Amplla Editora. O download e o compartilhamento da obra são permitidos, desde que os autores sejam reconhecidos. Todos os direitos desta edição foram cedidos à Amplla Editora.

Catálogo na publicação
Elaborada por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

E56

Endocrinologia pediátrica: manual de bolso para prática clínica / Organização de Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos, Matheus Souza Mendes, Samuel Goersch Fontenele de Almeida, et al. – Campina Grande/PB: Amplla, 2026.

Outras organizadoras: Luma Albuquerque de Saboia, Ana Lívia de Mesquita Sousa.

Livro em PDF

ISBN 978-65-5381-376-2

DOI 10.51859/amplla.epm762.1126-0

1. Endocrinologia pediátrica. 2. Pediatria. I. Vasconcelos, Izabella Tamira Galdino Farias (Organização). II. Mendes, Matheus Souza (Organização). III. Almeida, Samuel Goersch Fontenele de (Organização). IV. Título.

CDD 618.92

Índice para catálogo sistemático

I. Endocrinologia pediátrica

Conselho Editorial

Adilson Tadeu Basquerote – Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí

Alexander Josef Sá Tobias da Costa – Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Antonieile 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 Augusto Martins Aires – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

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

Caroline Barbosa Vieira – Universidade Estadual do Rio Grande do Sul

Christiano Henrique Rezende – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

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

Denilson Paulo Souza dos Santos – Universidade Estadual Paulista

Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais

Dinara das Graças Carvalho Costa – Universidade Estadual da Paraíba

Diogo Lopes de Oliveira – Universidade Federal de Campina Grande

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

Fábio Ronaldo da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Fredson Pereira da Silva – Universidade Estadual do Ceará

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

Glécia Morgana da Silva Marinho – Pontifícia Universidad Católica Argentina Santa Maria de Buenos Aires (UCA)

Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande

Hugo José Coelho Corrêa de Azevedo – Fundação Oswaldo Cruz

Igor Lima Soares – Universidade Federal do Ceará

Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande

Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso

Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas

Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará

Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas

João Henriques 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 – Universidade Regional do Cariri

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

Lara Luiza Oliveira Amaral – Universidade Estadual de Campinas

Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará

Lisiane Silva das Neves – Universidade Federal do Rio Grande

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 Miguel Silva Vieira – Universidade da Madeira

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 Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa

Marcelo Henrique Torres de Medeiros – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

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

Maria Carolina da Silva Costa – Universidade Federal do Piauí

Maria José de Holanda Leite – Universidade Federal de Alagoas

Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas

Mário Cézar de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

Michele Antunes – Universidade Feevale

Michele Aparecida Cerqueira Rodrigues – Logos University International

Miguel Ysrrael Ramírez-Sánchez – Universidade Autónoma do Estado do México

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

Ramôn da Silva Santos – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará



Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras

Regina Márcia Soares Cavalcante – Universidade Federal do Piauí

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

Rubia Katia Azevedo Montenegro – Veni Creator Christian University

Sabrynnna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais

Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará

Selma Maria da Silva Andrade – Universidade Norte do Paraná

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 Paschoalette 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

Thiago Sebastião Reis Contarato – Universidade Federal do Rio de Janeiro

Tiago Silveira Machado – Universidade de Pernambuco

Valvenarg Pereira da Silva – Universidade do Estado de Mato Grosso

Vinícius Queiroz Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia

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

William Roslindo Paranhos – Universidade Federal de Santa Catarina

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



Agradecimentos

A construção deste livro não seria possível sem reconhecer, de forma especial, a presença marcante da Professora Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos em nossa trajetória.

Mais do que orientadora, a professora Izabella representa, para todos nós, um verdadeiro alicerce na formação acadêmica e humana dentro da Liga Acadêmica de Endocrinologia e Metabologia de Sobral. Sua atuação como médica endocrinologista pediatra e nutróloga pediatra, aliada à sua dedicação à docência e à pesquisa, traduz-se em um exemplo constante de compromisso, excelência e sensibilidade no cuidado.

Ao longo dos anos, sua condução firme, ética e inspiradora tem guiado gerações de estudantes, incentivando não apenas o aprofundamento científico, mas também a construção de um olhar mais humano e responsável sobre a prática médica. Sua contribuição vai muito além do conhecimento técnico: ela se expressa na formação de profissionais mais críticos, empáticos e comprometidos com a saúde da população.

Agradecemos, profundamente, pela confiança, pelo incentivo contínuo e pela generosidade em compartilhar saberes. Este trabalho também carrega, em cada página, a sua influência e dedicação.



Prefácio

A Endocrinologia Pediátrica é uma especialidade que exige sólida formação científica, raciocínio clínico refinado e um olhar atento para as diferentes fases do crescimento e desenvolvimento da criança e do adolescente. Nesse contexto, a formação de novos especialistas representa um compromisso permanente com a excelência assistencial, o ensino e a produção do conhecimento.

O Programa de Residência Médica em Endocrinologia Pediátrica do Hospital Universitário Walter Cantídio da Universidade Federal do Ceará teve início em 2007 e consolidou-se como um importante centro formador, reunindo tradição acadêmica, assistência de alta qualidade e dedicação à pesquisa. Ao longo de sua trajetória, 25 endocrinologistas pediátricos foram formados para atuar com competência técnica, ética e compromisso com a saúde infantil, contribuindo significativamente para o fortalecimento da especialidade no Ceará e em outras regiões do país.

Quando iniciamos essa jornada, ao lado do Dr. Renan Magalhães Montenegro, referência da Endocrinologia brasileira, compartilhávamos o propósito de construir um programa de residência que unisse excelência assistencial, ensino de qualidade e compromisso com a formação de novos especialistas. Com a consolidação do serviço, passaram a integrar a equipe as Dras. Annelise Barreto de Carvalho, Luciana Felipe Férrer Aragão, Milena Silva Sousa de Moraes Mendonça e Mayara Teixeira Alexandrino Sales, fortalecendo o ensino, a assistência e a pesquisa e contribuindo para a continuidade e o crescimento do programa.

Este manual tem o propósito de oferecer um material objetivo e atualizado, que sirva de apoio complementar ao aprendizado e à tomada de decisões clínicas, sem perder de vista a importância do pensamento crítico e da medicina baseada em evidências.

Esperamos que esta obra seja uma ferramenta útil para estudantes, residentes e profissionais da área, incentivando o estudo contínuo e contribuindo



para o aperfeiçoamento de pediatras e endocrinologistas pediátricos, sempre com o propósito maior de oferecer o melhor cuidado às crianças e aos adolescentes.

Dra. Ana Paula Dias Rangel Montenegro
Coordenadora do Serviço de Endocrinologia Pediátrica
Hospital Universitário Walter Cantídio – Universidade Federal do Ceará

Dra. Annelise Barreto de Carvalho

Dra. Luciana Felipe Férrer Aragão

Dra. Milena Silva Sousa de Moraes Mendonça

Dra. Mayara Teixeira Alexandrino Sales



Sumário

CAPÍTULO I. SÍNDROME DE TURNER.....	11
CAPÍTULO II. SÍNDROME DE PRADER-WILLI.....	17
CAPÍTULO III. SÍNDROME DE NOONAN	24
CAPÍTULO IV. SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL (SSR).....	29
CAPÍTULO V. NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA (NEM)	33
CAPÍTULO VI. SÍNDROME DE CUSHING NA INFÂNCIA	39
CAPÍTULO VII. DISTÚRBIOS DE DIFERENCIAÇÃO SEXUAL - DDS.....	50
CAPÍTULO VIII. HIPERTENSÃO DE ORIGEM ENDÓCRINA.....	54
CAPÍTULO IX. METABOLISMO DO CÁLCIO	65
CAPÍTULO X. RAQUITISMO.....	74
CAPÍTULO XI. OSTEOGÊNESE IMPERFEITA	82
CAPÍTULO XII. DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA DA PREMATURIDADE (DMOP).....	91
CAPÍTULO XIII. CRESCIMENTO - BAIXA ESTATURA	97
CAPÍTULO XIV. CRESCIMENTO - ALTA ESTATURA.....	107
CAPÍTULO XV. PUBERDADE PRECOCE.....	113
CAPÍTULO XVI. ATRASO PUBERAL	119
CAPÍTULO XVII. GINECOMASTIA.....	125
CAPÍTULO XVIII. TUMORES DO SNC COM REPERCUSSÃO ENDÓCRINA	129
CAPÍTULO XIX. DIABETES INSÍPIDO	137
CAPÍTULO XX. SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (SIADH)	140
CAPÍTULO XXI. PROLACTINOMA	143
CAPÍTULO XXII. HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO.....	148
CAPÍTULO XXIII. HIPOTIREOIDISMO ADQUIRIDO	154
CAPÍTULO XXIV. HIPERTIREOIDISMO	157
CAPÍTULO XXV. AVALIAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS.....	165
CAPÍTULO XXVI. DIABETES MELLITUS NEONATAL	172
CAPÍTULO XXVII. DM 1	176
CAPÍTULO XXVIII. HIPOGLICEMIA.....	181
CAPÍTULO XXIX. OBESIDADE.....	185



CAPÍTULO XXX. DISLIPIDEMIAS	192
CAPÍTULO XXXI. SÍNDROME METABÓLICA	200
CAPÍTULO XXXII. HIPOPARATIREOIDISMO	203
CAPÍTULO XXXIII. HIPERPARATIREOIDISMO	210
PROFESSORAS RESPONSÁVEIS	219
AUTORES	220



CAPÍTULO I

SÍNDROME DE TURNER

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-1

Maria Eduarda Galvão de Brito

Sara Maria Ribeiro Noronha

Professora Responsável: Priscila Macêdo Fernandes

DEFINIÇÃO

A síndrome de Turner, também conhecida como síndrome de hipoplasia ovariana congênita, é a anomalia cromossômica sexual mais comum em mulheres. Ocorre em aproximadamente 50 em cada 100.000 meninas nascidas vivas. Entretanto, 99% dos fetos 45,X abortam espontaneamente.

ETIOLOGIA

A síndrome de Turner é uma doença cromossômica que afeta mulheres fenotípicas que apresentam um cromossomo X intacto e ausência completa ou parcial do segundo cromossomo sexual, em associação com uma ou mais manifestações clínicas (Sybert & McCauley, 2004).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Sistemas	Manifestações Clínicas e Alterações de Exame Físico associadas
Sistema Osteomuscular, Esquelético e Tegumentar	Estatura menor que a média ao nascer; pescoço curto e largo; baixa implantação de orelhas; baixa implantação baixa de cabelo; micrognatia; palato ogival; hipertelorismo mamilar; cúbito valgo; geno valgo; escoliose; deformidade de madelung; dedos das mãos e pés curtos; linfedema congênito dos pés e das mãos;
Sistema Otorrinolaringológico	Problemas Auditivos: principalmente, com perda auditiva sensorioneural de início precoce; e infecções do ouvido médio (Otite média crônica).
Sistema Cardiovascular	Anomalias cardiovasculares são comuns, afetando 23% a 50% dos indivíduos com ST; sendo as anomalias do fluxo de saída do lado esquerdo as mais características das malformações congênitas. As Principais Alterações são: Válvula Aórtica Bicúspide (BAV): ocorre em 14% a 40% dos casos; Coarctação da Aorta (CoA): ocorre em 4% a 15% dos casos; Outras Alterações Cardíacas são: Anomalias da válvula mitral, síndrome do coração esquerdo hipoplásico, comunicação interauricular (CIA), comunicação interventricular (CIV) e retorno venoso pulmonar anômalo parcial. Ademais, pacientes com Síndrome de Turner possuem um risco aumentado de dilatação da aorta (especialmente a aorta ascendente); a qual, particularmente,

Sistemas	Manifestações Clínicas e Alterações de Exame Físico associadas
	quando associada à BAV, é um fator de risco para a complicação mais grave da ST: Dissecção Aórtica.
Sistema Gonadal	Atraso da puberdade; Ausência de menstruação; insuficiência ovariana e disgenesia gonadal; Infertilidade.
Sistema Urinário - Renal	Malformações renais são detectadas em cerca de um terço dos casos; como, por exemplo, rim em ferradura, mal rotação, rim ectópico, agenesia renal e rim duplicado (duplex kidney). Embora geralmente não tenham significado clínico, podem predispor a hipertensão ou infecções do trato urinário.
Sistema Imunológico	Pacientes com Síndrome de Turner possuem um risco elevado de desenvolver condições autoimunes, principalmente: Tireoidite Autoimune (Tireoidite de Hashimoto) e hipotireoidismo; Doença Celíaca; Outros quadros que podem estar associados são: Doença Inflamatória Intestinal (DII), vitiligo e deficiência de B12.
Sistema Metabólico	Pacientes com Síndrome de Turner possuem um risco elevado de desenvolver condições metabólicas: intolerância à glicose e Diabetes Mellitus (Tipo 1 e 2), dislipidemias; doença hepática gordurosa e outras anormalidades da função hepática.
Sistema Neuropsicológico;	O desempenho cognitivo é geralmente satisfatório, sendo a maioria dos pacientes de inteligência normal. No entanto, um perfil neuropsicológico particular é comum: Déficits Cognitivos Específicos como dificuldades de aprendizado em certas áreas, especialmente cálculo e matemática, orientação visuoespacial, e função executiva; Ao passo que, em relação à Saúde Mental e ao Comportamento, há uma prevalência aumentada de ansiedade e depressão; sendo traços comportamentais, como isolamento e imaturidade, são comuns.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

CARIÓTIPO COM BANDAS G – Exame que analisa a quantidade e a estrutura dos cromossomos nas células por meio de uma amostra de células.

Os cariótipos mais frequentemente observados associados à ST são:

- 45,X (Monossomia X);
 - Ocorre em 40–50% dos casos;
- 45,X/46,XX (Mosaico com 46,XX);
 - Representa 15–25% dos casos;

Cariótipos menos frequentes incluem:

- Mosaico com 47,XXX (3%);
- 45,X/46,XY (10–12%);
- Anel do cromossomo X (raro);
- Isocromossomo Xq (15%);

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

A Síndrome de Turner (ST) exige uma vigilância de saúde ao longo da vida, e o diagnóstico por imagem é fundamental para rastrear malformações congênitas e comorbidades adquiridas em múltiplos órgãos, especialmente o sistema cardiovascular e renal. Por isso que os principais órgãos são:

- Ecocardiograma(ou Ressonância Magnética) e Eletrocardiograma;
- Ultrassonografia Renal e Pélvico;
- Densitometria Óssea;

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome de Noonan;

- Apresenta características clínicas semelhantes, como: pescoço alado, baixa estatura, anomalias cardíacas e renais;
- Contudo, a Síndrome de Noonan não possui Anomalia Cromossômica; portanto, pode ser observada tanto em homens quanto em mulheres, enquanto a síndrome de Turner é observada apenas em mulheres;
- O teste genético é necessário para diferenciar entre essas duas condições;

RASopatias;

- Outras síndromes relacionadas à via RAS; podem estar associadas a achados ultrassonográficos fetais sugestivos, como: o aumento da translucência nucal (NT) e anomalias estruturais;
- Exige o diagnóstico diferencial com a ST.

Condições que Compartilham Características Cardíacas;

Diagnóstico de certas anomalias cardiovasculares ou de crescimento deve levar a uma investigação para ST:

- **Defeitos Cardíacos Congênitos do Lado Esquerdo** (Left-sided Congenital Heart Defects - CHDs);
 - Diagnóstico de CHD do lado esquerdo em um feto ou criança do sexo feminino deve suscitar uma avaliação genética que inclua o teste para ST.

Exemplos incluem:

- Coarctação da Aorta (CoA);
- Válvula Aórtica Bicúspide (BAV);
- Estenose aórtica;
- Síndrome do coração esquerdo hipoplásico (HLHS);
- Anomalias da válvula mitral;

- Condições que Compartilha Características de Crescimento;
- Baixa Estatura Inexplicada;

Corresponde a uma Indicação primária para o teste de ST em meninas;

TRATAMENTO

O tratamento da Síndrome de Turner (ST) exige uma abordagem multidisciplinar e contínua ao longo da vida, focada em abordar:

- Características clínicas centrais;
 - Baixa estatura;
 - Insuficiência ovariana;
- Gerenciar as múltiplas comorbidades;

Otimização do Crescimento e Altura;

- Administração de Hormônio de Crescimento Humano Recombinante (rhGH);
 - Objetivo de aumentar a altura adulta;
 - Sendo os principais fatores de eficácia são idade mais jovem no início da terapia e a maior duração do tratamento estão associadas a melhores resultados de altura final;
- Discussão para Administração da Oxandrolona;
 - As diretrizes atuais não recomendam mais o uso rotineiro de oxandrolona em ST devido a preocupações de segurança (posição da FDA nos EUA), embora possa ser prescrita em outras jurisdições após discussão completa dos riscos e benefícios;

Terapia de Reposição Hormonal (TRH);

- Objetivo: Indução da puberdade e manutenção das características sexuais secundárias e da saúde óssea;
- Recomenda-se Iniciar a Reposição de Estrogênio em baixa dose entre 11 e 12 anos caso o Hormônio Folículo Estimulante (FSH) estiver elevado em duas medições sequenciais;
- Escolha do Hormônio: O 17 β -estradiol (E2) é a forma preferida;
 - Via de Administração: Via transdérmica (TD) é sugerida quando possível, sendo o E2 oral a segunda escolha;
 - Via TD é mais fisiológica: evitando o metabolismo de primeira passagem hepática e está ligada a menos riscos do que o etinilestradiol;
- A dose de estrogênio deve ser aumentada lentamente para a dose de reposição adulta ao longo de 2 a 4 anos;

- Se a paciente for diagnosticada mais tarde (>12 anos) e tiver potencial de crescimento remanescente, sugere-se iniciar o tratamento com 17 β -estradiol (E2) em baixa dose simultaneamente com o GH;
- Adição de Progesterona;
 - Adição de progesterona ou progestágenos após um máximo de 2 a 3 anos de terapia apenas com estrogênio;
 - Ou quando ocorre sangramento de escape;
 - Para otimizar o crescimento uterino, proteger a saúde óssea e o endométrio;
 - Primeiras linhas terapêuticas: Progesterona micronizada oral ou Dydrogesterona;
- Duração do tratamento completo:
 - Recomenda-se continuar o tratamento cíclico de estrogênio e progesterona até a idade usual da menopausa;
 - aproximadamente 50 a 55 anos;

Gerenciamento Cardiovascular;

- Objetivo de prevenir complicações graves, como a dissecção aórtica, e o controle da hipertensão;
 - Devido ao alto risco de malformações cardíacas e dilatação aórtica;

Fertilidade e Planejamento Familiar;

- Aconselhamento deve ser oferecido o mais cedo possível, abordando a fertilidade reduzida e as opções disponíveis;
- Prevenção da fertilidade;
 - Para as meninas que mantêm potencial fértil, geralmente aquelas com cariótipo em mosaico e menarca espontânea, a opção principal é a estimulação ovariana controlada seguida de criopreservação de oócitos e reprodução assistida;

Outras terapias adjuvantes;

- Objetivo de controlar as comorbidades metabólicas, problemas auditivos e questões neuropsicológicas;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VILAR, Lucio. Endocrinologia Clínica. 7ª Edição. Guanabara Koogan, 1 de dezembro de 2020.
2. Lin, A. E., Prakash, S. K., Andersen, N. H., Viuff, M. H., Levitsky, L. L., Rivera-Davila, M., Crenshaw, M. L., Hansen, L., Colvin, M. K., Hayes, F. J., Lilly, E., Snyder, E. A., Nader-Eftekhari, S., Aldrich, M. B., Bhatt, A. B., Prager, L. M., Arenivas, A., Skakkebaek, A., Steeves, M. A., ... Gravholt, C. H. (2019). Recognition and management of adults with Turner syndrome: From the transition of adolescence through the senior years. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 179(10), 1987–2033. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61310>
3. Gravholt CH, Backeljauw PF, Balle CM, Bamba V, Bedei I, Bonnard A, et al. [The International Turner Syndrome Consensus Group: Updated Guidelines for the Care of Girls and Women with Turner Syndrome]. *Eur J Endocrinol*. 2024;190(6):G53–[Pages].
4. Fiot E, Alauze B, Donadille B, Samara-Boustani D, Houang M, De Filippo G, et al. Turner syndrome: French National Diagnosis and Care Protocol (NDCP; National Diagnosis and Care Protocol). *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17:261.
5. Aversa T, De Sanctis L, Faienza MF, Gambineri A, Balducci A, D'Aprile R, et al. Transition from pediatric to adult care in patients with Turner syndrome in Italy: a consensus statement by the TRAMITI project. *J Endocrinol Invest*. 2024;47:1585–1598.

CAPÍTULO II

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-2

Maria Eduarda Galvão de Brito

Sara Maria Ribeiro Noronha

Professora Responsável: Priscila Macêdo Fernandes

DEFINIÇÃO

A síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma doença do neurodesenvolvimento rara e complexa causada por anormalidades na região cromossômica 15q11-q13; surge, principalmente, da perda da expressão gênica paterna dentro da região cromossômica afetada. Isso afeta os sistemas endócrino, cognitivo e neurológico, bem como o metabolismo, resultando em características físicas e comportamentais distintas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Para crianças menores de 3 anos:
 - São necessários cinco pontos de critérios clínicos, sendo pelo menos três da categoria principal (maior);
- Para indivíduos com mais de 3 anos de idade:
 - São necessários oito pontos de critérios clínicos, sendo pelo menos quatro da categoria principal (maior);

Critérios Clínicos para o Diagnóstico da Síndrome de Prader Willi

Critérios Maiores	Critérios Menores
Hipotonia neonatal e infantil	Diminuição dos movimentos fetais
Problemas de alimentação e falha no ganho de peso na infância	Problemas comportamentais característicos (incluindo explosões de raiva e autoagressão como "skin picking") e/ou Autoagressão cutânea
Ganho de peso excessivo ou rápido com o início entre 12 meses e 6 anos de idade	Distúrbios do sono/apneia do sono
Características faciais	Baixa estatura
Hipogonadismo	Hipopigmentação
Atraso no desenvolvimento global e deficiência mental leve a moderada	Mãos e pés pequenos e/ou Mãos estreitas com borda ulnar reta.

Critérios Maiores	Critérios Menores
Hiperfagia	Distúrbios do sono/apneia do sono Anormalidades oculares
	Saliva viscosa e espessa e/ou Defeitos de articulação da fala

- Além dos critérios clínicos maiores e menores, também há os Critérios de Apoio: sugestivos de Prader Willi, mas que não contribuem para a pontuação total.
 - Limiar de dor alto;
 - Diminuição do vômito;
 - Instabilidade de temperatura;
 - Escoliose e/ou cifose;
 - Adrenarca precoce;
 - Osteoporose;
 - Habilidade incomum com quebra-cabeças;
 - Estudos neuromusculares normais;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Embora os sinais e sintomas clínicos supracitados sugiram a presença da SPW, é necessário realizar o teste genético, pois somente ele confirma o diagnóstico.

Primeiro passo: Análise de Metilação de DNA

- Este teste molecular inicial é o mais eficiente para confirmar o diagnóstico de PWS;
 - Metilação anormal (padrão PWS) é encontrada em mais de 99% dos indivíduos afetados;
- Métodos incluem PCR (Polymerase Chain Reaction) de metilação, Southern blotting ou MS-MLPA (Methylation-Specific Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification);
- Se o resultado da metilação do DNA for normal, outras desordens clínicas devem ser consideradas.

Segundo passo: Determinação do Subtipo Genético

- Se o teste de metilação for anormal (indicativo de PWS), o próximo passo é determinar a classe molecular: o mecanismo genético subjacente, como:
 - Deleção, dissomia uniparental materna ou defeito do centro de impressão;
- O Microarray Cromossômico (CMA) de alta resolução, usando sondas SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) e CNV (variação do número de cópias), é a abordagem preferencial. Ele pode:
 - Identificar a presença e o tamanho da deleção 15q11-q13.

- Determinar o status do subtipo de dissomia uniparental materna (mUPD);
- A técnica MS-MLPA também pode ser usada para determinar o status de metilação e detectar deleções ou duplicações genômicas.

Testes Adicionais;

- Realizados apenas se necessário:
 - Se o teste de metilação mostrar um padrão PWS e não for identificada uma deleção 15q11-q13, pode ser necessária a genotipagem com marcadores de DNA polimórficos do cromossomo 15;
 - Este teste distingue a dissomia uniparental materna de um defeito no centro de impressão (ICD).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Desordens Associadas à Obesidade e Crescimento (Não-15q11-q13); tendo em vista que muitas dessas condições se assemelham à PWS por compartilharem, clinicamente, obesidade e problemas de aprendizado/comportamento:

Condições que são Diagnóstico Diferencial para Síndrome de Prader Willi

Condição	Características distintivas	Diferenciação
Síndrome de Beckwith-Wiedemann (BWS)	Desordem de supercrescimento (<i>overgrowth disorder</i>). Caracterizada por macrossomia (corpo grande), visceromegalia, onfalocele e macroglossia (língua grande).	Teste genético molecular (MS-MLPA da região 11p15.5).
Síndrome de Silver-Russell (SRS)	Desordem de crescimento devido a alterações epigenéticas no cromossomo 11p15.5. Caracterizada por retardo do crescimento intrauterino ou pós-natal e fâcies anormais.	Teste genético molecular.
Síndrome de Alström	Desordem multissistêmica de início na infância. Caracterizada por cardiomiopatia dilatada, obesidade, diabetes tipo 2, baixa estatura e perda progressiva de visão e audição.	Teste genético molecular.
Síndrome de Bardet-Biedl (BBS)	Desordem multissistêmica de início na infância. Caracterizada por obesidade infantil, retinose pigmentar, polidactilia e genitália anormal.	Teste genético molecular.

Condição	Características distintivas	Diferenciação
Síndrome de Cohen	Desordem autossômica dominante. Caracterizada por atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, microcefalia, hipotonia e fâcies anormais (cílios longos, ponta nasal bulbosa, dentes frontais proeminentes).	Teste genético molecular.
Osteodistrofia Hereditária de Albright (AHO)	Resistência ao Hormônio da Paratireoide (PTH). Caracterizada por atraso no desenvolvimento, fâcies arredondadas, baixa estatura, obesidade e ossos metacarpianos curtos (quarto).	Teste genético molecular e bioquímica sérica (níveis de cálcio, fósforo e PTH intacto).
Mutações de Gene Único (SIM1, POMC, MC4R)	Desordens monogênicas caracterizadas por obesidade extrema com início na infância.	Teste genético molecular.
Deficiência de Leptina	Causada por mutações no gene da leptina (<i>LEP</i>) ou do receptor de leptina (<i>LEPR</i>). Caracterizada por obesidade maciça na primeira infância, hiperfagia e puberdade tardia.	Teste genético molecular.
Síndrome do X Frágil	Deficiência intelectual herdada (Xq27.3). Caracterizada por deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, macrocefalia relativa, palato arqueado e frouxidão articular.	Teste genético molecular.

TRATAMENTO

O tratamento para a Síndrome de Prader-Willi (PWS) é uma **abordagem multidisciplinar**, que deve ser estabelecida desde o diagnóstico precoce, focada no manejo dos sintomas complexos, na prevenção de comorbidades e na melhoria da qualidade de vida ao longo de toda a vida do indivíduo.

Não existe uma cura única disponível para a PWS. O manejo clínico é dividido em intervenções hormonais, dietéticas/comportamentais e farmacológicas:

Terapia Hormonal (Substituição e Reposição)

- Terapia com **Hormônio de Crescimento Humano Recombinante (rhGH)**;
 - Indicada para o tratamento da deficiência de hormônio de crescimento e para melhorar a estatura;
 - Ademais, melhora a composição corporal (reduzindo a massa gorda e aumentando a massa magra/força física), o desenvolvimento motor e mental, e a densidade óssea;
 - Pode ser iniciado em bebês a partir dos 2 ou 3 meses de idade, após a confirmação genética;

- Para o monitoramento, a polissonografia é recomendada antes do início do GH e 3 meses após o tratamento em bebês, pois pode haver risco de piora da apneia do sono;

Reposição de Hormônios Sexuais;

- Tratamento com testosterona (para homens) e estradiol (para mulheres) deve ser considerado para a indução da puberdade e para a prevenção de osteoporose e osteopenia;
 - Nas mulheres, a adição de progestágeno é aconselhada após o início da terapia com estradiol para prevenir hiperplasia endometrial;

Outros hormônios;

- Hormônio Tireoidiano;
 - reposição é necessária se houver deficiência de hormônio da tireoide (hipotireoidismo);
- Glicocorticóides;
 - reposição é necessária se houver insuficiência adrenal central;

Controle Dietético e Manejo da Hiperfagia;

- Manejo do peso é um dos aspectos mais cruciais do tratamento;
- Ingestão Calórica: indivíduos com PWS geralmente precisam de apenas 70% das calorias consumidas por seus pares sem a condição, pois frequentemente têm requisitos energéticos mais baixos;
 - Sendo necessário o estabelecimento de um ambiente que forneça acesso supervisionado ou controlado à comida e segurança alimentar psicológica;
 - por exemplo, para bebês com sucção deficiente e problemas de alimentação, técnicas de alimentação assistida são frequentemente necessárias, podendo incluir o uso de tubos nasogástricos ou de gastrostomia em casos graves;
- Orientação de programas de exercício para gasto calórico;

Manejo Comportamental e Psiquiátrico;

- Terapias Não Farmacológicas
 - Terapia Comportamental;
 - Programas de manejo comportamental e aconselhamento são importantes;
 - Ambiente Estruturado;

- Deve ser estabelecido um ambiente consistente, previsível e seguro para todas as pessoas com PWS.

Tratamento Farmacológico

- Antipsicóticos:
 - Antipsicóticos atípicos, como a risperidona, têm consenso internacional para uso em casos de psicose e agressão impulsiva;
- Antidepressivos (SSRIs):
 - Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (SSRIs) são usados para ansiedade, depressão, tendências obsessivas/compulsivas e rigidez cognitiva;
 - Recomenda-se iniciar com meia dose e titular lentamente devido à sensibilidade dos pacientes;
- Estabilizadores de Humor;
 - Podem ser usados para transtorno bipolar e agressão explosiva;
 - Topiramato tem mostrado benefício em alguns estudos na redução do *skin picking*;
- N-acetilcisteína (NAC):
 - suplemento demonstrou ser eficaz no tratamento do comportamento de *skin picking* (autoagressão cutânea) associado à PWS;

Intervenções para Comorbidades;

- Problemas Ortopédicos;
 - Monitoramento de escoliose (com radiografias da coluna vertebral a partir de 18 meses de idade, especialmente se estiverem em tratamento com GH;
 - Suplementação de cálcio e vitamina D é aconselhada, juntamente com exercícios de sustentação de peso, para otimizar a densidade óssea e prevenir osteopenia/osteoporose.
- Apneia do Sono;
 - Avaliação por polissonografia;
 - Adenotonsilectomia pode ser aconselhável para apneia obstrutiva do sono;
 - Apneia central em bebês pode ser tratada com oxigênio suplementar ou Bi-PAP;
- **Criptorquidia;**
 - Requer tratamento cirúrgico (**orquiopexia**) em bebês do sexo masculino;
- **Saúde Oral;**

- Higiene oral especial e produtos para aumentar o fluxo salivar são encorajados devido à hipoplasia do esmalte e diminuição da saliva;

FUTURAS DIREÇÕES TERAPÊUTICAS

O futuro do manejo da PWS foca em soluções que abordam as causas genéticas e neurobiológicas subjacentes:

- Terapias Gênicas e Epigenéticas: Visam restaurar a expressão gênica normal no locus 15q11-q13;
 - Uso de inibidores de pequenas moléculas para reativar genes reprimidos no cromossomo materno ou o uso de oligonucleotídeos antisense (ASOs);
- Novas Fármacos:
 - Setmelanotide (Agonista do receptor MC4R) demonstrou eficácia na regulação do apetite e do peso corporal em síndromes de obesidade genética;
 - Outras pesquisas visam modular as vias serotoninérgicas e dopaminérgicas para mitigar comportamentos compulsivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome – Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019.
 2. Butler MG, Hartin SN, Hossain WA, et al. Molecular genetic classification in Prader-Willi syndrome: a multisite cohort study. *J Med Genet.* 2019.
 3. Alves C, Franco RR. Prader-Willi syndrome: endocrine manifestations and management. *Arch Endocrinol Metab.* 2020.
 4. Muscogiuri G, Formoso G, Pugliese G, et al. Prader-Willi syndrome: An uptodate on endocrine and metabolic complications. *Rev Endocr Metab Disord.* 2019.
1. Butler MG, Miller JL, Forster JL. Prader-Willi Syndrome - Clinical Genetics, Diagnosis and Treatment Approaches: An Update. *Curr Pediatr Rev.* 2019;15:207-44. doi: 10.2174/1573396315666190716120925.
 2. Saade M, Rike WA, Sharma O, Abu-Akel A, Stern S. Prader-Willi syndrome: Genetics, clinical symptoms, and model systems. *Genomic Psychiatry.* 2025;1:1–21. doi: 10.61373/gp025i.0044.
 3. Rosenberg AGW, Wellink CM, Tellez Garcia JM, Pellikaan K, Van Abswoude DH, Davidse K, et al. Health Problems in Adults with Prader-Willi Syndrome of Different Genetic Subtypes: Cohort Study, Meta-Analysis and Review of the Literature. *J Clin Med.* 2022;11(14):4033. doi: 10.3390/jcm11144033

CAPÍTULO III

SÍNDROME DE NOONAN

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-3

Maria Eduarda Galvão de Brito

Sara Maria Ribeiro Noronha

Professora Responsável: Edjane Santos de Queiroz

DEFINIÇÃO

A síndrome de Noonan é considerada uma condição rara que está incluída no grupo RASopatias por resultar de mutações em genes que codificam elementos da via de sinalização RAS/MAPK. Faz parte do conjunto de condições associadas a baixa estatura patológica proporcional no pré-natal. Trata-se de uma condição genética na qual as manifestações podem variar na intensidade e forma, afetando o desenvolvimento físico e cognitivo. Os indivíduos afetados podem apresentar características faciais distintas, problemas cardíacos, baixa estatura, déficits cognitivos e criptorquidia em homens.

ETIOLOGIA

- Gerada por alterações nos genes PTPN11, RAF1, KRAS, BRAF e NRAS.
- Em aproximadamente 60% dos casos, ocorre de maneira esporádica.
- Em casos familiares, a transmissão é autossômica dominante.

Quando deve-se suspeitar durante a gestação? Quando houver:

- Aumento da translucência nuchal (espessura do fluido na região da nuca do feto, medida por ultrassonografia entre a 11ª e 14ª semanas de gestação)
- Polidrâmnio
- Malformações cardíacas
- Alterações nos resultados do teste de rastreamento triplo materno (alfa-fetoproteína, beta-hCG e estriol não conjugado).

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Como é feito o Diagnóstico Clínico?

- Primeiramente é necessária uma avaliação dos critérios clínicos, se estes forem atendidos em seguida deve-se realizar exames complementares e por fim testes moleculares para identificar o gene causador.
- Importante realizar anamnese detalhada (deve incluir histórico familiar) e exame físico completo.
- Exames complementares incluem exames de sangue e imagem.
- A produção insuficiente de gonadotrofinas pode estar presente na síndrome de Noonan.
- O cariótipo é normal em ambos os sexos e o diagnóstico clínico baseia-se em critérios propostos por van der Burgt et al, no qual se tem confirmação quando há presença de: face típica + um outro critério maior ou dois menores; face sugestiva + dois outros critérios maiores ou três menores.

Quais critérios clínicos que devem ser avaliados?

Critérios de Van der Burgt para diagnóstico de Síndrome de Noonan

Características	Critérios	
	Maiores	Menores
Faciais	Típica	Sugestiva
Cardíacas	Estenose valvar pulmonar Miocardiopatia hipertrófica	Outras
Altura	<3% Percentil	<10% Percentil
Torácica	<i>Pectus carinatum e/ou Pectus excavatum</i>	Tórax alargado
História familiar	Parente de 1º grau com SN	Parente de 1º grau sugestivo de SN
Outras	Em dos três critérios: • Retardo mental • Criptorquidia • Displasia linfática no sexo masculino	Em dos três critérios: • Retardo mental • Criptorquidia • Displasia linfática no sexo masculino

A face típica no diagnóstico apresenta formato triangular, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, baixa implantação da orelha, micrognatia, pescoço alado, hipertelorismo e sulco marcado no lábio superior.

Diagnóstico conforme critérios:

- Face típica + 1 critério maior ou 2 menores
- Face sugestiva + 2 critérios maiores ou 3 menores

EXAME FÍSICO

- As manifestações clínicas que podem ser percebidas no exame físico incluem alterações em diferentes partes do corpo. Na cabeça, a face pode apresentar formato triangular, fronte proeminente, filtro nasal alargado, depressão na base do nariz, olhos proeminentes, ptose palpebral, fissuras palpebrais voltadas para baixo, estrabismo, nistagmo, miopia, hipertelorismo e baixa implantação das orelhas. A audição pode ser comprometida com a presença de perda auditiva, enquanto a dentição pode apresentar má oclusão dentária. O cabelo pode ter baixa implantação posterior.
- O pescoço pode ser curto ou alado. No tronco, a coluna pode apresentar escoliose, e o tórax pode exibir deformidades como pectus carinatum na parte superior e pectus excavatum na parte inferior.
- Nos membros superiores, os braços podem apresentar cubitus valgus, e nas mãos, podem ser observadas clinodactilia e braquidactilia.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Exames laboratoriais:

- **Genética:** Análise de cariótipo e teste molecular.
- **Endocrinologia:** T4 livre, TSH, LH, FSH, E2, testosterona, IGF-1, IGFBP-3, teste de estímulo do GH, idade óssea.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Quais exames avaliar no diagnóstico?

- Cardiologia: Ecocardiograma, eletrocardiograma, radiografia de tórax.
- Urologia: Ultrassonografia do aparelho urinário.
- Otorrinolaringologia: Audiometria, BERA.
- Oftalmologia: Investigação de erros de refração.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnósticos diferenciais	Diferenças com a Síndrome de Noonan
Síndrome de Turner	A Síndrome de Turner é causada por anomalia cromossômica e afeta apenas mulheres, sendo associada à coarctação da aorta e valva aórtica bicúspide.
Síndrome de Williams-Beuren	A Síndrome de Williams-Beuren resulta de uma deleção no cromossomo 7, afetando o gene ELN, e se caracteriza por baixa estatura e cardiopatia congênita, feições faciais de "elfo", sociabilidade extrema e predisposição a problemas espaciais, com estenose supravalvar da aorta devido à deficiência de elastina
Síndrome de Costello	A Síndrome de Costello que também compõe o grupo das RASopatias, é provocada por mutações no gene HRAS e se caracteriza por face grosseira, pele flácida, papilomas e maior risco de tumores malignos, como rabdomiossarcoma, além de cardiomiopatia hipertrófica e retardo intelectual. Ambas apresentam malformações cardíacas.

TRATAMENTO

Conduta:

- Tratamento individualizado e necessário acompanhamento multidisciplinar (cardiologia, endocrinologia, etc.).
- Possui indicação para tratamento com hormônio do crescimento (rhGH). No entanto, deve-se considerar risco de câncer, doenças cardíacas ativas e escoliose antes de iniciar rhGH.
- Fatores para melhor resposta ao tratamento: doses maiores de rhGH, início precoce e prolongamento durante fase pré-puberal e duração total do tratamento maior.
- Doses maiores de rhGH recomendadas para pacientes com mutação no gene PTPN11.
- A dose de rhGH pode variar de 33-66 mcg/kg/dia.
- Inclui terapias de fala, ocupacionais e físicas conforme necessário.
- Necessidade de acompanhamento periódico, avaliação da velocidade de crescimento e realização de exames laboratoriais e de imagem

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VALVES, Crésio de Aragão D. Endocrinologia pediátrica. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520458020.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555761474.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilene de M. Endocrinologia pediátrica 2ª ed. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520459492

VILAR, Lucio. *Endocrinologia Clínica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. E-book. p. 205. ISBN 9788527737180. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737180/>. Acesso em: 20 out. 2024.

CAPÍTULO IV

SÍNDROME DE SILVER-RUSSELL (SSR)

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-4

Maria Eduarda Galvão de Brito
Sara Maria Ribeiro Noronha

Professora responsável: Edjane Santos de Queiroz

DEFINIÇÃO

Síndrome de Silver-Russell é uma condição genética rara, que se manifesta com atraso no crescimento, tanto pré quanto pós-natal, macrocefalia relativa, fronte proeminente e assimetria corporal. Os pacientes apresentam características faciais distintas, como uma face pequena e triangular, frequentemente assimétrica, com micrognatia e malformações dentárias. Além disso, podem surgir hipoglicemia neonatal, dificuldades no ganho de peso, escleras azuladas, puberdade precoce, fechamento tardio das fontanelas e atraso na maturação óssea. Alguns indivíduos podem apresentar dificuldades no aprendizado e problemas na fala..

ETIOLOGIA

- Frequentemente esporádica, mas pode ocorrer por herança recessiva, dominante e ligada ao cromossomo X.
- Em 60% dos casos é ligada a alterações genéticas dos cromossomos 11 ou 7.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Como é realizado o Diagnóstico?

- Avaliação clínica com o uso do escore clínico de Netchine-Harbison (necessário 4 ou mais critérios positivos dos 6 possíveis).
- Testes moleculares para confirmação.

Escore clínico de Netchine-Harbison para o diagnóstico da Síndrome de Silver-Russell

Critério Clínico
Pequeno para a idade gestacional (PIG)
Déficit de crescimento pós-natal
Fronte proeminente
Macrocefalia relativa ao nascimento

Diagnóstico conforme critérios:

Quando 4 ou mais critérios são positivos

Qual o Quadro clínico?

Em pacientes com hipometilação do cromossomo 11p15:

- Apresentam fenótipo mais pronunciado da síndrome, baixo peso e baixa estatura ao nascimento, mais chances de assimetria corporal e anomalias congênitas.

Em pacientes com dissomia uniparental materna do cromossomo 7:

- Alguns bebês podem nascer com tamanho adequado para a idade gestacional, mas rapidamente perdem peso e não seguem o padrão esperado pela curva de peso e crescimento após o nascimento.
- Comum presença de retardo cognitivo e/ ou transtornos do espectro autista.

EXAME FÍSICO

- Além dos critérios principais, os indivíduos com a Síndrome de Silver-Russell podem apresentar uma grande variabilidade de alterações. Isso inclui problemas ortopédicos como escoliose, displasia de quadril e malformações nas mãos e pés. Alterações neurológicas e comportamentais, como atraso no desenvolvimento motor, dificuldades na fala e características do espectro autista, também são comuns. Distúrbios gastrointestinais, como refluxo gastroesofágico e constipação devido à dismotilidade gastrointestinal, podem ocorrer. Outras anomalias incluem alterações maxilofaciais, como atraso na erupção dentária, microdontia, ausência de dentes permanentes, além de problemas genitais, como criptorquidia, hipospadia e malformações associadas à síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- É crucial excluir outras causas que possam justificar o déficit de crescimento, além de investigar eventuais deficiências nutricionais associadas ao baixo IMC desses pacientes, por meio de exames laboratoriais, avaliações hormonais e exames de imagem.
- O teste molecular desempenha um papel essencial na confirmação do diagnóstico e na identificação do subgrupo molecular. Contudo, há casos em que pacientes com características clínicas da Síndrome de Silver-Russell (SSR) não apresentam alterações genéticas detectáveis, mesmo após os testes moleculares.

Testes moleculares:

- O teste pode incluir a análise de mutações no gene CDKN1C, localizado no cromossomo 11p15
- Verificação de dissomia uniparental materna (UPD) no cromossomo 7.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Outras condições com retardo de crescimento e anomalias congênitas devem ser consideradas, além de síndromes causadas por mutações que acarretam microcefalia relativa. A diferenciação deve levar em consideração o quadro clínico e a análise genética

TRATAMENTO

Conduta:

- Necessidade de um acompanhamento multidisciplinar
- Considerar possíveis agravos futuros à saúde como riscos cardiometabólicos e problemas na saúde reprodutiva em homens devido à probabilidade de disfunção das células de Sertoli
- Suporte nutricional é fundamental nos primeiros dois anos de vida para garantir o crescimento adequado e prevenir hipoglicemia.
- Dificuldades alimentares e distúrbios gastrointestinais podem intensificar a baixa estatura e o peso reduzido em pacientes com SSR. Para melhorar o estado nutricional, recomenda-se o uso de dietas enriquecidas, alimentação enteral, suplementos nutricionais e estimulantes de apetite, como a ciproheptadina. Essa medicação pode ser considerada antes do início do tratamento com rhGH, especialmente em casos de estagnação de peso, com ou sem nutrição enteral, em doses de 0,25 a 0,4 mg/kg/dia, com ajustes regulares baseados no ganho de peso e na tolerância do paciente.
- Acompanhamento por gastropediatra e especialista em nutrição.
- O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e da linguagem é comum em casos de alterações associadas ao cromossomo.... É importante encaminhar a criança para tratamentos especializados, como fisioterapia, fonoaudiologia, terapia ocupacional e acompanhamento por um neuropediatra, para garantir um suporte adequado ao seu desenvolvimento.
- Em caso de assimetria de membros e escoliose é necessário acompanhamento regular com um ortopedista para monitoramento e intervenção apropriada.
- Questões ortodônticas precisam ser monitoradas e tratadas por um ortodontista.
- O uso de rhGH é recomendado, mas deve ser suspenso se a velocidade de crescimento for < 2 cm/ano ou se a idade óssea for > 14 anos em meninas ou > 16 anos em meninos.
- Necessário monitorar o tratamento e a evolução do paciente com avaliação das concentrações de IGF1 e IGFBP3. Aumentos significativos nos níveis de IGF1 após o início do tratamento sugerem resistência ao IGF1. A idade óssea deve ser avaliada anualmente, geralmente mostrando atraso na infância, seguido por um avanço rápido entre 8-9 anos, especialmente com alimentação suplementar excessiva.
- Alguns centros recomendam iniciar a terapia com rhGH em crianças menores de 2 anos de idade com suporte nutricional adequado em caso de hipoglicemia e/ou desnutrição grave e hipotonia muscular importante.
- O tratamento da baixa estatura em crianças com restrição de crescimento intrauterino (PIG) envolve o uso de hormônio do crescimento recombinante (rGH), preferencialmente iniciado entre 2 e 4 anos, após correção de deficiências nutricionais. A dose recomendada de rGH varia entre 0,035 e 0,070 mg/kg/dia. O tratamento deve ser interrompido quando a velocidade de crescimento for inferior

- a 2 cm/ano ou quando a idade óssea ultrapassar 14 anos em meninas e 17 anos em meninos.
- Nos primeiros anos de vida, é importante monitorar o risco de hipoglicemia e fornecer orientações alimentares adequadas, como ceia noturna com glicose para lactentes.

ATENÇÃO!

A maioria das crianças com restrição de crescimento intrauterino (PIG) tende a alcançar um crescimento normal por volta dos 2 anos de idade de forma natural. A falta dessa recuperação pode apontar para uma origem genética da baixa estatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VALVES, Crésio de Aragão D. Endocrinologia pediátrica. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520458020.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555761474.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilene de M. Endocrinologia pediátrica 2ª ed. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520459492

VILAR, Lucio. *Endocrinologia Clínica*. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020. E-book. p. 205. ISBN 9788527737180. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788527737180/>. Acesso em: 20 out. 2024.

CAPÍTULO V

NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA (NEM)

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-5

Maria Eduarda Galvão de Brito

DEFINIÇÃO

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) são síndromes genéticas muito raras que resultam de mutações em genes responsáveis pela regulação do crescimento celular. Caracterizam-se pelo desenvolvimento de tumores em múltiplas glândulas endócrinas, aumentando o risco de câncer para os portadores. Em razão disso, é de suma importância um rastreamento precoce. Existem dois principais tipos de NEM: NEM-1 e NEM-2. A NEM-1 (também chamada de síndrome de Werner, síndrome PPP ou dos 3P) é associada principalmente a tumores nas glândulas paratireoide, pituitária e pâncreas, mas pode também afetar a adrenal, timo, brônquios e trato gastrointestinal. Já a NEM-2 (também chamada de síndrome de Sipple) frequentemente leva ao carcinoma medular da tireoide que de acordo a variantes clínica pode ser associado a feocromocitoma e hiperparatireoidismo primário.

Subdivisões da NEM-2:

NEM-2A: Caracteriza-se pelo desenvolvimento de carcinoma medular da tireoide (CMT), feocromocitoma e hiperparatireoidismo primário. Associado ao códon 634

NEM-2B: Apresenta uma forma mais agressiva de carcinoma medular da tireoide, além de feocromocitoma, neuromas de mucosa, hábito marfanoide e alterações gastrointestinais.

Associado ao códon 918

NEM-2A + amiloidose cutânea: Além das manifestações clássicas da NEM-2A, inclui a presença de depósitos de amiloide na pele, levando a lesões cutâneas características.

NEM-2A + doença de Hirschsprung: Além das manifestações clássicas da NEM-2A, está associada à doença de Hirschsprung, que causa obstrução intestinal devido à ausência de células ganglionares no cólon.

Carcinoma Medular Familiar da Tireoide (CMFT): Variante em que apenas o carcinoma medular da tireoide está presente

ETIOLOGIA

As Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) são síndromes causadas por mutações genéticas transmitidas de forma autossômica dominante, apresentando diferentes manifestações conforme a etiologia envolvida.

- **NEM tipo 1:** é causada por mutação inativadora do gene supressor tumoral MEN-1, localizado no cromossomo 11q13, leva ao desenvolvimento de tumores ao comprometer a função da proteína menin-1, essencial para a supressão tumoral. Em alguns casos pode ocorrer de forma esporádica ou não familiar.
- **NEM tipo 2:** Decorre de mutações no proto-oncogene RET, localizado no cromossomo 10q11.2. As alterações nesse gene promovem a progressão das células endócrinas de um estado normal para hiperplasia, adenomas e, por fim, carcinomas, como o carcinoma medular da tireoide.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- A suspeita de NEM é levantada com base na presença de tumores em duas ou mais glândulas endócrinas e/ou em histórico familiar da síndrome. No caso de NEM-1, sintomas decorrentes de tumores da paratireoide, pituitária e pâncreas são comuns, enquanto em NEM-2, sintomas associados a carcinoma medular da tireoide e feocromocitomas são mais frequentes.
- O diagnóstico da NEM 1 baseia-se na identificação de critérios clínicos sugestivos da síndrome, sendo complementado por exames laboratoriais, histórico familiar detalhado e, quando indicado, testes genéticos. A confirmação pode ser feita por meio da presença de múltiplos tumores endócrinos característicos, de alterações laboratoriais sugestivas, da detecção de mutações no gene MEN1 ou RET e do histórico familiar positivo.
- Pacientes sem histórico familiar, mas com diagnóstico de carcinoma medular de tireoide, devem realizar análise molecular do gene RET e excluir feocromocitoma por dosagem de metanefrinas plasmáticas. O tratamento inclui tireoidectomia total com esvaziamento cervical central bilateral, e, se houver linfonodos laterais acometidos, esvaziamento cervical lateral.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA NEM 1

Manifestações endócrinas

- **Paratireoides:** Presença de **Hiperparatireoidismo primário**, apresentando sintomas como hipercalcemia, cálculos renais, fadiga e dor óssea.
- **Pâncreas endócrino:** Presença de **Tumores neuroendócrinos pancreáticos (TNEs)**, apresentando tumores que podem ser secretores ou não.
- **Hipófise:** Presença de **Adenomas hipofisários**, apresentando tumores que podem ser secretores ou não. Um exemplo de tumor secretor inclui prolactinomas, os quais podem ocasionar galactorreia, amenorreia e infertilidade.

Manifestações não endócrinas

- **Lesões cutâneas:** Angiofibromas, collagenomas e lipomas múltiplos.
- **Tumores tímicos e broncopulmonares:** Tumores neuroendócrinos raros, podendo ser agressivos.
- **Tumores adrenais:** Feocromocitomas e adenomas adrenais.
- **Lesões gastrointestinais:** Tumores carcinoides intestinais, diarreia e sintomas obstrutivos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DA NEM 2

NEM-2A	NEM-2B	CMFT
Carcinoma medular da tireoide (CMT): Tumor agressivo da tireoide com metástases precoces.	Carcinoma medular da tireoide (CMT): Tumor agressivo da tireoide com metástases precoces.	Carcinoma medular da tireoide (CMT): Exclusivamente o CMT, sem outras manifestações endócrinas associadas.
Feocromocitoma: Tumor das glândulas adrenais, causando crises de hipertensão, sudorese excessiva e palpitações.	Feocromocitoma: Tumor das adrenais que causa crises de hipertensão, sudorese excessiva e palpitações.	NEM-2A+Amiloidose Cutânea
Hiperparatireoidismo primário: Hipercalcemia, formação de cálculos renais e sintomas musculares.	Neuromas de mucosa: Alterações faciais e língua nodular.	Características da NEM-2A
	Características marfanoides: Membros longos, face alongada e anomalias esqueléticas.	Amiloidose cutânea: Depósitos de amiloides na pele provocando lesões de pele.
	Amiloidose cutânea: Depósitos de amiloides na pele provocando lesões de pele.	NEM-2A+Doença de Hirschsprung
		Características da NEM-2A
		Doença de Hirschsprung: Constipação grave devido à falha no desenvolvimento dos plexos nervosos intestinais.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Exames de sangue e de urina são utilizados para detectar níveis hormonais elevados. Na NEM-1, é comum encontrar hipercalcemia e elevação do hormônio paratireoideo, além de níveis elevados de prolactina ou hormônio de crescimento (se houver adenoma hipofisário) e aumento de gastrina em gastrinomas. Na NEM-2, dosagens de calcitonina e catecolaminas, como metanefrinas podem indicar a presença de feocromocitoma e por isso são fundamentais para confirmar o diagnóstico.

Diagnóstico de CMT na NEM-2:

- **Medição da Calcitonina sérica:**
 - Níveis acima de 100 pg/mL sugerem fortemente CMT.
 - Níveis abaixo de 10 pg/mL praticamente excluem a doença.
 - Para valores entre 10-100 pg/mL, um teste de estímulo com gluconato de cálcio é realizado.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- Exames de imagem ajudam a localizar e avaliar a extensão dos tumores. A ultrassonografia, a tomografia computadorizada (TC), a ressonância magnética (RM) e a cintilografia são utilizados de acordo com a localização suspeita dos tumores. Para a NEM-1, exames de imagem podem identificar tumores na paratireoide, pâncreas e hipófise. Para NEM-2, a ultrassonografia de tireoide e a RM abdominal são essenciais para o rastreamento de carcinoma medular da tireoide e feocromocitoma.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- A **Doença de Von Hippel-Lindau (VHL)** é uma condição genética autossômica dominante, caracterizada pelo desenvolvimento de vários tipos de tumores, como feocromocitomas, carcinoma de células renais, hemangioblastomas, cistos pancreáticos e retinoblastomas. A VHL é causada por mutações no gene VHL localizado no cromossomo 3p25-26.
- O **Complexo de Carney** é uma síndrome rara que envolve múltiplos tumores e características clínicas como adenomas das glândulas adrenais, feocromocitomas, tumores da hipófise, miótomos, melanomas cutâneos, fibromas e alterações

cutâneas, como linhas melanocíticas, lábios grossos e alterações na pigmentação. Está associado a mutações no gene PRKAR1A.

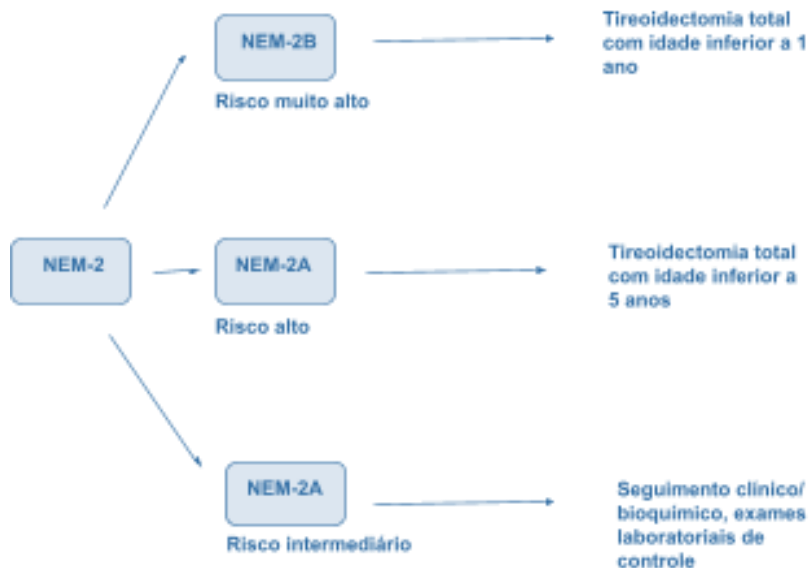
- A **Neurofibromatose Tipo 1 (NF1)** é uma condição genética que provoca o crescimento de tumores ao longo dos nervos, com manifestações clínicas como neurofibromas, feocromocitomas, manchas café com leite e nódulos de Lisch.

TRATAMENTO

O tratamento das Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM) é direcionado principalmente ao manejo dos tumores e ao controle das manifestações hormonais associadas, variando de acordo com o tipo de NEM e a glândula afetada.

Tratamento Cirúrgico: Em muitos casos, o tratamento primário para os tumores das glândulas afetadas é a remoção cirúrgica. Na NEM-1, a paratireoidectomia (remoção das glândulas paratireoides) pode ser indicada para tratar o hiperparatireoidismo, enquanto a cirurgia pancreática é indicada para tumores funcionais do pâncreas. Na NEM-2, a tireoidectomia precoce (remoção da tireoide) é recomendada para prevenir o carcinoma medular da tireoide, especialmente se a mutação genética for identificada. Na NEM-2A a tireoidectomia total profilática deve ser realizada até os 5 anos de idade (idealmente), ou o mais precocemente possível após esse período.

Classificação de Risco de acordo com subdivisão da NEM-2



Tratamento Medicamentoso: O uso de medicamentos auxilia no controle dos sintomas relacionados à produção excessiva de hormônios. Na NEM-1, medicamentos para reduzir a secreção gástrica, como inibidores da bomba de prótons, são usados no tratamento de

gastrinomas. Em casos de prolactinoma, o uso de agonistas dopaminérgicos, como cabergolina, ajuda a controlar a produção de prolactina. Na NEM-2, o tratamento do feocromocitoma envolve o uso de bloqueadores alfa-adrenérgicos para controlar a pressão arterial antes da cirurgia de tireoidectomia.

Rastreamento e Acompanhamento Regular: Como os pacientes com NEM têm alto risco de desenvolver novos tumores ao longo da vida, o rastreamento contínuo é essencial. Exames laboratoriais e de imagem são realizados periodicamente para monitorar possíveis recidivas ou o aparecimento de novos tumores, especialmente em familiares de primeiro grau, que podem herdar a síndrome.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VALVES, Crésio de Aragão D. Endocrinologia pediátrica. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520458020.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555761474.

CAPÍTULO VI

SÍNDROME DE CUSHING NA INFÂNCIA

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-6

Samuel Goersch Fontenele de Almeida

Professora responsável: Sofia Goersch Andrade Aragão

INTRODUÇÃO:

- Definição: Distúrbio Multissistêmico resultante da exposição prolongada a excesso de glicocorticóides.
- Etiologia: A causa mais comum na infância se dar pela administração exógena de glicocorticóides na forma de medicamentos;
 - Doses altas;
 - Períodos prolongados de tempo;
- Causas endógenas são raras e incluem:
 - Causas ACTH Dependentes;
 - Superprodução de ACTH:
 - Em crianças com mais de seis anos, a síndrome de Cushing é mais comumente causada por um Tumor Hipofisário Secretor de ACTH;
 - Adenoma Hipofisário - Doença de Cushing;
 - Carcinoma Corticotrófico;
 - Secreção Ectópica de ACTH são ainda mais raras;
 - Síndrome de ACTH Ectópico;
 - Síndrome de CRH Ectópico;
 - Causas ACTH Independentes;
 - Hipersecreção Adrenal de Cortisol;
 - Em crianças com menos de seis anos, as causas adrenais são a etiologia mais comum da Síndrome de Cushing:
 - Adenoma Adrenal;
 - Carcinoma Adrenal;
 - Hiperplasia Adrenal Macronodular Primária;
 - Doença Adrenocortical Nodular Pigmentar Primária;

- Por outro lado, em crianças com mais de sete anos, as Causas Hipofisárias e Iatrogênicas tornam-se mais frequentes, destacando-se:
 - Adenoma hipofisário secretor de ACTH (Doença de Cushing);
 - Uso prolongado de corticosteróides exógenos;

DIRETRIZES DE DIAGNÓSTICO

- Clínica;
- Investigação Farmacológica + História Patológica Pregressa;
- Laboratório;
- Imagem;

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Na maioria das crianças, o início da SC é insidioso.
- O sintoma de apresentação mais comum: Ganho de Pessoa associado à queda na velocidade de crescimento.
 - Na prática clínica, o histórico médico, especialmente a revisão das curvas de crescimento, são importantes para fazer o diagnóstico inicial.
- Outros sintomas e sinais comuns de apresentação de SC em crianças estão listados no quadro 1.

Quadro 1: Sintomas e Sinais comuns de apresentação de Síndrome de Cushing em crianças

Dermatológico	Pletora facial, acne, acantose nigricans, hematomas fáceis, fáceis em lua cheia, hirsutismo, pelos finos e felpudos, estrias violáceas (incomum em crianças < 7 anos de idade).
Neurológico	Dores Faciais.
Cardiovascular	Hipertensão, Coagulopatia.
Gonadal	Amenorréia, Virilização, Ginecomastia.
Psicológico	Depressão, Ansiedade, Alterações de Humor, Irritabilidade e Fadiga.
Outros	Nefrolitíase, Fraturas Ósseas, Tolerância à Glicose prejudica e DM2.

INVESTIGAÇÃO FARMACOLÓGICA + HPP

- Descartar a utilização de corticoides;
 - Utilizados, normalmente, como imunossupressores e anti-inflamatórios;
 - de maneira, normalmente, Tópica e Inalatória;
- Descartar causas patológicas adversas;
 - Como depressão e / ou a presença de doenças crônicas;
 - Obesidade Exógena;

- Asma Brônquica e/ou Quadros Alérgicos;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- **1º PASSO:** Rastreamento - Avaliação do Hiper cortisolismo por meio:
 - **Cortisol livre urinário (UFC) de 24 horas;**
 - Pelo menos 2, preferencialmente, 3 coletas em dias consecutivos;
 - Corrigida para a área de superfície corporal do paciente por 1,72 m², ou se o peso do paciente estiver próximo ao de um paciente adulto (> 45 kg);
 - **Cortisol Salivar à Meia Noite;**
 - **Cortisol Sérico às 8h após 1 mg de dexametasona overnight (ou 15 µg/kg, máx 1 mg);**

Quadro 2: Testes para Avaliação do Hiper cortisolismo com valores e interpretações

Testes	Valores	Interpretação
Cortisol livre urinário (UFC) de 24 horas;	> 2 a 3 vezes o Limite Superior ao Normal informado pelo laboratório	Probabilidade de Síndrome de Cushing
Cortisol Salivar à Meia Noite;	> Limite Superior ao Normal informado pelo Laboratório	Probabilidade de Síndrome de Cushing
Cortisol Sérico às 8h após 1 mg de dexametasona overnight	> 1,8 ug/dl	Probabilidade de Síndrome de Cushing

- **Resultados e Interpretação da Avaliação do Hiper cortisolismo:**
 - Sim para, no mínimo, 2 testes acima possibilita o Diagnóstico de Síndrome de Cushing !
- Ademais, ainda existem outros testes diagnósticos possíveis para a Avaliação de Hiper cortisolismo em pacientes com suspeita clínica de Síndrome de Cushing:
 - **Teste de Cortisol Sérico à Meia Noite;**
 - Padrão - Ouro para documentar hiper cortisolemia;
 - Indicação: casos de pacientes com alta suspeita clínica e que não foi confirmada por outros testes de rastreamento;
 - Uso de Triagem de Rotina é limitado, porque requer internação hospitalar;
 - **VR > 4,4 mg/dL** indica Síndrome de Cushing;
 - Respostas aos testes apresentados acima forem normais, o diagnóstico da síndrome de Cushing (SC) pode ser excluído;
 - **Teste combinado do CRH ovino e dexametasona (Dex CRH);**
 - Testes mais sensível em comparação aos mencionados;

- Indicação: quando os testes de triagem indicados estão com resultados limítrofes sugestivos da SC ou se houver alguma dúvida sobre o diagnóstico;
- Resultado: Nível de cortisol > 1,4 µg/dℓ (38 nmol/ℓ) 15 minutos após a administração de CRH sugere o diagnóstico de SC;

Na Prática Clínica Pediátrica;

- Difícil obter uma coleta de urina de 24 horas de forma confiável no ambulatório;
 - Elevações falso-positivas podem ser causadas devido a estados pseudo-cushing;
 - estresse físico e emocional;
 - obesidade crônica e grave;
 - exercícios crônicos;
 - depressão;
 - controle deficiente do diabetes;
 - abstinência de narcóticos;
 - ansiedade;
 - desnutrição e alta ingestão de água;
 - **2º PASSO:** Diferenciação: Doença Dependente de ACTH ou Independente de ACTH:
 - **Avaliação do ACTH Plasmático Matinal:**

Quadro 3: Testes para Avaliação do ACTH Plasmático.

Valores	Interpretação	Conduta
< 5 pg/ml	ACTH - Independente	TC Adrenal
5 a 29 pg/ml	Inconclusivo	Teste do CRH; e/ou 8 mg - DST overnight
> 29 pg/ml	ACTH Dependente	RM da Hipófise, Teste do CRH e/ou Teste 8 mg - DST overnight (teste de supressão noturna com 8 mg de dexametasona)

Seguindo a Conduta dos Teste mencionados de acordo com a alteração laboratorial, pode-se utilizar:

- **Teste de Estímulo de CRH:**
 - aumento do cortisol > de 20% entre 30 e 45 minutos e aumento de ACTH > 35% em 15 e 30 minutos após administração de CRH é sugestivo de diagnóstico de ACTH Dependente;
- **Teste de Supressão Noturna com 8 mg de Dexametasona:**

- redução do cortisol sérico > 68% em após a aplicação em comparação ao valor basal anterior é sugestivo de diagnóstico de ACTH Dependente;
- **Teste Padrão de Supressão de Dexametasona em Altas Doses (HDDST);**
 - Particularmente, utilizado para diferenciar a doença de Cushing da secreção ectópica de ACTH;
 - Resultado: se o cortisol das 09:00h for inferior a 50% do valor basal após 48 horas de dexametasona, isso é classificado como supressão;
 - A supressão com dexametasona em alta dose geralmente é observada na doença de Cushing, mas não na produção ectópica de ACTH ou tumores adrenais;
- **Teste de Liddle 1;**
 - Indicações: a não supressão dos níveis séricos de cortisol durante o HDDST, baixos níveis plasmáticos de ACTH e estudos de imagem negativos e/ou suspeita de doença adrenal;
 - Aproximadamente 85% dos pacientes com doença de Cushing terão supressão dos valores de cortisol sérico, UFC e 17-hidroxicorticosteroide (17 OHS), enquanto < 10% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH terão alguma supressão;
 - Os valores do UFC devem suprimir para 90% do valor da linha de base e a excreção de 17 OHS deve suprimir para < 50% do valor da linha de base;

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM;

- A imagem representa uma ferramenta importante na localização e caracterização da SC. As principais são:
 - **Ressonância magnética (RM)** da hipófise;
 - **Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET)** de alta resolução marcada (F-FDG);
 - **Tomografia Computadorizada da Adrenal;**
 - **Tomografia Computadorizada // Ressonância Magnética** do pescoço, tórax, abdômen e pelve;
 - **Cateterismo Bilateral do Seio Petroso Inferior (BIPSS);**
 - Considerado o exame de maior acurácia (em torno de 95%) na distinção entre doença de Cushing e síndrome da secreção ectópica de ACTH (SAE);

- Modo de Realização: dosa-se o ACTH simultaneamente em cada seio petroso inferior e em uma veia periférica, no estado basal e 3, 5 e 10 minutos após a administração de CRH ou desmopressina (na indisponibilidade do CRH);
 - Gradientes de ACTH central:periférico ≥ 2 basal e ≥ 3 pós estímulo indicam fonte hipofisária;
 - Valores menores sugerem secreção ectópica de ACTH. O exame também pode orientar de que lado da hipófise se encontra o tumor;

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Síndrome ou Estado de Pseudo-Cushing (EPC);**
 - Condição que se manifesta com um fenótipo clínico e/ou laboratorial similar ao da SC;
 - Associado à hipercortisolismo leve ou moderado;
 - Valor do cortisol livre urinário, no máximo, 2 a 3 vezes o limite superior da normalidade;
 - Diversas situações podem levar ao EPC:
 - Depressão;
 - Obesidade;
 - Síndrome dos ovários policísticos;
 - Histórico de infecções crônicas;
- **Puberdade Precoce:**
 - Alterações no Crescimento;
 - Contudo, normalmente, na Puberdade Precoce, há um crescimento inicial repentino;
 - Alterações hormonais;
 - Não costuma causar sintomas como estrias ou a distribuição anormal de gordura observada na Síndrome de Cushing;
- **Síndrome de Turner:**
 - Pode cursar com baixa estatura;
 - Desenvolvimento de alterações físicas características do quadro:
 - Pescoço alado;

- Baixa Linha do Cabelo na Nuca.
- Linfedema das mãos e pés;
- Desenvolvimento mamário subdesenvolvido;
 - Características sexuais secundárias reduzidas na adolescência;
- **Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC):**
 - Causar excesso de andrógenos; evoluindo com:
 - Hiperpigmentação;
 - Hirsutismo;
 - Distúrbios Menstruais;
 - Acne;
 - Alterações no Crescimento;
 - Assim como na Puberdade Precoce, é caracterizada por acelerar inicialmente;
 - Não possui como característica a distribuição de gordura;
- **Síndrome de Prader-Willi:**
 - Sintomatologia Semelhante:
 - Alterações de crescimento;
 - Obesidade;
 - Facilitada pela Hiperfagia característica da Síndrome;
 - Hipotonia;
 - Sintoma que poderia ser confundido com a Fadiga presente na Síndrome de Cushing;
 - Problemas comportamentais;
 - Acessos de raiva e de teimosia;
 - Desenvolvimento de alterações físicas características do quadro:
 - Lábio Superior Fino;
 - Boca voltada para baixo;
 - Testa estreita;
 - Diminuição da sensibilidade à dor;
 - Estrabismo;
 - Mãos e Pés pequenos;
- **Distúrbios Alimentares:**
 - Exemplos:

- **Bulimia;**
- **Anorexia;**
- Sintomatologia semelhante:
 - Alterações no peso;
 - Alterações de Altura;
- **Hipotireoidismo:**
 - Ganho de peso;
 - Alterações na pele;
 - Fadiga;
 - Constipação;
- **Síndrome de Cushing Cíclica;**
 - Secreção cíclica de cortisol;
 - Pode flutuar e remitir espontaneamente, por muitos meses e, até mesmo, anos;
 - Sinais e Sintomas oscilam conforme o nível de cortisol circulante:
 - miopatia;
 - hipertensão;
 - diabetes;

TRATAMENTO

- As Diretrizes de Prática Clínica para o Tratamento da Síndrome de Cushing não são específicas para crianças;
- Difere conforme a etiologia da Síndrome de Cushing;
 - Síndrome de Cushing Exógena;
 - Ponderar o benefício em relação ao perigo de desenvolver o quadro;
 - Avaliar a **possibilidade de “desmame” e/ou diminuição**, gradativa, da dose ao longo de algumas semanas ou até mesmo meses;
 - Doença de Cushing;
 - Intervenção terapêutica de primeira linha: **Ressecção Cirúrgica Transesfenoidal (TSS)**;
 - A cirurgia hipofisária pode não ser bem-sucedida, e a doença pode recorrer anos após a cirurgia inicial;

- A taxa de sucesso da repetição da TSS é menor do que a cirurgia inicial;
- A taxa de mortalidade é extremamente baixa, inferior a 1%;
- Complicações pós-operatórias;
 - diabetes insípido;
 - síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético;
 - hipotireoidismo central;
 - hipogonadismo;
 - deficiência do hormônio do crescimento;
 - apoplexia hipofisária;
- **Radioterapia Hipofisária;**
 - Frequentemente usada em adultos;
 - Geralmente evitada em crianças, especialmente aquelas que são pré-púberes;
 - Complicações da Radiação;
 - Toxicidade do córtex cerebral;
 - Hipopituitarismo;
- **Terapia Medicamentosa;**
 - Adjuvante após cirurgia hipofisária mal sucedida;
 - Existem três mecanismos de ação para medicamentos usados na terapia médica:
 - **Modulação da liberação de ACTH;**
 - **Inibição da esteroidogênese adrenal;**
 - **Bloqueio do receptor de glicocorticoide (GR);**
 - Mais comumente: o Cetoconazol;
 - Como monoterapia, na dose de 400 a 1.200 mg/dia;
 - Recomenda-se iniciar com 200 mg/dia, aumentando-se essa dose gradativamente;
 - A maioria dos pacientes requer 600 mg/dia;
 - Há experiência muito limitada no uso de cetoconazol ou outras terapêuticas no tratamento médico de pacientes pediátricos com SC;
- Tumores Adrenais;

- Diretrizes de tratamento para crianças com câncer adrenal são escassas devido à raridade desta doença;
 - Adrenalectomia Total Bilateral;
 - Indicado para Doença Adrenal Micronodular ou Macronodular Bilateral;
 - Opção para DC refratária ou SC dependente de ACTH;
 - Complicação potencial:
 - Síndrome de Nelson;
 - Crise adrenal;
 - Reposição Hormonal;
 - **Reposição de Glicocorticóides;**
 - Realizado após a conclusão do TSS bem-sucedido na DC ou excisão de um adenoma adrenal autonomamente funcional;
 - No período pós-operatório imediato, doses de estresse de cortisol devem ser iniciadas;
 - Isso deve ser desmamado relativamente rápido para uma dose de reposição fisiológica e seguido a cada poucos meses;
 - Reposição fisiológica sugerida: 12–15 mg/m²/dia 2 ou 3 vezes ao dia;
 - A função adrenocortical deve ser avaliada periodicamente:
 - Teste de ACTH de 1 hora;
 - Resposta normal é um nível de cortisol acima de 18 ug/dL em 30 ou 60 minutos após a estimulação com ACTH;
 - O tempo médio para recuperação do eixo HPA é bastante variado;
 - Recuperação precoce do eixo HPA (< 6 meses) está associada à recorrência.
 - **Reposição de Mineralocorticóides;**
 - Dosagem de estresse / ataque; para:
 - Doenças Agudas;
 - Traumas;
 - Procedimentos Cirúrgicos;
 - Reposição Mineralocorticóides: Fludrocortisona: 0,1 - 0,3 mg diariamente.

REFERÊNCIAS

VILAR, Luciano. Síndrome de Cushing. In: VILAR, Luciano (Org.). *Endocrinologia Clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022. p. 1162-1187

SOUZA, Crésio de Aragão; COLLE, Maria Lúcia de Souza. Síndrome de Cushing. In: SOUZA, Crésio de Aragão; COLLE, Maria Lúcia de Souza (Org.). *Endocrinologia Pediátrica*. 1. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2021. p. 123-135.

CAPÍTULO VII

DISTÚRBIOS DE DIFERENCIAÇÃO SEXUAL - DDS

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-7

Lorena Pereira Vaz

Professora responsável: Lia Beatriz de Azevedo Souza Karbage

DEFINIÇÃO

- Problemas no processo de desenvolvimento e diferenciação sexual
- Discordância entre o sexo cromossômico, gonadal e fenotípico

GENITÁLIA ATÍPICA

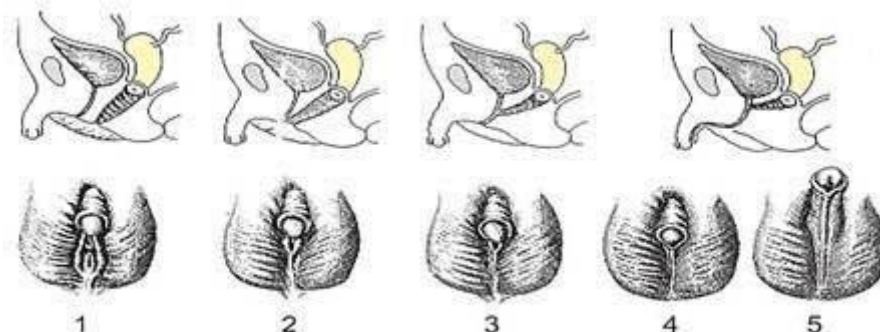
- Impossibilidade de diferenciação da genitália externa em femina ou masculina

TIPOS

- **DDS Ovotesticular** - "Hermafroditismo verdadeiro" >>> Presença de tecido ovariano e testicular
- **DDS 46, XY** - "Pseudohermafroditismo masculino" >>> Genética XY, presença de testículos (ou ausência de derivados müllerianos), genitália externa indiferenciada, subvirilizada ou feminina.
- **DDS 46, XX** - "Pseudohermafroditismo feminino" >>> Genética XX, presença de ovários, genitália externa virilizada ou indiferenciada
- **DDS testicular 46, XX** - "Homem XX" - Indivíduos fenotipicamente masculinos por translocação de um ou mais genes responsáveis pela diferenciação testicular do cromossomo Y para o cromossomo X. >>> Genética XX, genitália externa virilizada ou masculina
- **DDS cromossomo sexual** - Inclui a Síndrome de Klinefelter (Genética 47,XXY com genitália subvirilizada), a Síndrome de Turner (Genética 45,X0 com genitália feminina ou virilizada), a Disgenesia Gonadal Mista (Genética 45,X/46,XY com genitália externa variada), e os quimerismos (genética 46,XX/46,XY com genitália externa variada)

⚠ ATENÇÃO - DDS É UMA EMERGÊNCIA MÉDICA, POIS PODE ESTAR ASSOCIADA A HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA.

CRITÉRIOS DE PRADER - GRAU DE VIRILIZAÇÃO



PRADER 0	Genitália externa com aspecto feminino típico
PRADER 1	Genitália externa feminina com presença de clitoromegalia (Virilização após a 20ª semana)
PRADER 2	Clitoromegalia + introito em forma de funil com vagina e uretra em orifícios distintos (Virilização antes da 19ª semana)
PRADER 3	Clitoromegalia + fusão labioescrotal + seio urogenital (uretra e vagina fundidas com abertura em orifício único) (Virilização entre 14ª-15ª semana)
PRADER 4	Fusão labioescrotal completa, abertura do seio urogenital na base (extremidade proximal) do falo (Virilização entre 12ª-13ª semana)
PRADER 5	Genitália externa com aspecto masculino - Fusão labioescrotal completa, abertura do seio urogenital na extremidade distal do falo (Virilização antes 11ª semana)

CRITÉRIOS DE DANISH

Utilizado para caracterizar a genitália externa como atípica. Considera-se positivo se qualquer característica indicada estiver presente.

- Genitália externa de aspecto masculino, com um ou mais dos seguintes fatores:
 - Gônadas não palpáveis
 - Gônadas pequenas (maior diâmetro inferior a 8 mm)
 - Micropênis (comprimento menor que 2,5 DP da média para idade; para crianças de 0 a 12 meses de idade: comprimento peniano menor que 2,7cm, segundo tabela brasileira publicada por Gabrich e colaboradores, 2007)
 - Hipospádia perineal isolada ou hipospádia leve com criptorquidia
 - Massa inguinal (que possa representar útero e/ou tubas rudimentares)
- Genitália externa de aspecto feminino, com um ou mais dos seguintes fatores:
 - Gônada(s) palpável(is)

- Clitoromegalia (diâmetro clitoridiano superior a 6 mm ou comprimento > 9 mm)
- Fusão labial posterior
- Massa inguinal (que possa representar testículos)

ETIOLOGIA

- Exposição a drogas feminizantes ou virilizantes durante a gravidez (progestágenos, flutamida, espironolactona, contraceptivos orais, hormônios utilizados na reprodução assistida, danazol, acetato de medroxiprogesterona e disruptores endócrinos, entre eles os agrotóxicos)
- Doença virilizante materna (Hiperplasia adrenal congênita ou tumor produtor de andrógenos), deficiência de aromatase placentária
- História familiar de DDS, amenorreia primária, menopausa precoce ou infertilidade; Consanguinidade dos pais
- Distúrbios da síntese ou ação androgênica (entre elas as Hiperplasias Adrenais Congênitas e a Síndrome de Insensibilidade Androgênica)
- Síndromes genéticas e embriopatias: geralmente associadas a outras malformações (trato genitourinário, trato gastrointestinal ou displasias esqueléticas)

EXAME FÍSICO

- Sinais de dismorfologia e malformações.
- Sinais de androgenização em crianças mais velhas: acne, seborreia, pilificação corpórea em áreas masculinas (hirsutismo), voz grave, recessão temporal de cabelos, aumento de massa muscular.
- Alterações da linha média (Fenda palatina, lábio leporino) que possam sugerir alterações hipotalâmicas-hipofisárias.
- Abdominal (presença de barriga em “ameixa” na síndrome de prune belly, extrofia vesical, extrofia de cloaca).
- Malformações na coluna vertebral
- Malformações anorretais (Presença de atresia do reto, imperfuração anal, fístulas gastrintestinais).
- Alterações na genitália: avaliar critérios de atipia genital de Danish e escala de Prader

EXAMES COMPLEMENTARES

Cariótipo	Renina Plasmática	DHEA, S-DHEA
Teste de estímulo com beta-hCG	Hormônio inibidor dos ductos de Müller (HAM) e inibina B	11-desoxicortisol, desoxicorticosterona
Testosterona total	DHT	Glicemia
17-OH-Progesterona e Androstenediona	USG Abdominal e Pélvico	Biópsia gonadal
Na e K	Urogenitograma	LH e FSH

Os exames em negrito se referem aos principais exames para o início da investigação diagnóstica

SEGUIMENTO

Os casos de DDS necessitam de acompanhamento interdisciplinar com endocrinologista pediátrico, geneticista, cirurgião pediátrico, além da participação da psicologia e serviço social.

Sempre informar com empatia e acolher a família, além de envolvê-los nas tomadas de decisão.

O tratamento dependerá da etiologia, e deve-se lembrar de não retardar a terapêutica nos casos de hiperplasia adrenal congênita, devido ao risco de desfecho fatal.

REFERÊNCIAS

Endocrinologia pediátrica, 1ª ED

Crésio de Aragão Dantas Alves

Gabrich PN, Vasconcelos JS, Damião R, da Silva EA. Penile anthropometry in Brazilian children and adolescents. J Pediatr (Rio J). 2007;83(5):441-446. DOI 10.2223/JPED.1671

CAPÍTULO VIII

HIPERTENSÃO DE ORIGEM ENDÓCRINA

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-8

Paulo Wendel Cândido Alves

Professora responsável: Lia Beatriz de Azevedo Souza Karbage

DEFINIÇÃO

Na infância e na adolescência, a avaliação dos níveis pressóricos é feita de acordo com a idade, o sexo, a estatura e o desenvolvimento puberal.

	Normotensão	Pressão arterial elevada	Hipertensão estágio 1	Hipertensão estágio 2
Crianças de 1 a 13 anos	PA < percentil 90 para sexo, idade e estatura	PA entre o percentil 90 e o percentil 95 para sexo, idade e altura ou PA 120/80 mmHg mas menor que o percentil 95 (o que for menor)	PA maior ou igual ao percentil 95 para sexo, idade e altura (até < p95 + 12mmHg) ou PA entre 130/80 e 139/89 mmHg (o que for menor)	PA maior ou igual ao percentil 95 + 12mmHg para sexo idade e altura ou PA ≥ 140/90 mmHg (o que for menor)
Adolescentes púberes a partir de 13 anos	PA < 120/<80 mmHg	PAS entre 120-129 mmHg / PAD < 80 mmHg	PA entre 130/80 e 139/89 mmHg	PA ≥ 140/90 mmHg

Fonte: adaptado de Manual de Orientação sobre Hipertensão na infância e adolescência da Sociedade Brasileira de Pediatria, nº 02, Abril de 2019.

CLASSIFICAÇÃO:

- Hipertensão primária (ou essencial): quando não há fator desencadeante identificável
- Hipertensão secundária: presença de fator etiológico desencadeante conhecido

ETIOLOGIA:

Entre as causas de hipertensão secundária, estão patologias renais, renovasculares, cardiovasculares, farmacológicas, tumorais e endócrinas, entre outras.

A hipertensão de origem endócrina se dá quando ocorrem disfunções nas glândulas endócrinas, incluindo excessos ou deficiências de hormônios (catecolaminas, aldosterona, cortisol ou hormônios tireoidianos), que perturbam a homeostase cardiovascular.

Descrevemos a seguir algumas possíveis etiologias:

- **Hiperplasia Adrenal Congênita secundária a deficiência de 11-beta-hidroxilase ou 17-alfa-hidroxilase:** levam ao acúmulo de 11-desoxicortisol e desoxicorticosterona (DOC), que tem potente efeito mineralocorticoide e leva ao acúmulo de sódio, além de aumento da volemia e da pressão arterial;
- **Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing):** o excesso de cortisol leva a retenção de sódio e água, e aumenta a resposta vascular às catecolaminas, levando a hipertensão. Pode ser causado por tumor adrenal (primário), tumor hipofisário (secundário), tumor ectópico produtor de ACTH ou até por uso de medicamentos à base de corticóides em excesso (exógeno);
- **Feocromocitoma e paraganglioma:** são tumores derivados de células produtoras de catecolaminas (feocromocitomas localizam-se nas glândulas adrenais e paragangliomas localizam-se em gânglios nervosos fora da adrenal), que cursam com hipertensão sustentada ou paroxística, vasoconstrição e taquicardia;
- **Hiperaldosteronismo primário:** tumor ou hiperplasia adrenal levando a excesso na produção de aldosterona, que gera aumento da reabsorção renal de sódio e água, levando a hipervolemia e hipertensão;
- **Reninoma (tumor produtor de renina):** estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona, gerando retenção de sódio e água e vasoconstrição;
- **Acromegalia:** o excesso de hormônio do crescimento (GH) e de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1) gera retenção de sódio e aumento da resistência vascular;
- **Hipertireoidismo:** o excesso de hormônios tireoidianos leva ao aumento do metabolismo basal, aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, resultando em hipertensão;
- **Hipotireoidismo:** a falta de hormônios tireoidianos causa disfunção endotelial e aumenta a resistência vascular periférica, além de causar retenção de líquidos, o que gera aumento pressórico principalmente diastólico;
- **Hiperparatireoidismo:** o excesso de paratormônio (PTH) pode aumentar reabsorção renal de sódio e cálcio, contribuindo para elevação pressórica.

DIAGNÓSTICO:

Características sugestivas de hipertensão secundária de origem endócrina incluem casos de refratariedade ao tratamento convencional com medicamentos anti-hipertensivos, e a associação com sinais e sintomas específicos de cada etiologia, como taquicardia, sudorese, edema, fâcies em lua cheia, distúrbio hidroeletrólítico, entre outros. Para que o diagnóstico seja feito, é necessário a obtenção de uma boa anamnese e um exame físico minucioso, a fim de

direcionar a investigação complementar adequadamente. Após a suspeição clínico-laboratorial, geralmente são necessários exames de imagem para confirmação diagnóstica e definição terapêutica.

A seguir, abordamos os achados mais relevantes associados às principais etiologias de hipertensão endócrina e os exames complementares imprescindíveis em cada caso.

Patologia	Características clínicas	Exames laboratoriais	Alterações laboratoriais encontradas	Exames de imagem
Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC)	Elevação da pressão arterial; 11-beta-hidroxilase causa sinais de virilização (pubarca precoce, acne, hirsutismo, irregularidade menstrual, avanço de idade óssea); 17-alfa-hidroxilase causa subvirilização.	Dosagem plasmática matinal de andrógenos adrenais (11-desoxicortisol, desoxicorticosterona), cortisol matinal, atividade de renina plasmática, sódio e potássio; Teste de estímulo com cortrosina (ACTH sintético).	Elevação de 11-desoxicortisol (também chamado de composto S) e DOC; Pode haver redução do cortisol sérico; Hipocalcemia (diferente de outras formas mais comuns de HAC) e redução dos níveis de renina; Pode haver alcalose metabólica; Elevação dos andrógenos adrenais após estímulo com ACTH sintético.	Ultrassonografia abdominal, Tomografia computadorizada ou Ressonância magnética de abdome para avaliação das adrenais; Rx de mãos e punhos para avaliação de idade óssea nas crianças e adolescentes para avaliação do crescimento.
Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)	Hipertensão associada a obesidade centrípeta, aumento de gordura abdominal, fâcies em lua-cheia, pele fina, fragilidade capilar, estrias violáceas, fraqueza muscular, osteoporose/fraturas ósseas, hiperglicemia, hirsutismo, acne, irregularidade menstrual, ansiedade, humor deprimido, maior susceptibilidade a infecções.	1 - confirmar hipercortisolismo* (dosagem de cortisol salivar noturno, cortisol urinário livre em 24h; teste de supressão com 1mg dexametasona à noite; 2 - identificar a causa: dosagem de ACTH plasmático e exames de imagem de acordo com a causa suspeita *Lembrar de afastar uso exógeno de corticosteróides (Sd. Cushing exógeno).	Elevação do cortisol sérico matinal; Ausência de queda noturna do cortisol; Ausência de supressão do cortisol matinal após administração de dexametasona à noite; Dosagem de ACTH plasmático	Ressonância Magnética de hipófise (para avaliar presença de adenomas); Cateterismo bilateral do seio petroso inferior para avaliar localização do tumor hipofisário. Tomografia Computadorizada de Abdomen (para avaliação de tumor adrenal); Tomografia computadorizada de tórax (para avaliar tumores ectópicos produtores de ACTH).

Patologia	Características clínicas	Exames laboratoriais	Alterações laboratoriais encontradas	Exames de imagem
Feocromocitoma e Paraganglioma	Liberação excessiva e episódica de catecolaminas, gerando hipertensão de forma paroxística ou sustentada; Tríade clínica: cefaléia pulsátil, palpitações e sudorese excessiva; Ansiedade; Náuseas e vômitos; Sintomas compressivos de estruturas adjacentes. Podem vir associados a síndromes familiares, como: - Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 (carcinoma medular de tireóide e hiperparatireoidismo) - Neurofibromatose tipo 1 (manchas café-com-leite) - Síndrome de Von-Hippel-Lindau (hemangioblastomas, cistos/tumores renais) - Síndrome de Carney-Stratakis (tumores estromais)	Dosagem de catecolaminas e metanefrinas livres no plasma e fracionadas na urina 24h; Seguidos de exames de imagem (RNM, PET-CT) para identificar a localização tumoral.	Elevação de catecolaminas e metanefrinas livres no plasma e fracionadas na urina 24h com valores acima de 2 a 4 vezes o limite superior da normalidade.	Tomografia computadorizada ou Ressonância magnética de abdome para avaliação das adrenais; Cintilografia com MIBG ou PET-CT para avaliar localização e extensão tumoral.

Patologia	Características clínicas	Exames laboratoriais	Alterações laboratoriais encontradas	Exames de imagem
Hiperaldosteronismo primário	Elevação dos níveis pressóricos associada a hipocalemia* (ou potássio sérico próximo ao limite inferior sem causa aparente e alcalose metabólica. *Após exclusão de: vômitos de repetição/bulimia, terapia com diuréticos e Síndrome de Bartter	Dosagem plasmática matinal de aldosterona, atividade de renina, sódio e potássio; Teste de infusão salina intravenosa; Teste de sobrecarga oral de sódio.	Elevação dos níveis de aldosterona com redução importante na atividade de renina plasmática e hipocalemia ou potássio sérico no limite inferior (porém mais de 50% dos casos apresentam-se com normocalemia); Elevação da relação aldosterona/atividade de renina; Raramente ocorre hipocalemia sem hipertensão arterial.	Tomografia computadorizada de adrenais com cortes finos para avaliar a presença de adenomas ou hiperplasia; Cateterismo venoso adrenal para dosagem de aldosterona (para diferenciar causas uni ou bilaterais).
Reninoma (tumor produtor de renina)	Hipertensão arterial refratária ao tratamento convencional; Fraqueza muscular e câimbras; Hipocalemia com níveis de renina elevados;	Dosagem plasmática matinal de aldosterona, atividade de renina, sódio e potássio.	Hipocalemia com aumento significativo da renina, sem aumento correspondente da aldosterona.	Ultrassonografia ou Tomografia computadorizada de abdome para localizar tumores.
Acromegalia	Elevação pressórica associada a aumento de extremidades (mãos e pés), rosto alargado (mandíbula e fronte proeminentes), pele espessa, sudorese excessiva, roncos (apneia do sono), síndrome do túnel do carpo, dores articulares.	Dosagem de IGF1; Teste de supressão de GH com glicose (TOTG com curva de GH).	Elevação nos níveis de IGF1; Ausência da supressão de GH (GH maior ou igual a 1ng/ml em todas as amostras) após administração de glicose.	Ressonância Magnética de hipófise (para avaliar presença de adenomas)

Patologia	Características clínicas	Exames laboratoriais	Alterações laboratoriais encontradas	Exames de imagem
Hipertireoidismo	Aumento dos níveis pressóricos acompanhado de taquicardia, palpitações, sudorese, tremor de extremidades, insônia, ansiedade, perda de peso inexplicada, exoftalmia, bócio, ansiedade.	Dosagem plasmática de TSH, T4 livre, T3 total, tireoglobulina, anti-tireoperoxidase, TRAb.	Elevação do T4 livre e do T3 total, redução do TSH; Pode haver elevação de anticorpos tireoidianos (TRAb, anti-tireoperoxidase) nos casos auto-imunes; Tireoglobulina sérica elevada (encontra-se reduzida ou indetectável em casos de intoxicação exógena por hormônios tireoidianos.	Ultrassonografia com doppler e cintilografia de tireóide com Tecnécio-99 ou Iodo-123 em busca de nódulos hiperfuncionantes.
Hipotireoidismo	Elevação da pressão diastólica, além de adinamia, sonolência, ganho de peso inexplicado, edema de extremidades, humor deprimido, bradicardia;	Dosagem plasmática de TSH, T4 livre, T4 total, tireoglobulina, anti-tireoperoxidase, anti-tireoglobulina.	Redução do T4 livre e do T3 total; Níveis de TSH elevados (hipotireoidismo primário) ou normais (hipotireoidismo central); Pode haver elevação de anticorpos tireoidianos (anti-tireoglobulina, anti-tireoperoxidase) nos casos auto-imunes; Tireoglobulina encontra-se reduzida nos casos de hipoplasia/agenesia tireoidiana.	Ultrassonografia de tireóide; Cintilografia de tireóide na suspeita de tireoidite.

Patologia	Características clínicas	Exames laboratoriais	Alterações laboratoriais encontradas	Exames de imagem
Hiperparatireoidismo	Hipercalcemia assintomática ou associada a sintomas como: dores articulares, dor abdominal, fadiga, náuseas/vômitos, cólica nefrética/nefrolitíase, osteoporose/fraturas ósseas.	Dosagem plasmática de cálcio total, cálcio iônico, fósforo, paratormônio (PTH) intacto, 25OH-vitamina D, calciúria.	PTH elevado (ou inapropriadamente normal); Hipercalcemia (hiperparatireoidismo primário); Hipocalcemia ou cálcio normal com vitamina D reduzida (hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D); Fósforo baixo ou normal; Hipercalciúria.	Ultrassonografia cervical; Cintilografia com Sestamibi; Tomografia Computadorizada cervical 4D (TC 4D) para localizar as glândulas paratireoides hiperativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

Existem algumas características que podem ajudar a distinguir entre os possíveis diagnósticos diferenciais. Vide a seguir:

Condição	Diagnósticos Diferenciais
Hiperplasia Adrenal Congênita (11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase)	Hiperaldosteronismo primário: também cursa com hipocalemia e hipertensão; Feocromocitoma: também pode cursar com crises hipertensivas paroxísticas; Tumores adrenais não funcionantes: podem apresentar imagem semelhante.
Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)	Obesidade exógena: também cursa com sobrepeso, hipertensão e resistência à insulina; Transtorno depressivo: pode causar elevação do cortisol plasmático.
Feocromocitoma e Paraganglioma	Transtorno de ansiedade/Pânico: também cursa com crises de taquicardia e sudorese; Hipertireoidismo: também há palpitações e perda de peso; Hipertensão arterial essencial: crises de hipertensão sem causa aparente.
Hiperaldosteronismo primário	Doença renovascular: pode causar hiperaldosteronismo secundário a estenose de artéria renal e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; Doença Renal Crônica: também cursa com hiperaldosteronismo e hipertensão; Síndrome de Liddle (pseudo-hiperaldosteronismo): hipertensão com hipocalemia, mas sem aumento da aldosterona plasmática. Síndrome de Bartter: hipocalemia e alcalose metabólica; Ingestão de diuréticos: hipocalemia

Condição	Diagnósticos Diferenciais
Reninoma (tumor produtor de renina)	Hiperaldosteronismo primário: também cursa com hipocalemia e hipertensão; Doença renovascular: pode causar elevação da renina secundária à estenose de artéria renal e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona; Outros tumores adrenais: sintomas característicos de acordo com a produção hormonal (hiperadrenalismo, virilização, etc).
Acromegalia	Obesidade exógena: também cursa com ganho de peso, dislipidemia e hipertensão; Doença de Paget (osteíte deformante): deformidades ósseas sem aumento de GH; Síndrome de Cushing: sobrepeso, hipertensão e resistência à insulina, sem aumento de GH.
Hipertireoidismo	Transtorno de ansiedade/Pânico: também cursa com crises de taquicardia e sudorese; Hipertireoidismo: também há palpitações e perda de peso.
Hipotireoidismo	Obesidade exógena: também cursa com ganho de peso, dislipidemia e hipertensão; Transtorno depressivo: também causa adinamia, fadiga, labilidade emocional; Insuficiência cardíaca: também pode haver hipertensão e bradicardia.
Hiperparatireoidismo primário	Intoxicação por vitamina D: hipercalcemia com níveis elevados de 25OH-vitamina D; Doença Renal Crônica: hipertensão, hipocalcemia e elevação secundária do PTH; Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1: adenoma em paratireóides, tumores no pâncreas (gastrinoma, insulinoma) e na hipófise (prolactinoma); doença genética autossômica dominante.

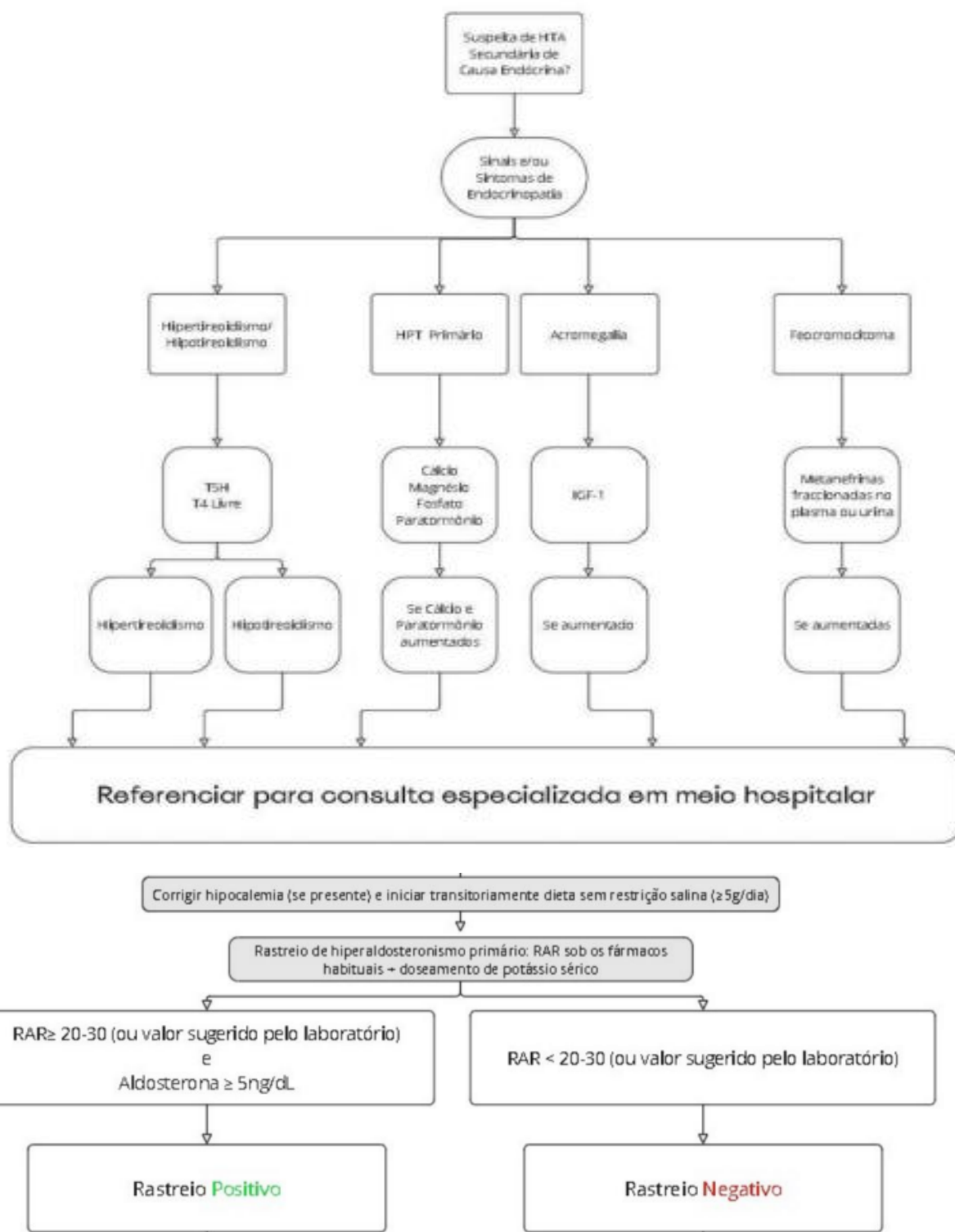
TRATAMENTO:

O tratamento foca em resolver a causa subjacente, e incluir terapia medicamentosa e intervenção cirúrgica quando necessário.

Condição	Tratamento da Hipertensão	Tratamento da causa base
Hiperplasia Adrenal Congênita (11-beta-hidroxilase e 17-alfa-hidroxilase)	Anti-hipertensivos quando necessário (Bloqueador do sistema renina-angiotensina ou inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do canal de cálcio); Poupadores de potássio (espironolactona); O tratamento com glicocorticóide tende a reduzir os níveis de andrógenos e pressão arterial e não necessita de medicamentos anti-hipertensivos a longo prazo.	Glicocorticóide: Preferencialmente hidrocortisona oral fracionada em 3 doses diárias (crianças e adolescentes em crescimento); Prednisona ou Dexametasona em dose única diária (adultos). Genitoplastia em casos de ambiguidade genital; Não requer uso de mineralocorticóide.

Condição	Tratamento da Hipertensão	Tratamento da causa base
Hipercortisolismo (Síndrome de Cushing)	Anti-hipertensivos (Bloqueador do sistema renina-angiotensina ou inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do canal de cálcio); O controle dos níveis de cortisol ajuda a normalizar a pressão arterial.	Desmamar uso de corticóides (Cushing exógeno); Cirurgia para remover adenomas (hipofisários ou adrenais) ou tumores produtores de ACTH ectópico; Hidro cortisona 10-15 mg/m ² /dia no pós-operatório para evitar crise de insuficiência adrenal aguda.
Feocromocitoma e Paraganglioma	Bloqueador alfa-adrenérgico (fenoxibenzamina, doxazosina, prazosina) 0,5-1mg/kg/dia fracionado em 2 doses diárias; usar durante 10-14 dias antes da cirurgia; Iniciar beta-bloqueador somente após o alfa-bloqueio adequado.	Cirurgia é o tratamento definitivo; Medicamentos são usados no controle pré-operatório até o dia da cirurgia.
Hiperaldosteronismo primário	Antagonista da aldosterona (espironolactona) 1-3mg/kg/dia fracionado em 1-2 doses diárias; Pode ser necessário uso de anti-hipertensivos (inibidor da ECA ou bloqueador do canal de cálcio).	Cirurgia é o tratamento definitivo em casos de adenomas unilaterais; Manter espironolactona até o dia da cirurgia.
Reninoma (tumor produtor de renina)	Anti-hipertensivos (Bloqueador do sistema renina-angiotensina ou inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do canal de cálcio)	Cirurgia para remoção tumoral; Garantir hidratação pré-operatória adequada para evitar desequilíbrio hidroeletrólítico.
Acromegalia	Anti-hipertensivos quando necessário (Bloqueador do sistema renina-angiotensina ou inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do canal de cálcio) O controle da hipersecreção de GH tende a reduzir os níveis pressóricos.	Cirurgia transesfenoidal para remoção de adenoma hipofisário; Análogos da somatostatina de uso subcutâneo (Octreotide 20-30mcg/kg/dose 3 vezes ao dia ou Lanreotide mensal) nos casos de persistência pós-cirúrgica.
Hipertireoidismo	Betabloqueadores (p. ex. propranolol) 0,5-1mg/kg/dose fracionados em 2-4 tomadas ao dia	Metimazol 0,2-0,5mg/kg/dia; ajustar dose conforme necessário; Radioablação com iodo radioativo ou cirurgia (tireoidectomia) em casos graves, refratários ou persistentes.
Hipotireoidismo	Anti-hipertensivos quando necessário (é raro precisar, pois o controle da função tireoidiana leva à normalização da pressão arterial)	Levotiroxina 10-15mcg/kg/dia em tomada única pela manhã em jejum; ajustar dose conforme necessário.
Hiperparatireoidismo primário	Anti-hipertensivos quando necessário (Bloqueador do sistema renina-angiotensina ou inibidor da enzima conversora da angiotensina ou bloqueadores do canal de cálcio) Hidratação venosa para controle de hipercalcemia.	Cirurgia para remoção de paratireóides aumentadas; Calcimiméticos (cinacalcet 15-30mg em dose única diária, ajustando conforme necessário).

FLUXOGRAMA:



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ALVES, C. A. D. **Endocrinologia pediátrica** / Crésio de Aragão Dantas Alves. - 1. ed. Barueri [SP]: Manole, 2019.

AZEVEDO, T. et. al. Hiperplasia congénita da suprarrenal não clássica - aspectos relevantes para a prática clínica. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 9, n. 1, p. 59-64, jan. 2014.

BRESOLIN, N. L. **Manual de Orientação - Hipertensão arterial na infância e adolescência. Departamento Científico de Nefrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria**, n. 2, abr. 2019.

CASTANHEIRA, C. et. al. **Guia Prático de Atualização - Hiperplasia adrenal congênita: triagem neonatal. Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria.** [s.1: s.n.]. Disponível em <[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22106c-GPA_-_Hiperplasia AdrenalCongenita-TriagemNeonatal.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22106c-GPA_-_Hiperplasia_AdrenalCongenita-TriagemNeonatal.pdf)>.

MAIA, F. R. R.; MALACHIAS, M. V. B.; ARAÚJO, L. R. Manejo diagnóstico e terapêutico do hiperaldosteronismo primário. **www.rmmg.org**, v.15, n. 2, p. 114-117, [s. d.].

PINA, R. et. al. Reninoma: uma causa rara de hipertensão arterial. **Medicina Interna**, v. 11, 2004.

TEIXEIRA, S. R. et al. The role of imaging in congenital adrenal hyperplasia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 58, n. 7, p. 701-708, 1 out 2014.

VINÍCIUS, M.; MALACHIAS, B. **Feocromocitoma - diagnóstico e tratamento.** [s.1: s. n.]. Disponível em <<http://departamentos.cardiol.br/dha/revista/9-2/feocromocitoma.pdf>>.

VILAR, L. **Endocrinologia clínica (6a ed.).** Rio de Janeiro: Grupo Gen - Guanabara Koogan, 2016.

CAPÍTULO IX

METABOLISMO DO CÁLCIO

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-9

Pedro Augusto Paiva Mesquita

Professora responsável: Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

INTRODUÇÃO

O cálcio é essencial para a mineralização óssea e dentária, contração muscular, transmissão neuromuscular, coagulação sanguínea e sinalização intracelular. Em pediatria, sua importância é ampliada pelos períodos de crescimento rápido, especialmente lactência e adolescência, quando a aquisição de massa óssea depende de aporte adequado de cálcio, vitamina D, fósforo, proteínas e estímulo mecânico.

Os distúrbios do cálcio podem se manifestar como hipocalcemia ou hipercalcemia. A abordagem inicial deve sempre confirmar se a alteração é real, avaliar gravidade clínica e interpretar o cálcio em conjunto com fósforo, magnésio, PTH, vitamina D e função renal.

Atenção

- O cálcio ionizado é a fração biologicamente ativa e deve ser preferido em situações críticas, hipoalbuminemia, distúrbios ácido-base ou discordância clínica.
- A adolescência é uma janela crítica para ganho de massa óssea: nessa fase, ocorre importante incorporação de mineral ósseo, com participação central da ingestão de cálcio, vitamina D e atividade física.
- A triagem universal de 25(OH)vitamina D não é recomendada; a dosagem deve ser direcionada a grupos de risco.

DISTRIBUIÇÃO DO CÁLCIO NO ORGANISMO

A maior parte do cálcio corporal está no esqueleto, sob a forma de cristais de hidroxiapatita. Apenas pequena fração está no compartimento extracelular, mas é essa fração que participa diretamente da excitabilidade neuromuscular e da estabilidade cardiovascular.

Compartimento	Localização predominante	Comentário prático
Ósseo e dentário	Ossos e dentes	Corresponde a cerca de 99% do cálcio corporal total; funciona como reservatório mineral.
Extracelular	Plasma e fluido intersticial	Pequena fração, mas altamente regulada; alterações rápidas repercutem em músculos, nervos e coração.

Compartimento	Localização predominante	Comentário prático
Intracelular	Citoplasma, organelas e sistemas de sinalização	Participa de contração muscular, secreção hormonal, ativação enzimática e sinalização celular.

FRAÇÕES DO CÁLCIO SÉRICO

No plasma, o cálcio circula em três frações. A interpretação do cálcio total exige atenção à albumina, pois parte expressiva do cálcio está ligada a proteínas.

Fração	Proporção aproximada	Importância clínica
Ionizado ou livre	Cerca de 50%	Fração ativa. Melhor marcador em paciente grave, hipoalbuminemia, alcalose/acidose, transfusões ou sintomas desproporcionais ao cálcio total.
Ligado a proteínas	Cerca de 40%	Principalmente albumina. Hipoalbuminemia reduz o cálcio total sem necessariamente reduzir o cálcio ionizado.
Complexado	Cerca de 10%	Ligado a ânions como fosfato, citrato, bicarbonato e sulfato. Pode se alterar em distúrbios metabólicos.

Correção do cálcio total pela albumina: cálcio corrigido (mg/dL) = cálcio total medido + 0,8 x (4 - albumina em g/dL).

PRINCIPAIS REGULADORES HORMONAIS

Regulador	Estímulo principal	Ações principais	Efeito final
PTH	Hipocalcemia e hiperfosfatemia	Aumenta reabsorção renal de cálcio, reduz reabsorção renal de fósforo, estimula 1-alfa-hidroxilase renal e mobiliza cálcio do osso.	Eleva cálcio sérico e reduz fósforo sérico.
Vitamina D ativa - 1,25(OH) ₂ D	PTH e necessidade de absorção mineral	Aumenta absorção intestinal de cálcio e fósforo; participa da mineralização óssea e da regulação do PTH.	Favorece homeostase cálcio-fósforo e mineralização óssea.
Calcitonina	Hipercalcemia	Inibe atividade osteoclástica e pode aumentar excreção renal de cálcio.	Reduz discretamente o cálcio; papel clínico limitado na homeostase crônica.
FGF-23	Aumento do fósforo e 1,25(OH) ₂ D	Reduz reabsorção renal de fosfato e diminui síntese renal de calcitriol.	Reduz fósforo sérico e limita calcitriol.

VITAMINA D: SÍNTESE, METABOLISMO E AVALIAÇÃO

A vitamina D é um pró-hormônio. A maior parte é produzida na pele após exposição à radiação UVB; a dieta contribui com parcela menor, embora seja importante em situações de baixa exposição solar ou necessidade de suplementação.

- Vitamina D3 ou colecalciferol: sintetizada na pele e presente em alimentos de origem animal, como peixes gordurosos, gema de ovo e vísceras.
- Vitamina D2 ou ergocalciferol: proveniente de fontes vegetais e fungos.
- No fígado, ocorre hidroxilação para 25(OH)vitamina D, forma de depósito e melhor exame para avaliar o estado nutricional da vitamina D.
- No rim, a 25(OH)vitamina D é convertida em 1,25(OH)₂vitamina D, forma ativa. A 1,25(OH)₂D não deve ser usada rotineiramente para avaliar suficiência de vitamina D.

Status de vitamina D	25(OH)vitamina D - referência prática
Suficiência	> 20 ng/mL para a maioria das crianças e adolescentes; alguns grupos de risco podem demandar alvo superior conforme contexto clínico.
Insuficiência	12 a 20 ng/mL.
Deficiência	< 12 ng/mL.
Toxicidade	Geralmente > 100 ng/mL, sobretudo se houver hipercalcemia, hipercalcúria e PTH suprimido.
Grupos de risco para hipovitaminose D • Prematuridade, lactentes em aleitamento materno exclusivo sem suplementação e filhos de mães com hipovitaminose D. • Baixa exposição solar, pele mais pigmentada, uso de roupas que cobrem grande parte do corpo, permanência em ambientes fechados e poluição. • Síndromes de má absorção, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, fibrose cística, colestase, cirurgia bariátrica, hepatopatia, nefropatia e obesidade. • Uso de anticonvulsivantes, glicocorticoides, antirretrovirais, rifampicina, antifúngicos azólicos, colestiramina ou orlistate.	

CÁLCIO, ADOLESCÊNCIA E GANHO DE MASSA ÓSSEA

A infância e a adolescência são períodos determinantes para construção da massa óssea. O processo de mineralização se intensifica durante a puberdade, período em que há ação conjunta de hormônios sexuais, GH/IGF-1, oferta de cálcio e vitamina D e estímulo mecânico por atividade física.

- Na adolescência, recomenda-se ingestão aproximada de 1.300 mg/dia de cálcio para ambos os sexos, conforme referência de ingestão dietética para essa faixa etária.
- Leite e derivados são fontes importantes pela concentração e biodisponibilidade do cálcio; vegetais verde-escuros e alguns peixes podem complementar a ingestão, embora a biodisponibilidade varie.

- Atividades com impacto e sustentação de peso, como corrida, saltos, jogos com bola e esportes supervisionados, estimulam ganho de massa óssea. Natação e ciclismo têm outros benefícios, mas menor efeito osteogênico direto por menor carga mecânica axial.
- Baixo peso, anorexia nervosa, obesidade grave, sedentarismo e baixa ingestão de cálcio/vitamina D prejudicam a aquisição de massa óssea.

Faixa etária	Ingestão diária recomendada de cálcio - referência prática
1 a 3 anos	Cerca de 700 mg/dia.
4 a 8 anos	Cerca de 1.000 mg/dia.
9 a 18 anos	Cerca de 1.300 mg/dia.
Observação	Evitar exceder o limite superior tolerável; suplementar apenas quando dieta não atinge a necessidade ou em condições clínicas específicas.

HIPOCALCEMIA

Definição e gravidade

Hipocalcemia é a redução do cálcio total corrigido pela albumina ou do cálcio ionizado abaixo dos valores de referência para idade. Em geral, cálcio total < 8,5 mg/dL ou cálcio ionizado < 1,0-1,1 mmol/L sugere hipocalcemia, mas os valores devem ser interpretados conforme método laboratorial, idade e contexto clínico.

Manifestações clínicas

- Neuromusculares: parestesias, câibras, hiperreflexia, tetania, espasmo carpopedal, sinal de Trousseau e sinal de Chvostek.
- Neurológicas: irritabilidade, cefaleia, convulsões e alteração do nível de consciência em casos graves.
- Cardíacas: prolongamento do intervalo QT, arritmias, hipotensão e insuficiência cardíaca em casos graves.
- Respiratórias: laringoespasma, broncoespasmo e estridor, especialmente em lactentes.

Principais causas

Mecanismo	Exemplos	Pistas laboratoriais
Baixa entrada/absorção	Deficiência de vitamina D, baixa ingestão de cálcio, má absorção intestinal, hepatopatia e doença renal crônica.	PTH geralmente alto, 25(OH)D baixa quando carencial, fósforo baixo ou alto conforme causa renal.
Baixa produção de PTH	Hipoparatiroidismo congênito, autoimune, pós-cirúrgico, síndromes	PTH baixo ou inapropriadamente normal;

Mecanismo	Exemplos	Pistas laboratoriais
	genéticas, hipomagnesemia grave.	fósforo alto; magnésio pode estar baixo.
Resistência ao PTH	Pseudo-hipoparatiroidismo.	PTH alto, cálcio baixo, fósforo alto e função renal preservada.
Redistribuição/complexação	Hiperfosfatemia, transfusão maciça com citrato, pancreatite, sepse, síndrome de lise tumoral.	Depende do contexto; avaliar fósforo, magnésio, função renal e marcadores de gravidade.
Medicamentos	Bisfosfonatos, denosumabe, anticonvulsivantes, furosemida, quimioterápicos e quelantes.	Relação temporal com início ou dose da medicação.

Investigação inicial

- Confirmar cálcio total corrigido e/ou cálcio ionizado.
- Dosar fósforo, magnésio, albumina, PTH, 25(OH)vitamina D, ureia, creatinina, fosfatase alcalina e gasometria quando necessário.
- Solicitar ECG se hipocalcemia sintomática, grave ou suspeita de alteração do intervalo QT.
- Considerar cálcio/creatinina urinária e ultrassonografia renal em casos crônicos, em uso de cálcio/calcitriol ou suspeita de hipercalcúria/netrocalcinose.

Tratamento da hipocalcemia

Situação	Conduta prática
Hipocalcemia sintomática ou grave	Gluconato de cálcio a 10% IV, lentamente, sob monitorização cardíaca. Evitar extravasamento. Após estabilização, manter infusão ou transição para cálcio oral conforme tolerância.
Hipocalcemia crônica ou leve	Cálcio oral, preferencialmente com refeições. Corrigir deficiência de vitamina D e tratar causa de base.
Hipoparatiroidismo	Cálcio oral + calcitriol. Objetivo: manter cálcio no limite inferior da normalidade, evitando hipercalcúria e nefrocalcinose.
Hipomagnesemia	Corrigir magnésio; sem essa correção, a hipocalcemia pode ser refratária.
Pseudo-hipoparatiroidismo	Cálcio e calcitriol, com monitorização de cálcio, fósforo, PTH e calcúria; investigar resistência hormonal associada.
Atenção na prescrição IV • O gluconato de cálcio não deve ser infundido rapidamente sem monitorização, devido ao risco de arritmias. • Não misturar cálcio com soluções contendo bicarbonato ou fosfato na mesma via, pelo risco de precipitação. • Após controle agudo, sempre planejar manutenção oral e investigação etiológica.	

HIPERCALCEMIA

Definição e classificação

Hipercalcemia é a elevação do cálcio total corrigido ou do cálcio ionizado acima dos valores de referência para idade. De modo prático, em crianças maiores e adolescentes, cálcio total corrigido > 10,5 mg/dL ou cálcio ionizado > 1,30 mmol/L sugere hipercalcemia, mas os intervalos pediátricos variam conforme faixa etária e laboratório.

Gravidade prática	Cálcio total corrigido	Observação
Leve	10,5-11,9 mg/dL	Pode ser assintomática; investigar etiologia.
Moderada	12,0-13,9 mg/dL	Maior risco de sintomas; avaliar hidratação, rim e ECG conforme clínica.
Grave/crise hipercalcêmica	>= 14 mg/dL ou sintomática importante	Emergência: risco de desidratação grave, arritmia, insuficiência renal e rebaixamento de consciência.

Manifestações clínicas

- Gerais: fadiga, fraqueza, perda ponderal, desidratação e anorexia.
- Gastrointestinais: náuseas, vômitos, dor abdominal, constipação e pancreatite em casos selecionados.
- Renais: poliúria, polidipsia, hipostenúria, nefrolitíase, nefrocalcinose e insuficiência renal.
- Neurológicas: irritabilidade, sonolência, confusão, torpor, convulsões e coma em casos graves.
- Cardíacas: encurtamento do intervalo QT, bradicardia, hipertensão e arritmias.

Principais causas

Categoria	Exemplos	Pistas diagnósticas
PTH dependente	Hiperparatireoidismo primário, hiperparatireoidismo terciário, hipercalcemia hipocalciúrica familiar.	PTH alto ou inapropriadamente normal para a hipercalcemia. Avaliar calciúria.
Vitamina D dependente	Intoxicação por vitamina D, doenças granulomatosas, linfomas, excesso de calcitriol.	25(OH)D alta na intoxicação; 1,25(OH)2D pode estar alta em granulomatoses/linfoma. PTH suprimido.
Malignidade	PTHrP, lesões osteolíticas, leucemias/linfomas e tumores sólidos.	PTH baixo; PTHrP ou marcadores oncológicos conforme suspeita.
Aumento de reabsorção óssea	Imobilização prolongada, hipertireoidismo, doenças	História clínica direciona investigação.

Categoria	Exemplos	Pistas diagnósticas
	ósseas e uso de alguns medicamentos.	
Redução da excreção renal ou excesso de ingestão	Diuréticos tiazídicos, síndrome leite-álcali, insuficiência renal associada a suplementos.	Revisar medicamentos, ingestão de cálcio/vitamina D e função renal.
Genéticas/sindrômicas em lactentes	Síndrome de Williams, hipercalcemia idiopática infantil, mutações relacionadas ao CaSR.	Fenótipo, história familiar, hipercalcemia precoce e padrão de calciúria.

Investigação inicial da hipercalcemia

- Confirmar cálcio total corrigido e/ou cálcio ionizado; revisar albumina e pH.
- Dosar fósforo, magnésio, PTH, 25(OH)vitamina D, ureia, creatinina, fosfatase alcalina e calciúria.
- Se PTH baixo: considerar PTHrP, 1,25(OH)₂vitamina D, TSH/T4L, investigação oncológica, granulomatosa e medicamentosa conforme quadro.
- Solicitar ECG, sumário de urina e ultrassonografia renal em hipercalcemia moderada/grave, persistente ou com sintomas renais.

Tratamento da hipercalcemia

Situação	Conduta
Hipercalcemia leve e assintomática	Suspender fontes excessivas de cálcio/vitamina D, revisar medicamentos, orientar hidratação e investigar etiologia.
Hipercalcemia moderada ou sintomática	Hidratação com solução salina isotônica, monitorização clínica e laboratorial; tratar causa.
Hipercalcemia grave/crise	Internação, expansão volêmica, monitorização cardíaca, controle de diurese e função renal. Após hidratação adequada, considerar terapias antirreabsortivas conforme etiologia e avaliação especializada.
Hipercalcemia por vitamina D	Suspender vitamina D e cálcio; hidratação; considerar glicocorticoide em intoxicação significativa ou produção extrarrenal de calcitriol.
Hipercalcemia por hiperparatireoidismo	Tratar crise inicialmente; encaminhar para investigação etiológica e avaliação cirúrgica quando indicado.

ALGORITMO PRÁTICO PARA ALTERAÇÃO DO CÁLCIO

1. Confirmar se o cálcio está realmente alterado: cálcio ionizado ou cálcio total corrigido pela albumina.
2. Classificar urgência: sintomas neuromusculares/cardiológicos, convulsão, desidratação, arritmia ou cálcio muito baixo/alto exigem conduta imediata.

3. Interpretar PTH: baixo/inapropriadamente normal sugere hipoparatiroidismo na hipocalcemia; alto sugere deficiência de vitamina D, resistência ao PTH, doença renal ou hiperparatiroidismo, conforme cálcio.
4. Avaliar fósforo e magnésio: hiperfosfatemia orienta hipoparatiroidismo, insuficiência renal ou lise tumoral; hipomagnesemia pode causar hipocalcemia refratária.
5. Solicitar 25(OH)vitamina D nos grupos de risco ou distúrbio mineral; não usar 1,25(OH)2D como triagem de hipovitaminose D.
6. Pesquisar rim e urina: creatinina, calciúria e ultrassonografia renal em quadros crônicos, hipercalcemia, uso de calcitriol/cálcio ou suspeita de nefrocalcinose.

PREVENÇÃO E ORIENTAÇÕES PRÁTICAS

- Garantir ingestão adequada de cálcio por faixa etária, preferencialmente por dieta equilibrada. Suplementar quando a dieta for insuficiente ou houver indicação clínica.
- Prevenir hipovitaminose D nos grupos indicados, com colecalciferol em doses preventivas conforme idade e risco, seguindo recomendações pediátricas atualizadas.
- Estimular atividade física regular, especialmente exercícios com sustentação de peso e impacto apropriado para idade e condição clínica.
- Evitar prescrição indiscriminada de vitamina D em megadoses; monitorar crianças em uso crônico de doses terapêuticas.
- Em doenças crônicas, nefropatias, hepatopatias, síndromes disabsortivas e uso de anticonvulsivantes/glicocorticoides, acompanhar metabolismo ósseo-mineral de forma individualizada.

PARA NÃO ESQUECER

Situação	Mensagem-chave
Hipocalcemia + PTH baixo/normal	Pensar em hipoparatiroidismo, distúrbio do magnésio ou hipocalcemia autossômica dominante.
Hipocalcemia + PTH alto	Pensar em deficiência de vitamina D/cálcio, doença renal, má absorção ou pseudo-hipoparatiroidismo.
Hipercalcemia + PTH alto/normal	Pensar em hiperparatiroidismo ou hipercalcemia hipocalciúrica familiar.
Hipercalcemia + PTH suprimido	Pensar em vitamina D, malignidade, granulomatose, imobilização, medicamentos ou síndromes.
25(OH)D baixa	Avaliar cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e PTH quando < 20 ng/mL ou quando houver sintomas/fatores de risco.
Adolescente com baixa ingestão de cálcio	Intervir precocemente: é fase crítica para pico de massa óssea.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Crésio de Aragão Dantas. Endocrinologia pediátrica. 2. ed. Barueri: Manole, 2019.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Manole, 2020. E-book. p.Capa. ISBN 9786555761474. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555761474/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. E-book. p.A. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

PEPE, J. et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. Endocrine, v. 69, n. 3, p. 485-495, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Endocrinologia. Hipovitaminose D em pediatria: diagnóstico, tratamento e prevenção - atualização. Documento Científico n. 181, 04 nov. 2024. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Adolescência. Como otimizar a ingestão de cálcio e o ganho de massa óssea em adolescentes. Guia Prático de Atualização n. 5, jul. 2017. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2017.

UNDERLAND, L.; MARKOWITZ, M.; GENSURE, R. Calcium and phosphate hormones: vitamin D, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor 23. Pediatrics in Review, v. 41, n. 1, p. 3-11, 2020.

CAPÍTULO X

RAQUITISMO

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-10

Ana Carla Capistrano Castelo Batista

Professora responsável: Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

DEFINIÇÃO

Raquitismo é uma doença metabólica sistêmica caracterizada por mineralização inadequada da placa epifisária de crescimento e do tecido osteoide. Por depender da placa de crescimento aberta, ocorre apenas em crianças e adolescentes em crescimento. Quando a alteração de mineralização acomete o osso cortical e trabecular após o fechamento das placas epifisárias, o termo adequado é osteomalácia.

Atenção!

- Raquitismo não é sinônimo de deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D é a causa nutricional mais comum, mas o raquitismo também pode decorrer de deficiência de cálcio, deficiência ou perda renal de fósforo, distúrbios genéticos, doenças crônicas, má absorção intestinal e uso de medicamentos.
- A hipofosfatemia é o achado bioquímico comum à maioria dos raquitismos; exceções incluem defeitos primários da mineralização, como a hipofosfatasia.

CLASSIFICAÇÃO PRÁTICA

Para fins de raciocínio clínico, o raquitismo pode ser organizado em dois grandes grupos: calciopênico e fosfopênico. Essa divisão facilita a interpretação dos exames e a escolha do tratamento.

Grupo	Mecanismo principal	Exemplos	Pistas laboratoriais
Calciopênico	Baixa oferta, absorção ou ação da vitamina D/cálcio	Deficiência de vitamina D, baixa ingestão de cálcio, má absorção, hepatopatia, doença renal crônica, raquitismos dependentes da vitamina D	PTH elevado; cálcio normal ou baixo; fósforo baixo por fosfatúria secundária ao PTH; FA elevada; 25(OH)vitamina D baixa nas formas carenciais

Grupo	Mecanismo principal	Exemplos	Pistas laboratoriais
Fosfopênico	Baixa disponibilidade de fósforo, geralmente por perda renal	Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, tubulopatias, síndrome de Fanconi, raquitismo oncogênico, prematuridade, nutrição parenteral prolongada	Fósforo baixo; cálcio geralmente normal; PTH normal ou discretamente elevado; FA elevada; aumento de perda urinária de fósforo
Defeito primário da mineralização	Falha da mineralização apesar de cálcio/fósforo não necessariamente baixos	Hipofosfatasia	FA baixa ou inapropriadamente normal em criança com sinais de raquitismo

ETIOLOGIA

As principais causas devem ser pesquisadas conforme idade, história alimentar, exposição solar, comorbidades, medicamentos e padrão laboratorial.

- Deficiência nutricional de vitamina D: baixa exposição solar, aleitamento materno exclusivo sem suplementação, baixa ingestão de vitamina D, dietas restritivas, pele mais pigmentada, uso frequente de barreiras físicas ou protetor solar, poluição e permanência em ambientes fechados.
- Deficiência de cálcio: ingestão insuficiente, dietas ricas em fitatos/oxalatos, má absorção intestinal e síndromes disabsortivas.
- Distúrbios na síntese ou ação da vitamina D: raquitismo dependente da vitamina D tipos 1A, 1B, 2A, 2B e 3; hepatopatias; nefropatias; síndrome nefrótica; doença renal crônica.
- Perda renal de fósforo: raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, outras formas genéticas, síndrome de Fanconi, doença de Dent, síndrome de Lowe, acidose tubular renal e tubulopatias adquiridas.
- Medicamentos: anticonvulsivantes, glicocorticoides, rifampicina, isoniazida, antifúngicos azólicos, colestiramina, orlistate, antirretrovirais, quelantes de fósforo e quimioterápicos associados a tubulopatia.
- Condições neonatais: prematuridade, filhos de mães com deficiência de vitamina D e nutrição parenteral prolongada.

FISIOPATOLOGIA EM POUCAS LINHAS

A mineralização da placa de crescimento depende de disponibilidade adequada de cálcio, fósforo e ação da vitamina D. No raquitismo calciopênico, a deficiência de vitamina D ou cálcio reduz a absorção intestinal de cálcio, estimula hiperparatireoidismo secundário e

aumenta a perda renal de fósforo. O resultado final é hipofosfatemia, hiperfosfatemia e mineralização inadequada da cartilagem de crescimento.

No raquitismo fosfopênico, o problema central é a baixa disponibilidade de fósforo, frequentemente por fosfatúria. Nas formas mediadas por FGF-23, como o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, há redução da reabsorção tubular de fosfato e redução inapropriada da produção de 1,25(OH)₂vitamina D.

QUANDO SUSPEITAR

Suspeitar de raquitismo diante de alterações clínicas compatíveis, especialmente se associadas a fatores de risco nutricionais, baixa exposição solar, doenças crônicas, prematuridade, história familiar, deformidades ósseas ou atraso de crescimento.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações variam com idade, causa, gravidade e tempo de evolução.

Faixa etária/situação	Manifestações frequentes
Lactentes	Irritabilidade, recusa alimentar, sudorese, craniotabes, fontanelas amplas, atraso no fechamento das fontanelas, hipotonia, atraso motor e sinais de hipocalcemia, como tetania ou convulsões em casos graves.
Após 6 meses e pré-escolares	Redução da velocidade de crescimento, atraso do desenvolvimento motor, rosário raquítico, sulco de Harrison, alargamento de punhos, joelhos e tornozelos, dor óssea e fraqueza muscular proximal.
Crianças que iniciam deambulação	Geno varo, geno valgo, arqueamento de tíbia/fêmur, alteração de marcha, dor em membros inferiores e deformidades progressivas.
Adolescentes	Dor óssea, fraqueza muscular, dificuldade de marcha, fraturas, deformidades de membros inferiores e sintomas de hipocalcemia quando houver componente calciopênico importante.
Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X	Baixa estatura desproporcional, deformidades progressivas de membros inferiores, bossa frontal, abscessos dentários espontâneos, alterações de esmalte, craniossinostose e, em alguns casos, anomalia de Chiari. Tetania e craniotabes são menos típicos.
Ponto de atenção • Dor à palpação de coluna lombar, pelve e membros inferiores, associada a fraqueza muscular proximal, reforça a suspeita clínica. • Toda criança com deformidade progressiva de membros inferiores, baixa estatura desproporcional ou abscessos dentários recorrentes sem causa aparente deve ser avaliada para raquitismo hipofosfatêmico.	

DIAGNÓSTICO

Exames laboratoriais iniciais

A investigação inicial deve confirmar alteração do metabolismo mineral e orientar a diferenciação entre formas calciopênicas, fosfopênicas e defeitos primários de mineralização.

- Cálcio total com albumina e/ou cálcio ionizado.
- Fósforo sérico, interpretado conforme idade.
- Fosfatase alcalina total; considerar fração óssea quando houver doença hepática.
- PTH.
- 25(OH)vitamina D; reservar 1,25(OH)₂vitamina D para situações selecionadas, como suspeita de raquitismos dependentes da vitamina D, doença renal, doença granulomatosa ou raquitismo hipofosfatêmico.
- Magnésio, ureia, creatinina, eletrólitos, TGO/AST, TGP/ALT e gasometria venosa quando houver suspeita de acidose metabólica ou tubulopatia.
- Urina: cálcio/creatinina, fósforo/creatinina, pH urinário, densidade, glicosúria e proteinúria; calcular reabsorção tubular de fósforo ou TmP/GFR quando disponível.

Interpretação laboratorial rápida

Causa provável	Ca	P	PTH	25(OH)D	FA	Urina
Deficiência de vitamina D	N ou baixo	Baixo	Alto	Baixa	Alta	Fosfatúria baixa; calciúria baixa
Deficiência de cálcio	N ou baixo	Baixo	Alto	Normal	Alta	Calciúria baixa; 1,25(OH) ₂ D pode estar alta
Raquitismo dependente de vitamina D tipo 1A	Baixo	Baixo	Alto	Normal ou alta	Alta	Calciúria baixa; 1,25(OH) ₂ D baixa ou inapropriadamente normal
Raquitismo dependente de vitamina D tipo 2A	Baixo	Baixo	Alto	Normal ou alta	Alta	1,25(OH) ₂ D elevada; pode haver alopecia
Perda renal de fósforo/XLH	Normal	Baixo	Normal ou discretamente alto	Normal	Alta	Fosfatúria aumentada; TmP/GFR baixo
Acidose tubular/síndrome de Fanconi	N ou baixo	Baixo	Variável	Normal	Alta ou variável	Fosfatúria, glicosúria/proteinúria e acidose conforme causa
Hipofosfatase	Normal	Normal	Normal	Normal	Baixa	Calciúria pode estar alta

Legenda: Ca = cálcio; P = fósforo; PTH = paratormônio; 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; FA = fosfatase alcalina; N = normal; XLH = raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X.

Status de vitamina D

Status	25(OH)vitamina D
Suficiência	> 20 ng/mL
Insuficiência	12-20 ng/mL
Deficiência	< 12 ng/mL

Toxicidade	Geralmente > 100 ng/mL, especialmente se associada a hipercalcemia, hipercalcúria e PTH suprimido
------------	---

Radiografia

Solicitar radiografia quando houver quadro clínico e laboratorial sugestivo de raquitismo. As alterações são mais evidentes nas metáfises de ossos longos de crescimento rápido, como rádio e ulna distais, fêmur distal, tíbia proximal e junções costochondrais.

- Alargamento metafisário, metáfises em taça, franjeamento e irregularidade da zona de crescimento.
- Rarefação óssea, deformidades de membros inferiores, geno varo ou geno valgo.
- Alargamento de junções costochondrais, deformidades torácicas, fraturas ou pseudofraturas.

Quando solicitar teste genético

- Suspeita de raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X ou outra forma hereditária.
- História familiar positiva, início precoce, baixa estatura desproporcional, deformidades progressivas, hipofosfatemia persistente com fosfatúria, abscessos dentários espontâneos ou ausência de resposta adequada ao tratamento nutricional.
- Suspeita de raquitismo dependente da vitamina D, hipofosfatasia, síndrome de Fanconi hereditária ou tubulopatias específicas.

Diagnósticos diferenciais

- Osteogênese imperfeita.
- Displasias esqueléticas.
- Doença metabólica óssea da prematuridade.
- Síndrome de Fanconi e outras tubulopatias.
- Hipoparatiroidismo, pseudohipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo secundário.
- Hipofosfatasia, especialmente quando a fosfatase alcalina está baixa.
- Doenças ósseas associadas a doença renal crônica ou hepatopatia crônica.

TRATAMENTO

Medidas gerais

- Corrigir a causa de base sempre que possível: dieta inadequada, baixa exposição solar, doença intestinal, hepatopatia, nefropatia, tubulopatia, medicamentos e doenças crônicas.

- Garantir ingestão adequada de cálcio, fósforo e vitamina D, conforme idade e necessidade clínica.
- Tratar dor, fraqueza muscular e limitação funcional com reabilitação/fisioterapia quando indicado.
- Encaminhar para ortopedia quando houver deformidade importante, fraturas, dor persistente ou necessidade de correção cirúrgica; evitar cirurgia corretiva antes da estabilização bioquímica.

Raquitismo nutricional por deficiência de vitamina D

A preparação preferencial é o colecalciferol (vitamina D3). O tratamento deve ser acompanhado de oferta adequada de cálcio, pois a baixa ingestão de cálcio pode comprometer a resposta terapêutica.

Idade	Dose diária por 12 semanas	Dose única em situação selecionada	Manutenção após tratamento
< 3 meses	2.000 UI/dia	Não recomendada	400 UI/dia
3-12 meses	2.000 UI/dia	50.000 UI VO, dose única	400 UI/dia
> 12 meses a 12 anos	3.000-6.000 UI/dia	150.000 UI VO, dose única	600 UI/dia
> 12 anos	6.000 UI/dia	300.000 UI VO, dose única	600 UI/dia

As doses únicas elevadas devem ser reservadas para situações selecionadas, com maior risco de baixa adesão ou necessidade de estratégia simplificada, sempre com monitorização de cálcio, fósforo, FA, PTH e 25(OH)vitamina D.

Cálcio

- Associar cálcio oral no raquitismo nutricional, especialmente quando houver baixa ingestão de cálcio, hipocalcemia, tetania, convulsão ou risco de síndrome de “osso faminto” após início da vitamina D.
- Dose usual: cálcio elementar 30-80 mg/kg/dia VO, fracionado em 2-3 tomadas, ajustando conforme dieta, exames e tolerância gastrointestinal.
- Na hipocalcemia sintomática grave, tratar como urgência: gluconato de cálcio 10% EV lento, sob monitorização cardíaca, conforme protocolo institucional.

Formas dependentes ou resistentes à vitamina D

- VDDR1A: tratar com calcitriol e cálcio; doses habituais de colecalciferol não corrigem a alteração enzimática.
- VDDR1B: tratar preferencialmente com calcifediol; se indisponível, considerar doses farmacológicas de colecalciferol ou calcitriol com cálcio, conforme acompanhamento especializado.

- VDDR2A/VDDR2B: requerem manejo especializado, geralmente com calcitriol em doses elevadas e cálcio; alopecia sugere resistência ao receptor de vitamina D.

Raquitismo hipofosfatêmico

- Antes de repor fósforo, confirmar hipofosfatemia persistente e perda renal de fósforo, além de excluir raquitismo carencial por vitamina D/cálcio.
- No tratamento convencional das formas hipofosfatêmicas, utiliza-se fosfato oral fracionado associado a calcitriol ou alfacalcidol, com monitorização de cálcio, fósforo, PTH, FA, calciúria e ultrassonografia renal para rastrear nefrocalcinose.
- No raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X, o tratamento de eleição, quando disponível e indicado, é burosumabe a partir de 1 ano de idade, com seguimento especializado.
- Não há indicação de reposição de fosfato no raquitismo nutricional simples sem confirmação de perda renal ou deficiência primária de fósforo.

Monitorização

- Reavaliar cálcio, fósforo, FA, PTH e 25(OH)vitamina D após 8-12 semanas de tratamento ou antes, se houver hipocalcemia, sintomas, doença renal ou uso de doses elevadas.
- A fosfatase alcalina costuma reduzir progressivamente; a normalização radiológica pode levar meses.
- Radiografia de controle pode ser solicitada após 1-3 meses nos casos com alterações radiográficas iniciais importantes ou quando a resposta clínica/laboratorial for duvidosa.
- No uso de fosfato/calcitriol, monitorar hipercalciúria, nefrocalcinose e hiperparatireoidismo secundário/terciário.

Prevenção da hipovitaminose D

A suplementação profilática deve ser individualizada conforme idade, dieta, exposição solar e fatores de risco.

Grupo	Recomendação prática
Lactentes < 1 ano	400 UI/dia, especialmente em aleitamento materno exclusivo ou fórmula < 1.000 mL/dia. Em prematuros, iniciar quando peso > 1.500 g e houver tolerância enteral.
Crianças e adolescentes > 1 ano	600 UI/dia quando ingestão dietética for insuficiente ou exposição solar regular não ocorrer.
Grupos de risco	Considerar 600-1.800 UI/dia enquanto persistirem fatores de risco: obesidade, hepatopatia, nefropatia, má absorção intestinal, dieta vegetariana/vegana estrita, uso de medicamentos anticonvulsivantes ou

Grupo	Recomendação prática
	glicocorticoides, doenças granulomatosas e hiperparatireoidismo.
Gestantes e lactantes	600-2.000 UI/dia quando indicado, para garantir adequado aporte materno-fetal e durante a lactação.

Para não esquecer

- Raquitismo com FA baixa não é “raquitismo comum”: pensar em hipofosfatasia.
- Cálcio normal não exclui raquitismo calciopênico.
- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X costuma ter cálcio normal, fósforo baixo, FA elevada e perda renal de fósforo.
- Antes de corrigir deformidades ortopédicas, é essencial controlar a doença metabólica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Crésio de Aragão Dantas. Endocrinologia pediátrica. 1. ed. Barueri: Manole, 2019.

CONITEC. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Raquitismo hipofosfatêmico. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Manole, 2020. E-book. p.Capa. ISBN 9786555761474. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555761474/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. E-book. p.A. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MUNNS, Craig F. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 101, n. 2, p. 394-415, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Endocrinologia. Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento Científico. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2016. Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf. Acesso em: 8 abr. 2025.

CAPÍTULO XI

OSTEOGÊNESE IMPERFEITA

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-11

Ana Carla Capistrano Castelo Batista

Professora responsável: Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

DEFINIÇÃO

A osteogênese imperfeita (OI) é um grupo heterogêneo de doenças genéticas caracterizadas por fragilidade óssea, baixa massa óssea e maior risco de fraturas por traumas mínimos ou mesmo espontâneas. Também é conhecida como doença dos “ossos de vidro”. A maioria dos casos decorre de alterações quantitativas ou qualitativas do colágeno tipo I, principal componente da matriz orgânica óssea.

Atenção!

- A suspeita clínica deve ser feita diante de fraturas recorrentes por trauma de baixa energia, especialmente quando associadas a escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, baixa estatura, deformidades ósseas ou história familiar.
- O diagnóstico diferencial com maus-tratos é obrigatório e deve ser conduzido com cuidado técnico, sem presumir uma única causa antes da avaliação clínica, radiológica e laboratorial.

FISIOPATOLOGIA EM POUCAS LINHAS

O colágeno tipo I representa cerca de 90% da matriz orgânica do osso. Alterações nos genes envolvidos em sua produção, processamento ou mineralização reduzem a resistência mecânica do tecido ósseo. O resultado é osso estruturalmente frágil, com propensão a fraturas, deformidades e dor. Como o colágeno tipo I também está presente em esclera, dentina, ligamentos, pele, vasos e ouvido médio/interno, a OI pode ter manifestações extraesqueléticas.

ETIOLOGIA E GENÉTICA

- Aproximadamente 90% dos casos clássicos de OI tipos I a IV estão relacionados a variantes nos genes COL1A1 e COL1A2, que codificam as cadeias do pró-colágeno tipo I.
- A OI pode ter herança autossômica dominante, autossômica recessiva ou ligada ao X. Formas recessivas são mais associadas à consanguinidade.
- Outros genes podem estar envolvidos, como IFITM5, SERPINF1, CRTAP, P3H1, PPIB, SERPINH1, FKBP10, SP7, BMP1, TMEM38B, WNT1, CREB3L1, SPARC, TENT5A, MESD, KDELR2, CCDC134 e MBTPS2.

- A confirmação molecular auxilia no aconselhamento genético, na definição de recorrência familiar, na diferenciação de diagnósticos e no planejamento do seguimento.

CLASSIFICAÇÃO PRÁTICA

Para o manual de bolso, a classificação clínica de Sillence, ampliada com o tipo V, é a mais útil à beira-leito. A classificação molecular é mais detalhada e deve ser usada em conjunto com o geneticista/endocrinologista pediátrico quando disponível.

Tipo	Gravidade/fenótipo	Características principais
I	Leve, não deformante	Tipo mais frequente. Fraturas recorrentes na infância, geralmente sem deformidade importante; escleras azuladas; hipermobilidade; dor musculoesquelética; dentinogênese imperfeita é menos comum; perda auditiva pode surgir na adolescência/adulto.
II	Perinatal grave/letal	Fraturas intraútero ou ao nascimento, deformidades graves, costelas em rosário, crânio muito maleável, hipoplasia pulmonar e óbito intraútero ou no período neonatal por insuficiência respiratória.
III	Grave, progressiva, não letal	Fraturas desde a vida intrauterina ou início da infância; deformidades progressivas de ossos longos, tórax e coluna; baixa estatura importante; face triangular; macrocefalia; muitos pacientes tornam-se dependentes de cadeira de rodas.
IV	Moderada, variável e deformante	Fraturas recorrentes, encurvamento de ossos longos, frouxidão ligamentar e escoliose; escleras podem ser azuladas ao nascimento e clarear com a idade; dentinogênese imperfeita pode ocorrer.
V	Moderada a grave	Sem esclera azulada e sem dentinogênese imperfeita. Caracteriza-se por calo ósseo hiperplásico, calcificação da membrana interóssea rádio-ulnar/tíbio-fibular, deslocamento da cabeça do rádio e bandas metafisárias radiodensas.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Manifestações esqueléticas

- Fraturas recorrentes por trauma mínimo, podendo ocorrer intraútero, no parto, na infância ou apenas mais tardiamente nas formas leves.
- Dor óssea crônica, baixa massa óssea, osteopenia/osteoporose, deformidades de ossos longos, crânio, tórax, coluna e pelve.
- Baixa estatura, discrepância de membros, cifose, escoliose, pectus carinatum/excavatum e restrição ventilatória em formas graves.
- Fraturas vertebrais, vértebras bicôncavas, platisspondilia, pseudoartrose e calos ósseos hiperplásicos em tipos específicos.

Manifestações extraesqueléticas

Sistema	Achados possíveis
Oftalmológico	Escleras azuladas, catarata congênita em formas raras.
Odontológico	Dentinogênese imperfeita, má oclusão, dentes frágeis, alterações de esmalte e maior risco de cáries/fraturas dentárias.
Auditivo	Perda auditiva condutiva, neurossensorial ou mista, uni ou bilateral, mais comum a partir da segunda década de vida.
Cardiovascular	Dilatação de raiz aórtica, prolapso de valva mitral, regurgitações valvares, aneurisma ou dissecação de aorta em casos selecionados.
Pulmonar	Restrição ventilatória por deformidade torácica/escoliose, fraturas costais, fraqueza muscular e apneia obstrutiva do sono.
Neurológico	Macrocefalia, hidrocefalia, invaginação basilar; investigar cefaleia, disfagia, paralisia de nervos cranianos, ataxia, nistagmo ou quadriparesia.
Cutaneoarticular/muscular	Hipermobilidade articular, frouxidão ligamentar, hiperextensibilidade cutânea, sarcopenia e redução de força muscular.

QUANDO SUSPEITAR

- Duas ou mais fraturas de ossos longos até os 10 anos, três ou mais fraturas de ossos longos até os 19 anos ou qualquer fratura de compressão vertebral sem trauma significativo.
- Fratura por mecanismo incompatível com a energia do trauma relatado, especialmente se houver história familiar de fraturas, baixa estatura, esclera azulada, dentinogênese imperfeita ou deformidades ósseas.
- Achados pré-natais de displasia esquelética: ossos longos curtos, arqueados ou fraturados, baixa mineralização, tórax pequeno, micromelia e polidrâmnio.
- Recém-nascido com fraturas, apresentação pélvica, face triangular, macrocefalia, escleras azuladas ou radiografia com ossos wormianos.

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

História clínica dirigida

- História gestacional, ultrassonografias obstétricas, suspeita pré-natal de displasia esquelética, tipo de parto e presença de fraturas ao nascimento.
- Idade de início, número, localização e mecanismo das fraturas; cronologia, tratamento realizado e resposta.
- Dor óssea, limitação funcional, mobilidade, uso de órteses, andadores, muletas ou cadeira de rodas.

- Manifestações extraesqueléticas: escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, perda auditiva, cardiopatia, alteração respiratória, macrocefalia, cefaleia ou sinais neurológicos.
- Consanguinidade, história familiar de OI, fraturas, baixa estatura, osteoporose precoce ou doenças esqueléticas.
- Uso de medicamentos e doenças crônicas associadas à fragilidade óssea: glicocorticoides, anticonvulsivantes, neoplasias, doenças reumatológicas, má absorção intestinal e imobilização prolongada.

Exame físico

- Manipular a criança com cuidado para evitar fraturas durante antropometria e exame segmentar.
- Avaliar peso, comprimento/altura, perímetro cefálico, envergadura, razão segmento superior/inferior e estágio puberal.
- Examinar crânio, coluna, tórax, pelve e extremidades; procurar deformidades, assimetrias, dor localizada, escoliose/cifose, pectus e sinais de fratura atual.
- Pesquisar escleras azuladas, dentinogênese imperfeita, hipermobilidade articular, frouxidão ligamentar, alterações cutâneas, sopros cardíacos e sinais neurológicos de invaginação basilar.
- Avaliar sinais sugestivos de maus-tratos: equimoses em áreas não expostas, hematomas, queimaduras, hemorragia retiniana, fraturas em locais incomuns ou em diferentes estágios de consolidação.

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais não confirmam OI isoladamente, mas ajudam a excluir diagnósticos diferenciais e a preparar o tratamento com bisfosfonatos.

- Hemograma.
- Cálcio total com albumina e/ou cálcio ionizado, fósforo, magnésio e fosfatase alcalina, usando valores de referência por idade.
- Ureia, creatinina, proteína total e frações, 25(OH)vitamina D e PTH.
- Razão cálcio/creatinina urinária em amostra isolada para avaliar hipercalcúria quando indicado.
- Considerar exames adicionais conforme diferencial: TSH/T4L, marcadores inflamatórios, doença celíaca, eletrólitos/gasometria, urina tipo I, entre outros.

Imagem

Exame	Utilidade prática
Radiografias de ossos longos, coluna e crânio	Documentar fraturas, deformidades, osteopenia, ossos wormianos, vértebras bicôncavas, platispondilia, fraturas diafisárias, lesões “em pipoca”, fêmur em cajado de pastor e calos hiperplásicos. Evitar repetição desnecessária.

Exame	Utilidade prática
DXA	Avaliar densidade mineral óssea em crianças geralmente acima de 3 a 5 anos. Interpretar com cautela se houver baixa estatura, fraturas, deformidades ou implantes ortopédicos.
Ultrassonografia obstétrica	Método de escolha para suspeita pré-natal; avalia comprimento e formato de ossos longos, fraturas, mineralização, tórax, crânio, líquido amniótico e outras anomalias.
Ressonância magnética de crânio	Indicar se houver macrocefalia, cefaleia, sintomas neurológicos ou suspeita de invaginação basilar/hidrocefalia.
Audiometria	Monitorar perda auditiva, especialmente em crianças maiores, adolescentes e adultos.

Teste genético

O sequenciamento genético, preferencialmente por painéis de fragilidade óssea/displasias esqueléticas ou sequenciamento de nova geração, é recomendado quando disponível para confirmar o diagnóstico, definir o padrão de herança, orientar aconselhamento genético e apoiar a distinção entre OI e outros quadros de fragilidade óssea.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Condição	Pistas para diferenciar
Maus-tratos	Fraturas metafisárias, costelas posteriores, esterno, escápula, crânio, mandíbula ou coluna; lesões em diferentes estágios; equimoses em áreas não expostas; relato incompatível com desenvolvimento motor ou mecanismo do trauma.
Osteoporose secundária	Doenças crônicas, imobilização, uso de glicocorticoides/anticonvulsivantes, neoplasias, doenças inflamatórias, má absorção e hipovitaminose D.
Osteoporose idiopática juvenil	Início pré-puberal, fraturas vertebrais/metafisárias, ausência de manifestações extraesqueléticas típicas de OI.
Hipofosfatasia	Fosfatase alcalina baixa ou inapropriadamente normal para idade, alterações dentárias, raquitismo/osteomalácia e fragilidade óssea.
Displasias esqueléticas e síndromes genéticas	Baixa estatura desproporcional, dismorfismos, alterações oculares, neurológicas ou cardiovasculares específicas.

TRATAMENTO

O tratamento é sintomático e multidisciplinar. Os objetivos são reduzir fraturas e dor, preservar mobilidade, corrigir deformidades quando indicado, favorecer crescimento e autonomia, tratar manifestações extraesqueléticas e melhorar qualidade de vida.

Equipe multidisciplinar

- Endocrinologia pediátrica/genética: diagnóstico, seguimento metabólico, indicação e monitorização de bisfosfonatos, aconselhamento familiar.
- Ortopedia: manejo de fraturas, prevenção/correção de deformidades e indicação de hastes intramedulares quando necessário.
- Fisioterapia e terapia ocupacional: fortalecimento, mobilidade, prevenção de imobilização prolongada, adaptação de atividades da vida diária e orientação de órteses/dispositivos.
- Odontologia, otorrinolaringologia/fonoaudiologia, pneumologia, cardiologia, neurocirurgia e psicologia conforme manifestações associadas.

Medidas gerais

- Evitar imobilização prolongada, pois agrava perda de massa óssea e muscular.
- Manter ingestão adequada de cálcio, vitamina D e proteínas; corrigir deficiência de vitamina D antes e durante o tratamento antirreabsortivo.
- Tratar dor de forma ativa, com analgesia adequada e medidas físicas orientadas.
- Orientar família e escola quanto ao manuseio seguro, prevenção de quedas, adaptação ambiental e manutenção de participação social/escolar.

Tratamento medicamentoso segundo PCDT/2022

No SUS, o PCDT de Osteogênese Imperfeita recomenda bisfosfonatos em pacientes selecionados, além de suplementação de cálcio e vitamina D quando indicada. Em menores de 18 anos, o fármaco preconizado é o pamidronato intravenoso; o alendronato é reservado a pacientes maiores de 18 anos que preencham critérios.

Fármaco	Critérios práticos de uso	Observações
Pamidronato IV (< 18 anos)	Fenótipo leve a grave com pelo menos 2 fraturas/ano, fratura vertebral ou deformidade óssea com comprovação radiológica; dor crônica independentemente do tipo de OI.	Benefícios esperados: redução de fraturas, dor crônica e incapacidade; melhora de mobilidade e crescimento. Monitorar efeitos adversos e metabolismo mineral.
Pamidronato IV (> 18 anos)	Fenótipo leve a grave com pelo menos 2 fraturas/ano, fratura vertebral ou deformidade óssea; alteração do metabolismo ósseo; intolerância/impossibilidade de uso de bisfosfonato oral.	Útil quando há intolerância gastrointestinal, refluxo importante, hérnia hiatal ou impossibilidade de manter ortostatismo.
Alendronato VO (> 18 anos)	Fenótipo moderado a grave, pelo menos 2 fraturas/ano, fratura vertebral ou deformidade óssea, alteração do metabolismo do cálcio e capacidade de manter ortostatismo após uso.	Não é preconizado pelo PCDT para menores de 18 anos.

Fármaco	Critérios práticos de uso	Observações
Carbonato de cálcio + colecalciferol	Prevenção/tratamento de hipocalcemia e correção de deficiência/insuficiência de vitamina D conforme avaliação.	Especial atenção antes e após ciclos de bisfosfonato para reduzir risco de hipocalcemia.

Esquema de pamidronato no PCDT/2022

Idade	Dose	Intervalo	Dose anual aproximada
< 2 anos	0,5 mg/kg/dia por 3 dias	A cada 2 meses	9 mg/kg/ano
2 a 3 anos	0,75 mg/kg/dia por 3 dias	A cada 3 meses	9 mg/kg/ano
> 3 anos	1 mg/kg/dia por 3 dias	A cada 4 meses	9 mg/kg/ano

Dose máxima habitual: 90 mg/dia. A infusão deve ser endovenosa, diluída em solução salina, em 3 a 4 horas, seguindo protocolo institucional. Administrar antitérmico/analgésico antes da primeira infusão do primeiro ciclo pode reduzir reação de fase aguda.

Efeitos adversos e monitorização

- Reação de fase aguda nas primeiras 48 horas, especialmente após a primeira infusão: febre, rubor, mialgia, mal-estar, rash, vômitos e dor óssea transitória.
- Hipocalcemia, hipomagnesemia, leucopenia/trombocitopenia moderadas, uveíte e, em menores de 2 anos, risco de insuficiência respiratória em situações selecionadas.
- Monitorar cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, creatinina, PTH, 25(OH)vitamina D e sinais/sintomas antes dos ciclos, conforme idade e protocolo local.
- O PCDT recomenda suspensão do bisfosfonato 2 anos após a última fratura; a decisão deve ser individualizada em serviço especializado, especialmente em crianças ainda em crescimento.

Tratamento ortopédico e reabilitação

- O tratamento ortopédico visa aliviar dor, corrigir deformidades, alinhar ossos longos, reduzir fraturas e melhorar deambulação.
- Hastes intramedulares são indicadas em deformidades de ossos longos com angulação importante, frequentemente acima de 20°, conforme avaliação ortopédica.
- No SUS, estão disponíveis hastes flexíveis para uso infantil, fio de Kirschner e fio de Steinmann rosqueado; haste telescópica/extensível não foi incorporada no PCDT de 2022.
- Após osteotomias ou cirurgias ortopédicas, a administração de bisfosfonatos deve seguir orientação do serviço, evitando interferência na consolidação óssea.

ORIENTAÇÕES PRÁTICAS PARA FAMÍLIA E ESCOLA

- Manusear lactentes com apoio simultâneo de cabeça, tronco, quadris e membros; evitar puxar pelos braços ou pernas.
- Na troca de fraldas, rolar a criança cuidadosamente em vez de elevar pelas pernas.
- Usar roupas largas, com botões ou velcro, e retirar roupas cortando-as se houver suspeita de fratura para evitar manipulação dolorosa.

- Adaptar casa e escola para reduzir quedas: retirar tapetes soltos, evitar pisos escorregadios, organizar acesso a banheiro, carteira e transporte.
- Crianças com OI devem frequentar escola regular sempre que possível; adaptar atividades físicas, evitando esportes de impacto e permitindo pausa se houver dor ou fadiga.
- Sinais de possível fratura em criança pequena: choro súbito, estalo percebido, edema, vermelhidão, calor local, dor ao toque ou recusa de movimentar membro. Imobilizar, analgesiar conforme prescrição e procurar atendimento.

SEGUIMENTO

- Registrar número de fraturas, dor, mobilidade, crescimento, qualidade de vida, escolaridade e necessidade de cirurgias ou internações.
- Avaliar periodicamente manifestações extraesqueléticas: audição, dentição, coluna, tórax/respiração, cardiovascular e neurológica.
- Reavaliar radiografias e DXA conforme gravidade, idade, tratamento e critério clínico, evitando exposição radiológica excessiva.
- Planejar transição para endocrinologia de adultos com antecedência, incluindo aconselhamento genético, saúde reprodutiva, trabalho/estudo, dor crônica, mobilidade e seguimento cardiopulmonar/auditivo.

Para não esquecer

- OI não é apenas doença óssea: dentição, audição, coluna, pulmão, coração e sistema nervoso podem estar envolvidos.
- Bisfosfonatos reduzem dor e podem melhorar densidade mineral óssea e mobilidade, mas não corrigem o defeito genético do colágeno.
- A confirmação genética é especialmente útil para aconselhamento familiar e para diferenciar OI de outras síndromes de fragilidade óssea.
- Fraturas recorrentes exigem investigação de OI, osteoporose secundária, hipofosfatasia, displasias esqueléticas e maus-tratos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Crésio de Aragão Dantas. Endocrinologia pediátrica. 1. ed. Barueri: Manole, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Osteogênese imperfeita. Portaria SCTIE/MS n. 17, de 8 de setembro de 2022. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220927_pcdt_osteogenese_imperfeita.pdf. Acesso em: 8 maio 2026.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Manole, 2020. E-book. p.Capa. ISBN 9786555761474. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555761474/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. E-book. p.A. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

CAPÍTULO XII

DOENÇA METABÓLICA ÓSSEA DA PREMATURIDADE (DMOP)

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-12

João Henrique Mesquita

Professora responsável: Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

CONCEITO E IMPORTÂNCIA

A **doença metabólica óssea da prematuridade (DMOP)** é uma redução multifatorial da mineralização óssea do recém-nascido pré-termo, associada à diminuição do conteúdo mineral ósseo, fragilidade esquelética e, nos casos mais graves, fraturas espontâneas ou patológicas. Também pode ser descrita como osteopenia ou raquitismo da prematuridade.

Ponto-chave: a maior parte da mineralização fetal ocorre no terceiro trimestre. Assim, quanto menor a idade gestacional e o peso ao nascer, maior o risco de interrupção do acréscimo mineral de cálcio e fósforo.

FISIOPATOLOGIA EM POUCAS PALAVRAS

- No terceiro trimestre ocorre grande deposição fetal de cálcio e fósforo no esqueleto.
- O nascimento prematuro interrompe precocemente a transferência placentária desses minerais.
- Após o nascimento, a oferta enteral/parenteral pode não conseguir reproduzir o acréscimo mineral intrauterino, principalmente em recém-nascidos de muito baixo peso.
- A deficiência mineral leva inicialmente a alterações bioquímicas: hipofosfatemia e elevação da fosfatase alcalina. As alterações radiológicas e clínicas costumam ser tardias.
- O cálcio sérico isolado é pouco útil como rastreador, pois pode permanecer normal mesmo diante de perda mineral óssea.

FATORES DE RISCO

- Prematuridade extrema, especialmente idade gestacional < 28 semanas.
- Muito baixo peso ao nascer (< 1.500 g) e, sobretudo, extremo baixo peso (< 1.000 g).
- Restrição de crescimento intrauterino, insuficiência placentária, pré-eclâmpsia e corioamnionite.
- Nutrição parenteral prolongada, especialmente por mais de 4 semanas.

- Baixa oferta ou baixa absorção de cálcio e fósforo: atraso para atingir dieta enteral plena, leite humano não fortificado, fórmulas inadequadas para prematuros, má absorção intestinal e enterocolite necrosante.
- Doença pulmonar crônica/displasia broncopulmonar, restrição hídrica e maior necessidade energética.
- Doença hepática/colestase, doença renal e sepse grave.
- Uso de fármacos que interferem na mineralização óssea: diuréticos de alça, glicocorticoides, metilxantinas/teofilina, anticonvulsivantes, anfotericina e antiácidos, quando aplicável.

QUANDO SUSPEITAR?

A DMOP deve ser lembrada em prematuros de risco, mesmo assintomáticos, pois os achados clínicos são tardios. Quando presentes, costumam surgir entre 5 e 12 semanas de vida, podendo ocorrer até cerca de 16 semanas.

- Redução do crescimento pós-natal ou ganho ponderoestatural insatisfatório.
- Hipotonia, letargia, dor ao manuseio, irritabilidade ou sensibilidade óssea.
- Sinais de raquitismo: bossa frontal, craniotabes, alargamento de punhos e tornozelos, rosário raquítico.
- Fraturas de costelas ou ossos longos, espontâneas ou com mínimo trauma; podem ser assintomáticas.
- Instabilidade da caixa torácica, aumento do trabalho respiratório ou piora respiratória sem outra explicação.
- Constipação, refluxo, anorexia e poliúria podem ocorrer, mas são inespecíficos.

QUEM RASTREAR?

- Recém-nascidos com peso ao nascer < 1.500 g, principalmente < 1.000 g.
- Idade gestacional < 28 semanas.
- Prematuros que receberam nutrição parenteral por mais de 4 semanas ou que não atingiram dieta enteral plena.
- Prematuros em uso prolongado de diurético de alça, glicocorticoide ou metilxantina.
- Presença de colestase, enterocolite necrosante, doença pulmonar crônica, doença renal, restrição de crescimento intrauterino ou múltiplas morbidades neonatais.

EXAMES LABORATORIAIS

O rastreio deve ser iniciado, em geral, entre 2 e 5 semanas de vida nos prematuros de maior risco. Em muitos serviços, utiliza-se avaliação semanal ou quinzenal, conforme gravidade e persistência dos fatores de risco.

Exame	Utilidade	Interpretação prática
Fósforo sérico	Marcador precoce; pode reduzir entre 7 e 14 dias de vida.	< 5,5–5,6 mg/dL sugere risco; < 3,5–3,6 mg/dL sugere depleção importante, especialmente em aleitamento exclusivo sem fortificação.
Fosfatase alcalina (FA)	Marcador de remodelação óssea; aumenta fisiologicamente nas primeiras semanas.	> 500–600 UI/L sugere alteração da homeostase óssea; > 800 UI/L em duas medidas pode indicar necessidade de radiografia; > 900 UI/L associada a fósforo < 5,6 mg/dL fortalece a suspeita de DMOP.
Cálcio sérico	Pouco sensível como rastreador isolado.	Geralmente normal; pode estar alto na deficiência de fósforo ou baixo quando há deficiência predominante de cálcio.
PTH	Ajuda a diferenciar deficiência de cálcio e de fósforo.	> 100 pg/mL sugere risco e/ou hiperparatireoidismo secundário.
25(OH)vitamina D	Avalia reserva de vitamina D.	Solicitar quando houver suspeita de deficiência, colestase, uso de anticonvulsivantes ou resposta inadequada.
Urina: Ca/Cr, P/Cr e TRP/TRTF	Auxilia na interpretação da oferta mineral e perdas renais.	TRP/TRTF > 95% sugere oferta insuficiente de fósforo; TRP/TRTF baixa associada a PTH elevado sugere deficiência de cálcio com perda renal de fósforo.

Os pontos de corte variam entre estudos e laboratórios. Interpretar sempre em conjunto com idade gestacional, peso ao nascer, dieta, uso de medicamentos, função renal/hepática e evolução clínica.

Como calcular a taxa de reabsorção tubular de fósforo (TRP/TRTF)

Fórmula: $TRP/TRTF (\%) = [1 - (\text{fósforo urinário} \times \text{creatinina sérica}) / (\text{fósforo sérico} \times \text{creatinina urinária})] \times 100$

- TRP/TRTF > 95%: sugere deficiência ou baixa oferta de fósforo, com tentativa renal de reter fósforo.
- TRP/TRTF baixa + PTH elevado: sugere deficiência de cálcio/hiperparatireoidismo secundário, com fosfatúria induzida pelo PTH.
- TRP/TRTF baixa sem PTH elevado: considerar perda renal de fósforo e diagnósticos diferenciais tubulares.

AVALIAÇÃO POR IMAGEM

- Radiografia de punhos, joelhos e/ou ossos longos deve ser solicitada se houver sinais clínicos, fraturas suspeitas ou alterações laboratoriais persistentes, especialmente FA elevada em medidas seriadas.

- Achados radiográficos: osteopenia, rarefação óssea, alargamento da placa de crescimento, metáfises em taça, franjeamento metafisário, formação óssea subperiosteal e fraturas.
- A radiografia tem baixa sensibilidade em fases iniciais, pois as alterações aparecem quando já houve perda mineral significativa.
- DXA e ultrassonografia quantitativa podem avaliar mineralização óssea, mas são mais utilizados em pesquisa ou em centros especializados, não sendo necessários para o rastreio de rotina.

DIAGNÓSTICO PRÁTICO

Não existe um único exame diagnóstico. O diagnóstico é clínico-laboratorial e deve combinar risco neonatal, alterações bioquímicas seriadas e, quando indicado, imagem.

- Suspeitar fortemente quando houver hipofosfatemia persistente associada à elevação de fosfatase alcalina em prematuro de risco.
- FA > 800–900 UI/L, especialmente com fósforo < 5,5–5,6 mg/dL, aumenta a probabilidade de DMOP e justifica investigação adicional.
- PTH e TRP/TRTF ajudam a orientar se a reposição deve priorizar cálcio, fósforo ou ambos.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

- Raquitismo por deficiência de vitamina D.
- Defeitos tubulares renais com perda de fósforo.
- Hipofosfatasia, quando houver fosfatase alcalina baixa, e não elevada.
- Hiperparatireoidismo neonatal ou secundário a deficiência de cálcio.
- Doenças ósseas genéticas, osteogênese imperfeita e outras causas de fraturas neonatais, conforme contexto clínico.

TRATAMENTO E PREVENÇÃO

A prevenção é a principal estratégia. Deve-se otimizar a nutrição parenteral quando necessária, atingir dieta enteral plena o mais precocemente possível, fortificar o leite humano para prematuros de muito baixo peso e utilizar fórmulas específicas para prematuros quando indicadas.

- Corrigir fatores modificáveis: adequar oferta mineral, revisar necessidade de diurético de alça/glicocorticoide/metilxantina, tratar colestase, má absorção e outras morbidades neonatais.
- Garantir oferta adequada de cálcio e fósforo, considerando o conteúdo da dieta enteral ou parenteral antes de prescrever suplementação adicional.
- Em prematuros < 1.500 g com risco ou alteração laboratorial, pode ser necessária suplementação mineral individualizada. Faixas frequentemente utilizadas: cálcio

elementar 120–220 mg/kg/dia e fósforo elementar 60–140 mg/kg/dia, ajustando conforme dieta, exames e tolerância.

- Quando usado fosfato tricálcico a 12,9%, considerar que 1 mL contém aproximadamente 50 mg de cálcio e 25 mg de fósforo. A prescrição deve descontar o cálcio e o fósforo já presentes no leite humano fortificado ou fórmula de prematuro.
- Vitamina D: em geral, 400 UI/dia costuma ser suficiente para prematuros em nutrição adequada, considerando também o conteúdo de polivitamínicos e fórmulas. Doses maiores devem ser individualizadas conforme peso, ingestão total, 25(OH)vitamina D, colestase e uso de anticonvulsivantes.
- Durante nutrição parenteral: monitorar cálcio, fósforo e fosfatase alcalina semanalmente. Em leite humano fortificado ou fórmula de prematuro: considerar controle a cada 15 dias enquanto houver risco ou alterações. Após estabilização e alta, individualizar seguimento até 1 ano de idade corrigida nos casos de maior risco.

Fluxo prático

	Conduta	Resumo objetivo
1	Identificar risco	PN < 1.500 g, IG < 28 semanas, NPT > 4 semanas, morbidades neonatais ou fármacos osteotóxicos.
2	Rastrear	Fósforo, cálcio, albumina e fosfatase alcalina entre 2–5 semanas; repetir semanal/quinzenalmente conforme risco.
3	Interpretar	Hipofosfatemia + FA elevada = suspeita de DMOP. Cálcio normal não exclui.
4	Complementar	PTH, 25(OH)vitamina D, Ca/Cr, P/Cr e TRP/TRTF; radiografia se alterações persistentes, FA muito elevada ou sinais clínicos.
5	Tratar/prevenir	Otimizar nutrição, fortificar leite humano, suplementar cálcio/fósforo/vitamina D quando indicado e monitorar resposta.

PARA NÃO ESQUECER

- Hipofosfatemia é o marcador mais precoce; FA elevada sugere maior remodelação óssea e, quando persistente, aumenta a suspeita de DMOP.
- Cálcio sérico normal não exclui doença metabólica óssea da prematuridade.
- Alterações radiológicas são tardias; o objetivo é rastrear e intervir antes de fraturas.
- A interpretação de PTH + TRP/TRTF diferencia melhor deficiência predominante de cálcio versus fósforo.
- O tratamento é nutricional e individualizado, com monitorização laboratorial seriada.

REFERÊNCIAS

ALVES, Crésio de Aragão Dantas (org.). Endocrinologia pediátrica. São Paulo: Manole, 2019.

FAIENZA, Maria Felicia *et al.* Metabolic Bone Disease of Prematurity: Diagnosis and Management. *Frontiers in Pediatrics*, Lausanne, v. 7, artigo 143, 2019. DOI: 10.3389/fped.2019.00143.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Manole, 2020. E-book. p.Capa. ISBN 9786555761474. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555761474/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. E-book. p.A. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

PALHARES, Durval Batista. Avaliação da Doença Metabólica Óssea. In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamento Científico de Neonatologia. Seguimento ambulatorial do prematuro de risco. 1. ed. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2012. p. 63-67.

CAPÍTULO XIII

CRESCIMENTO - BAIXA ESTATURA

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-13

Mario Helder de Sousa Filho

Gabriel Medeiros Lopes

Professora responsável: Bárbara Pinto Barbosa Cruz

DEFINIÇÃO

Indivíduo apresenta estatura abaixo de 2 desvios-padrão (2 DP) da média populacional;

ETIOLOGIA

- **Atraso Constitucional do Crescimento e Puberdade;**
 - Tamanho ao nascimento é normal com desaceleração por volta de 4 anos;
 - assumindo canal de crescimento abaixo do seu alvo;
 - porém com Velocidade de Crescimento Normal;
 - Estatura final compatível com o Alvo Familiar;
 - Idade Óssea Atrasada;
 - Atraso Puberal;
 - com História Familiar de Atraso Puberal;
- **Baixa Estatura Familiar;**
 - Criança apresenta crescimento compatível com o padrão dos pais;
 - Velocidade de Crescimento Normal;
 - Estatura Final compatível com o Alvo Familiar;
 - Idade Óssea Compatível com a Idade Cronológica;
- **Baixa Estatura Secundária a Causas Endocrinológicas;**
 - As Principais Causas Endocrinológicas de Baixa Estatura estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Causas Endocrinológicas de Baixa Estatura.

Doenças Endócrinas	Etiologia	Possíveis achados
Deficiência do Hormônio do Crescimento (GH)	Processos inflamatórios e infecciosos (meningoencefalite, hipofisite autoimune); Processos infiltrativos (Histiocitose, Sarcoidose); Alterações vasculares; Processos expansivos (Craniofaringioma, Glioma hipotalâmico, Glioma óptico, Hidrocefalia); Causas genéticas: Defeitos congênitos de linha média; Traumas de crânio;	Depende da idade de início, etiologia e gravidade da condição e se há outras deficiências hipofisárias associadas Se congênito pode ocorrer graus de RCIU, icterícia prolongada, defeitos de linha média; Se em associação: Hipoglicemia, Criptorquidia, Micropênis Intensa desaceleração do crescimento após os 2 anos; Baixa Estatura proporcionada; Fronte ampla, nariz em sela, maxilar pequeno, pele e cabelos finos, tonalidade de voz aguda; Se expansivos: Sinais de hipertensão intracraniana (cefaléia, vômitos e alteração visual).
Hipotireoidismo	Defeitos Tireoidianos: Disgenesias tireoidianas, e Disormonogênese; Distúrbios Hipofisários ou Hipotalâmicos: Tumores, traumas cranianos, neurocirurgias, radioterapia de SNC e Mutações genéticas; Síndromes: Down, Turner, Tireoidite autoimune (Hashimoto); Deficiências de Iodo: Uso de Medicamentos e Radioterapia;	Hipotireoidismo congênito: tamanho ao nascimento normal; no recém nascido pode ocorrer icterícia prolongada, macroglossia, hérnia umbilical, sucção fraca; no período pós-natal: ocorre comprometimento do crescimento associado a graus variados de comprometimento neurológico; Hipotireoidismo adquirido: hipoatividade, constipação, bradicardia, pele fria, infiltração mixedematosa, pode ocorrer bócio.
Hipercortisolismo	Tumor Hipofisário (Doença de Cushing), Iatrogênica e Doença Adrenal;	Ganho de peso com obesidade centrípeta, desaceleração do crescimento e estrias violáceas. Pode ocorrer ainda: virilização, hirsutismo, acne e osteoporose.

• **Desnutrição // Doenças Crônicas;**

- Doenças Respiratórias Crônicas;
 - Asma;
 - Fibrose Cística;
- Doenças Renais;

- Tubulopatias;
- Glomerulopatias;
- Doença Renal Crônica;
- Distúrbios Gastrointestinais;
 - Doença Celíaca;
 - Doença Inflamatória Intestinal;
- Cardiopatias;
- Hepatopatias;
- Doenças Hematológicas;
 - Anemias;
 - Talassemia;
 - Anemia Falciforme;
 - Anemia Ferropriva;
- Osteopatias (descritas na Tabela 2);

Tabela 2: Principais diagnósticos de Osteopatias associadas à Baixa Estatura.

Displasias Ósseas	Etiologia	Possíveis achados
Acondroplasia	Herança autossômica dominante. Sua causa tem relação com mutações ativadoras no receptor 3 do fator de crescimento dos fibroblastos	Baixa estatura desproporcionada, encurtamento rizomélico das extremidades, macrocefalia, bossa frontal, “mão em tridente”, cifose ou lordose
Discondrosteose de Léri Weill	70% dos casos: haploinsuficiência do gene de baixa estatura homeobox (<i>SHOX</i>)	Baixa estatura desproporcionada, deformidade de Madelung no pulso, hipertrofia muscular

● Síndromes Genéticas;

- As Principais síndromes genéticas estão descritas na Tabela 3.

Tabela 3: Síndromes Genéticas associadas à Baixa Estatura.

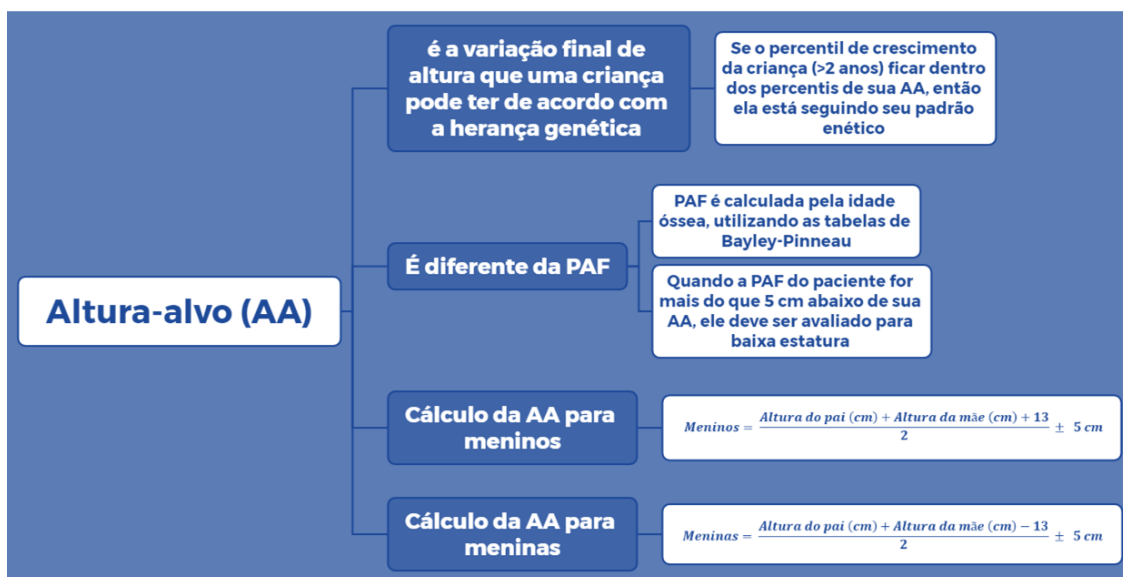
Síndromes Genéticas	Etiologia	Quadro clínico
Síndrome de Turner	Ausência completa ou parcial de um dos cromossomos X (45,X)	Variável Baixa estatura isolada Forma típica: ao nascimento apresenta edema de mãos e pés, e acúmulo de tecido no pescoço; cúbito valgo, baixa implantação de cabelos, IV metacarpo curto

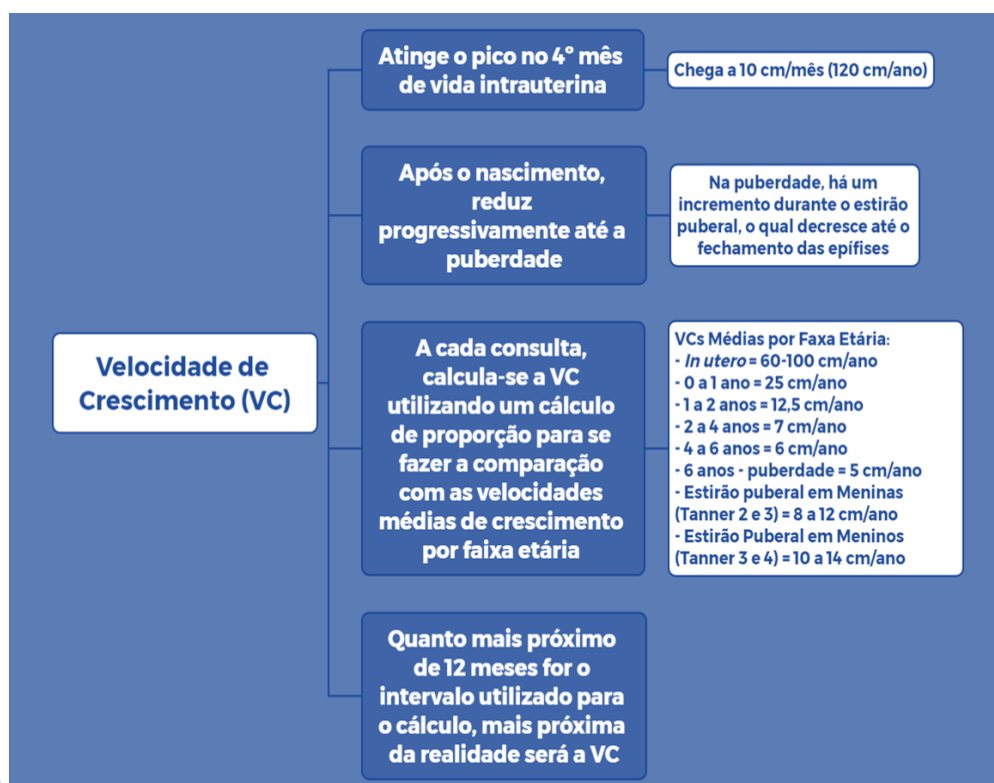
Síndromes Genéticas	Etiologia	Quadro clínico
Síndrome de Noonan	Herança autossômica dominante. Em 50% dos casos, há mutações no gene <i>PTPN11</i> , localizado no cromossomo 12q24.1. Outras mutações também podem estar envolvidas	Face triangular, hipertelorismo ocular, ptose palpebral, baixa implantação de orelhas, cardiopatia, deficiência intelectual leve, alterações torácicas, criptorquidia e displasia linfática
Síndrome de Down	Na maior parte dos casos ocorre a trissomia do cromossomo 21	Prega palpebral oblíqua, epicanto, baixa implantação de orelhas, linha simiesca nas mãos, braquidactilia, hipotonia
Síndrome de Russel Silver	Na maioria dos casos é dita esporádica, mas há relatos de herança autossômica dominante em algumas famílias.	RCIU, hemihipertrofia, perímetro cefálico aumentado em relação ao corpo no nascimento, assimetria de membros, clinodactilia do quinto dedo, desproporção craniofacial, face triangular, dificuldades alimentares e baixo índice de massa corporal
Síndrome de Prader Willi	70% dos casos apresentam uma deleção no cromossomo 15 paterno. 25% têm dissomia uniparental materna; 2% a 5% têm um erro no processo de "imprinting";	Hipotonia, hipogonadismo, hiperfagia, retardo mental, transtornos comportamentais, obesidade grave

AVALIAÇÃO DA BAIXA ESTATURA

Avaliação do desenvolvimento da criança a partir das medidas:

- Estatura;
- Velocidade de Crescimento;
- Altura-alvo familiar;





DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE BAIXA ESTATURA

- **História Clínica;**
 - Avaliação do histórico de saúde da criança e da família;
 - Antecedentes gestacionais e de nascimento;
 - Desenvolvimento Neuropsicomotor;
 - Desenvolvimento Puberal;
 - Antecedentes Patológicos;
- **Exame físico;**
 - Antropometria;
 - Peso;
 - Estatura;
 - Perímetro Cefálico;
 - Relação Segmento Superior e Inferior;
 - Envergadura;
 - Exame da Genitália;
 - Estágio Puberal;
 - Volume Testicular;
 - Tamanho Peniano;
 - Pesquisa de Sinais Dismórficos;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Hemograma completo;
- Urina 1;
- Gasometria;
- Provas de absorção intestinal;
- Cálcio, fósforo, fosfatase alcalina;
- IGF1 e IGFBP3;
- TSH e T4 livre;
- Dosagem de estimulação para o GH;
- Cortisol sérico matinal;
- Testes para avaliação gonadal;
- Cariótipo ;

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- Radiografia de mão e punho para idade óssea
- Radiografia de esqueleto;
 - Indicação: suspeita de displasias ósseas;
- Ressonância Nuclear Magnética da região hipotálamo-hipofisária;

TRATAMENTO

- Depende do diagnóstico etiológico, idade de diagnóstico, estágio puberal e idade óssea;
- Nos casos de Baixa Estatura por Atraso Constitucional de Crescimento e Puberdade, a Conduta é Discutível;
- Nos casos de Deficiência do Hormônio do Crescimento é necessário a Reposição com GH;
 - Doses entre 0,025-0,035 mg/kg/dia ou 0,075-0,10 UI/kg/dia;
 - Administração por Via Subcutânea;
 - À Noite e 6-7 vezes/semana;
 - Ajustada conforme:
 - Peso Corporal;
 - Velocidade de Crescimento(VC);
 - suspender medicação se VC < 2cm/ano ou idade óssea > 16 anos em meninos ou >14 anos em meninas;
 - Níveis de IGF-1;
 - Avaliar a eficácia, segurança e adesão ao tratamento;
 - Acompanhar possíveis efeitos colaterais;

- por meio da Função Tireoidiana e Glicemia;
- Além da Deficiência de GH, outras situações que indicam Uso de Somatropina são:
 - Síndrome de Turner;
 - Insuficiência Renal Crônica;
 - Síndrome de Prader-Willi;
 - PIG
 - Baixa Estatura Idiopática;
- Na Baixa Estatura por Doenças Crônicas, o paciente deve ser encaminhado ao especialista da área,;
 - mantendo acompanhamento conjunto com o endocrinologista pediátrico;
- Na BE ocasionada por doenças hormonais outras, o tratamento deve ser direcionado para tal condição;
- Na situação de BE por presença de tumores cerebrais o neurocirurgião deve orientar a Conduta Cirúrgica em conjunto com o oncologista;
 - a evolução pós cirurgia leva, em geral, ao quadro de pan hipopituitarismo em que a reposição hormonal dos hormônios deficientes deve ser feita;

RESTRIÇÃO DO CRESCIMENTO INTRAUTERINO /PEQUENO PARA IDADE GESTACIONAL (PIG);

- Definição: Criança com peso e/ou comprimento ao nascimento menor que 2 desvios-padrão (DP) da média para a sua idade gestacional;
- **Etiologia:**
 - Condições Embrionárias/fetais;
 - Infecções Congênitas;
 - Cromossomopatias;
 - Anomalias Congênitas;
 - Condições Maternas;
 - Desnutrição;
 - Drogas;
 - Toxemia;
 - Gestação Múltiplas;
 - Hipertensão Arterial Sistêmica;
 - Quadros “Benignos”;
 - maior parte dos casos (~85%) atinge seu alvo estatural até os 2 anos de idade;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, C. A. D. **Endocrinologia pediátrica**. São Paulo: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520458020. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520458020/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

BACKELJAUW, Philippe et al. Impacto da baixa estatura na qualidade de vida: uma revisão sistemática da literatura. **Pesquisa sobre hormônio do crescimento e IGF**, v. 101392, 2021.

DURVAL, D. **Endocrinologia pediátrica nuvarte setian: da fisiologia à clínica**. 1ª edição. São Paulo, SP: Sarvier Editora, 2023.

Documento Científico: Hormônio de Crescimento Recombinante Humano: O que saber antes de prescrever | SPSP. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/documento-cientifico-hormonio-de-crescimentorecombinante-humano-o-que-saber-antes-de-prescrever/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

Documento Científico: Baixa Estatura Idiopática | SPSP. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/documento-cientifico-baixa-estatura-idiopatica/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

Documento Científico: Uso abusivo do GH e grupos de risco | SPSP. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/documento-cientifico-uso-abusivo-do-gh-e-grupos-de-risco/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

Documento Científico: O direito dos cidadãos ao tratamento com somatropina / Hormônio de Crescimento Humano Recombinante | SPSP. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/documento-cientifico-o-direito-dos-cidadaos-ao-tratamento-com-somatropina-hormonio-de-crescimento-humano-recombinante-rhgh/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

Documento Científico: Tratamento com hormônio de crescimento na criança nascida pequena para idade gestacional | SPSP. Disponível em: <https://www.spsp.org.br/documento-cientifico-tratamento-com-hormonio-de-crescimento-na-crianca-nascida-pequena-para-idade-gestacional/>. Acesso em: 5 jun. 2024.

LONGUI, Carlos A. **Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentada na forma de casos clínicos**. São Paulo: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555761474. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9786555761474/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

MADEIRA, I. R.; CORDEIRO, M. M. **Endocrinologia pediátrica 2a ed.**. São Paulo: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788520459492/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

PASSONE, Caroline de Gouveia Buff et al. Growth hormone treatment in Prader-Willi syndrome patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ Paediatrics Open**, v. 4, n. 1, 2020.

PCDT_2018_Completo.pdf — Ministério da Saúde. Disponível em: https://www.gov.br/saude/ptbr/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_2018_completo.pdf/view. Acesso em: 5 jun. 2024.

PCDT_DeficienciadoHormoniodeCresciment o_2018.pdf — **Ministério da Saúde.**
Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2018/pcdt_deficienciadohormoniodecrescimento_2018.pdf/view>. Acesso em: 5 jun. 2024.

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename). Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/ptbr/composicao/sectics/rename>>. Acesso em: 5 jun. 2024

CAPÍTULO XIV

CRESCIMENTO - ALTA ESTATURA

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-14

Mario Helder de Sousa Filho

Gabriel Medeiros Lopes

Professora responsável: Bárbara Pinto Barbosa Cruz

DEFINIÇÃO

A alta estatura é definida como:

- Medida acima de 2 desvios-padrão (DP) para a idade e sexo em um grupo populacional;
- Criança for alta em comparação com a altura dos pais (> 2 DP);
- Apresentar aceleração do crescimento definida como uma mudança positiva do Z-escore >1 DP de altura antes da puberdade;

ETIOLOGIA

A alta estatura costuma ter origem constitucional, mas pode ser causada por quadro:

- Idiopático;
- Síndrômico;
- Endócrinometabólico;

As causas mais comuns são:

- **Alta Estatura Idiopática:**
 - grande maioria dos pacientes atendidos;
 - considerada Diagnóstico de Exclusão;
 - necessário afastar outras causas de alta estatura;
 - Classificada como:
 - Familiar ou Genética;
 - Causa mais comum;
 - Alta Estatura pode estar presente desde o nascimento;
 - Estatura se encontra dentro do Canal de Crescimento esperado para a Estatura-alvo;
 - Idade Óssea compatível com a idade cronológica;

- Níveis de GH e IGF-1 encontram-se no limite superior da normalidade;
- Não há características dismórficas ou indícios de doenças endocrinológicas;
- Não Familiar;
 - Dissociação entre a Altura da Criança em comparação a dos pais: a criança apresenta alta estatura, porém seus pais tem estatura mediana;
 - A causa da alta estatura dessas crianças não pode ser explicada;
 - Acredita-se que estas crianças apresentam alguma condição genética ainda não identificada que justifique sua altura;
- Aceleração Constitucional do Crescimento;
 - Pacientes nascem com Comprimento Adequado, porém ocorre aceleração do crescimento nos primeiros anos de vida;
 - Ultrapassando o Alvo Familiar;
 - Idade Óssea Avançada;
 - Pode estar associada à Obesidade;
 - Geralmente há um Componente Genético de Puberdade Precoce;
 - A Altura Final tende a ser Normal;
- **Alta Estatura Sindrômica;**
 - As Principais Causas de Alta Estatura Sindrômica estão na Tabela 1.

Tabela 1: Causas de Alta Estatura Sindrômica.

Doença	Mecanismo fisiopatológico	Possíveis achados*
Síndrome de Beckwith Wiedemann	Alterações genéticas e epigenéticas que causam anormalidades na expressão gênica na região cromossômica 11p15 com aumento da expressão de IGF-2	Onfalocele ou hérnia umbilical, macrossomia, macroglossia, hipoglicemia hiperinsulinêmica, hemi hipertrofia, organomegalia, malformação do pavilhão auricular

Doença	Mecanismo fisiopatológico	Possíveis achados*
Síndrome de Marfan	Autossômica dominante. 90% dos casos são identificadas mutações do gene FBN1 no cromossomo 15	Disfunções generalizadas do tecido conjuntivo com alterações esqueléticas, cardiovasculares e oculares como: pectus excavatum ou carinatum, cifose ou escoliose, estrias, aracnodactilia, hiperelasticidade, luxação do cristalino, miopia, descolamento de retina, dilatação de aorta, aneurismas, regurgitação aórtica e prolapso de válvula *Critérios de Ghent revisados
Síndrome de Klinefelter	Aneuploidia 47XXY	Volume testicular pequeno, hipogonadismo hipergonadotrófico, ginecomastia, dificuldades de aprendizado. Alta estatura desproporcionada com redução da relação SS/SI.
Síndrome de Sotos	90% das ocorrências causadas por mutações do gene NSD1, um gene repressor do crescimento	Crescimento excessivo desde o período intraútero. Macrocefalia, dolicocefalia, fronte proeminente, hipertelorismo, palato ogival, deficiência intelectual
Homocistinúria clássica	Autossômica recessiva. Mutação do gene CBS, responsável pelo metabolismo do aminoácido metionina	Clínica semelhante a Síndrome de Marfan, associado a dificuldade de aprendizado, tendência a eventos tromboembólicos e distúrbios psiquiátricos

- **Alta Estatura de Causas Endocrinometabólicas:**

- As Principais Causas de Alta Estatura Endocrinometabólica estão na Tabela 2.

Tabela 2: Causas de Alta Estatura Endocrinometabólica

Doença	Mecanismo fisiopatológico	Possíveis achados*
Excesso de hormônio do crescimento	Hipersecreção de GH devido a adenoma hipofisário secretor de GH ou tumores ectópicos secretores de GHRH.	Antes do fechamento das placas de crescimento = Gigantismo: aumento da velocidade de crescimento e alta estatura. Após o fechamento das placas de crescimento = Acromegalia: mãos e pés grandes, face grosseira, crescimento excessivo da mandíbula, nariz e queixo. Pode ocorrer sinais de hipertensão intracraniana, puberdade atrasada e galactorreia.
Hipogonadismo	Deficiência central ou periférica de hormônios sexuais, retardando o fechamento epifisário.	Alta estatura final, proporções eunucóides, atraso puberal.

Doença	Mecanismo fisiopatológico	Possíveis achados*
Puberdade precoce e hiperplasia adrenal congênita	Ativação precoce do eixo gonadotrófico gonadal (puberdade precoce central / dependente de gonadotrofinas) ou de produção periférica pela adrenal ao gônadas (puberdade precoce periférica / independente de gonadotrofinas)	Aceleração do crescimento inicial, avanço da idade óssea, baixa estatura final.
Deficiência de aromatase	Autossômica recessiva. Mutação no gene CYP19A1, prejudicando a conversão de andrógenos em estrógenos.	Alta estatura final, proporções eunucóides, sobrepeso, dislipidemia, resistência à insulina, geno valgo (meninos), amenorreia primária (meninas). Pode ocorrer: virilização de fetos femininos com graus variáveis de ambiguidade genital
Hipertireoidismo	Doença de Graves ou tireoidite autoimune, Síndrome de McCune Albright. Níveis elevados de T4 e T3 que aumentam a velocidade de crescimento via IGF-1.	Perda de peso, taquicardia, acometimento ocular
Deficiência familiar de glicocorticóides	Autossômica recessiva, caracterizada por ausência de resposta adrenal aos hormônios adrenocorticotrópico (ACTH) Mutação no gene MC2R.	Hiperpigmentação, sintomas de insuficiência glicocorticoide (hipoglicemia, fraqueza, vômitos, dor abdominal, perda de peso e instabilidade hemodinâmica em situações de estresse.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

A avaliação clínica da alta estatura deve incluir:

- Coleta da história clínica do paciente, incluindo:
 - Alturas dos pais e irmãos;
 - pesquisa de alta estatura constitucional;
 - Hábitos alimentares e de sono;
 - Cronologia do crescimento;
 - História gestacional;
 - possibilidade de Diabetes Gestacional;
 - Histórico escolar;
 - Sinais neurológicos;

- Adenoma secretor de GH pode causar hemianopsia bitemporal;
- Exame Físico Completo;
 - Pesquisa da Velocidade de Crescimento (VC);
 - deve ser utilizado o gráfico apropriado para o grupo populacional do paciente;
 - o acompanhamento deve ser realizado por pelo menos 6 meses para estimar a velocidade de crescimento em 12 meses;
 - Pesquisa da velocidade de ganho ponderal: para determinar se a criança está dentro do ganho de peso esperado para a idade.
 - Avaliar, principalmente, a Envergadura para pesquisa de proporções eunucóides e a razão de segmento superior e inferior;
 - Investigar possíveis achados semiológicos sugestivos como:
 - Avaliação da Presença de Dismorfismo;
 - Associação com possíveis síndromes;
 - Presença de Tremores e/ou Taquicardia;
 - sugestivos de Hipertireoidismo;
 - Presença de Descolamento da retina ou sopros cardíacos;
 - Sugestivo de Síndrome de Marfan;
 - Presença Anormalidades esqueléticas;
 - sugestivas de homocistinúria e deficiência de aromatase;
 - Sinais de Excesso Androgênico;
 - Sugestivos de Puberdade Precoce e HAC;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

De acordo com o quadro clínico do paciente e sua história podem ser solicitadas avaliações conforme mencionadas na Tabela 3.

Tabela 3: Exames Complementares para Investigação dos Quadros de Alta Estatura.

Exame complementar	Patologia a ser investigada
Insulina, glicemia	Síndrome de Beckwith Wiedemann
T3, T4 e TSH	Hipertireoidismo
GH, IGF-1 e IGFBP-3, teste de supressão do GH, prolactina	Hipersecreção de GH
ACTH, cortisol	Deficiência familiar de glicocorticoides
LH, FSH, testosterona e estradiol	Atraso ou precocidade puberal
Homocisteína sérica	Homocistinúria
Cariótipo	Aneuploidias diversas
Testes genéticos e moleculares	Obesidade sindrômica

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- **Radiografia de punho;**
 - Calcular a previsão de estatura final;
 - Não tem caráter diagnóstico;
- **Ressonância Magnética de Crânio e Sela Túrcica;**
 - Indicação: suspeita clínica de tumores;
- **Ultrassonografia Abdominal;**
 - Pesquisa de Malformações;
- **Ecocardiograma;**
 - Pesquisa de Defeitos Cardíacos;

TRATAMENTO

- O tratamento da alta estatura será determinado pelo fenômeno causador da condição. Algumas das possibilidades para causas selecionadas são mencionadas na Tabela 4.

Tabela 4: Tratamento para Alta Estatura conforme possíveis diagnósticos.

Patologia	Tratamento
Adenoma secretor de GH	Ressecção cirúrgica; análogos da somatostatina (octreotida); agonistas dopaminérgicos (bromocriptina); antagonistas do receptor do GH (pegvisomanto)
Alta estatura constitucional	Cada vez menos utilizado, mas pode ser feito com esteróides sexuais: estrógenos em meninas e sais de testosterona em meninos para fechamentos das epífises
Hipertireoidismo	Antitireoidianos (metimazol)
Hipogonadismo	Esteróides sexuais
Hiperplasia adrenal congênita	Glicocorticóides (hidrocortisona)
Puberdade precoce central	Análogos do GnRH (leuprorrelina)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALVES, Crésio de Aragão D. Endocrinologia Pediátrica. Barueri: Editora Manole, 2019.E-book. ISBN 9788520458020.
2. MADEIRA, Isabel .CORDEIRO, Marilena. Endocrinologia Pediátrica 2a Ed. Barueri: Editora Manole,2019. E-book. ISBN 9788520459492
3. DAMIANI, D. Avaliação do crescimento: o quê o Pediatra precisa saber. [s.l: s.n.]. Disponível em:[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24038c_ManOrient - AvalCrescim o que PediatraPrecisaSaber.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24038c_ManOrient_AvalCrescim_o_que_PediatraPrecisaSaber.pdf)
4. DURVAL, D. Endocrinologia pediátrica nuvarte setian: da fisiologia à clinica. 1ª edição. São Paulo, SP: Sarvier Editora, 2023.

CAPÍTULO XV

PUBERDADE PRECOCE

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-15

Camilla Lima de Mendonça
Veida Mororó Nascimento

Professora responsável: Luana Pontes Vansconcelos Lima

DEFINIÇÃO

Desenvolvimento de características sexuais secundárias antes dos 8 anos de idade em meninas e antes dos 9 anos de idade em meninos.

É possível classificar a puberdade precoce em:

- Puberdade precoce central (PPC) ou GnRH dependente;
- Puberdade precoce periférica ou GnRH independente (PPGI);
- Puberdade precoce combinada ou mista;
- Formas variantes da normalidade;

ETIOLOGIA

Puberdade precoce central (PPC), ou GnRH dependente:

- Ocorre devido a ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal;
 - Mimetizando a puberdade fisiológica, porém em idade mais precoce;
 - Eventos iniciais: desenvolvimento do broto mamário (telarca) nas meninas com aumento da velocidade de crescimento, já nos meninos, corresponde ao aumento do volume testicular (acima de 4 mL);
- Causa mais frequente de puberdade precoce;
 - Prevalência maior em meninas (4:1);
- Sempre isossexual;
 - ou seja, o desenvolvimento de características sexuais secundárias é compatível com o gênero do paciente;
- Causa mais frequente: Idiopática;
 - 95% das meninas e 50% dos meninos;
 - Sendo mais comum entre 6 e 8 anos de idade;
- Outras causas podem ser:
 - Mutações genéticas;

- Ativação dos genes KISS1R e KISS1 e perda de função através de mutações inativadoras do gene MKRN3;
- Hamartoma Hipotalâmico;
 - Causa orgânica mais comum em ambos os sexos)
- Outros acometimentos do SNC;
 - Tumores, hidrocefalia e infecções do SNC;

ATENÇÃO! Quanto menor a idade, maior a probabilidade de a doença possuir causa orgânica.

Puberdade Precoce Periférica (PPGI) ou GnRH independente;

- Causada por secreção extra-hipofisária de gonadotrofinas ou de esteroides sexuais independentes do estímulo gonadotrófico hipofisário;
- O desenvolvimento de caracteres sexuais secundário pode ser compatível com o gênero da criança (isossexual) ou não (heterossexual ou contrassexual).
- As principais causas de Puberdade de GnRH independente estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Principais causas de Puberdade Precoce Periférica (PPGI)

ORIGEM	CAUSA	COMENTÁRIOS
Adrenal	Hiperplasia adrenal congênita	Meninos: isossexual Meninas: heterossexual
	Tumores	Meninos: isossexual Meninas: heterossexual Podem também ser associados à síndrome de Cushing (se produtores de cortisol)
Tireoidiana	Hipotireoidismo primário	Baixa estatura, velocidade de crescimento baixa, atraso da idade óssea
Ovariana	Cistos ovarianos foliculares autônomos	Isossexual, com aumento das mamas, dor abdominal, sangramento vaginal
	Tumores ovarianos das células da granulosa	Isossexual
	Arrenoblastoma	Heterossexual (tumor ovariano virilizante)
	Síndrome de McCune-Albright	Tríade de manchas café com leite, puberdade precoce periférica e displasia fibrosa polióstótica
Testicular	Tumores produtores de gonadotrofina coriônica	Promovem discreto aumento testicular, desproporcional ao aumento do pênis
	Tumores das células de Leydig	São raros na infância

ORIGEM	CAUSA	COMENTÁRIOS
	Testotoxicose esporádica ou familiar	Isossexual Aumento peniano e aumento testicular bilateral
Genética	Mutações nos genes CYP11, HSD3B2, CYP19; nos genes do receptor de glicocorticoide e no gene DAX-1	
Exposição a medicamentos (anticoncepcionais orais, cremes a base de estrogênio, testosterona gel) ou desreguladores endócrinos (ftalatos, DDT, bisfenol A, parabenos)		

Puberdade Precoce Mista (PPM) ou Combinada;

- Ocorre quando pacientes com puberdade precoce periférica (PPP), como em casos de hiperplasia adrenal congênita ou tumores, evoluem para puberdade precoce central;
 - Geralmente inicia entre 10 e 13 anos, quando a idade óssea está mais avançada;
 - A PPM pode surgir após tratamento prolongado de PPP, quando a interrupção da retroalimentação negativa dos esteroides sexuais ativa o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, ou por up-regulation, onde níveis elevados de esteroides sexuais estimulam precocemente esse eixo;

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Na história clínica, avaliar

- Idade do início e a velocidade da evolução dos caracteres sexuais secundários;
- Uso de medicamentos esteroides;
- Doenças neurológicas, infecções de SNC, TCE;
- Dados gestacionais;
- História familiar de puberdade precoce e idade da menarca materna;

No Exame Físico avaliar:

- Medidas antropométricas, registrar velocidade de crescimento;
- Estadiamento puberal segundo os critérios de Marshall e Tanner (Tabela 2);
- Outros aspectos físicos, como acne, pelos, odor axilar, desenvolvimento muscular, presença de massas abdominais e pélvicas, devem ser avaliados;

Tabela 2: Critérios de Marshall e Tanner.



DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os valores de corte do LH (hormônio luteinizante) podem indicar puberdade precoce central a depender dos valores e do método laboratorial utilizado, conforme indicado:

- Imunoflorimétrico (IFMA): LH basal $>0,6$ UI/L;
- Imunoquimioluminescência (ICMA): LH basal $> 0,3$ UI/L;

Em alguns casos, os valores de LH podem estar baixos (níveis pré púberes) e não corresponderem aos achados clínicos do paciente. Nesse caso, pode ser solicitado o teste de estímulo com GnRH, através dos seguintes métodos:

- Dosagem de LH, FSH, estradiol (meninas) ou testosterona (meninos) após administração endovenosa de 100 mcg de GnRH nos tempos 0', 30', 60';
- Dosagem de LH entre 1 e 2 horas após a aplicação de análogo de GnRH 3,75 mg, intramuscular;
 - Valores de LH > 5 UI/L (IMFA ou ICMA) após administração de GnRH ou LH > 8 UI/L (ICMA) e 10 UI/L (IFMA) após análogo de GnRH 3,75mg;

- Testosterona é excelente marcador para puberdade precoce nos meninos
- Estradiol não é um bom marcador para puberdade precoce nas meninas

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- Radiografia para avaliação da idade óssea;
 - Mandatória para o diagnóstico, o seguimento, a eficácia terapêutica e a predição de estatura final;
 - Na puberdade precoce, a idade óssea estará avançada em relação à cronológica;
- Ultrassonografia abdominal e pélvica para meninas

- Ressonância nuclear magnética de sela túrcica e encéfalo para avaliação anatômica do SNC nos casos de PPC, principalmente nos meninos;

ATENÇÃO: Investigar tumor do SNC em meninas com menos de 6 anos!

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Telarca precoce;

- a. Desenvolvimento mamário antes dos 8 anos de idade em meninas, sem outros sinais de puberdade;
- b. geralmente é benigno, pode ser transitório e não está associado a aceleração significativa do crescimento ou da maturação óssea;

Adrenarca precoce;

- a. Aparecimento de pelos pubianos ou axilares, odor corporal ou acne antes dos 8 anos em meninas e 9 anos em meninos, devido ao aumento precoce da produção de andrógenos pela adrenal;
- b. Em geral é variante benigna do desenvolvimento, sem ativação do eixo HPG;

TRATAMENTO

- Associado a idade e a rapidez da progressão dos sintomas.
- Tratamento de escolha para PPC: análogos do GnRH (triptorelina, leuprorrelina) em apresentação nas formas depot, mensal (3,75mg ou 7,5 mg), trimestral (11,25mg) ou semestral (leuprorrelina 45mg ou triptorelina 22,5 mg);
 - Seguimento clínico do paciente deve ser feito com consultas regulares, monitorando estabilização ou regressão dos caracteres sexuais secundários e velocidade de crescimento;
 - Dosagens hormonais visando aos níveis pré-puberis de LH e estradiol nas meninas e testosterona nos meninos, além dos exames periódicos de imagem (radiografia de mãos e punhos e ultrassonografia pélvica nas meninas);
- Já na puberdade precoce periférica, o tratamento será direcionado ao fator causador da puberdade.;
 - Tratamento cirúrgico fica reservado para neoplasias, adrenais, ovarianas ou testiculares, bem como para tumores produtores de HCG. Radioterapia ou quimioterapia podem ser necessárias;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. *E-book*. p.41. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

ALVES, Crésio de Aragão D. Endocrinologia pediátrica. Barueri: Manole, 2019. *E-book*. p.47.
ISBN 9788520458020. Disponível em:
<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520458020/>. Acesso em: 30 jan.
2025.

CAPÍTULO XVI

ATRASO PUBERAL

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-16

Camilla Lima de Mendonça
Veida Mororó Nascimento

Professora responsável: Luana Pontes Vansconcelos Lima

DEFINIÇÃO

Define-se atraso puberal como a ausência de caracteres sexuais secundários (volume testicular inferior a 4 mL em meninos e nas meninas o não desenvolvimento do broto mamário), entre 2 e 2,5 desvios-padrão mais tardia do que a média de idade para determinada população, considerado após os 14 anos para o sexo masculino e 13 anos para o feminino. A puberdade atrasada pode ocorrer por diversas causas, podendo ser funcional (como atraso constitucional do crescimento e puberdade, práticas de atividades físicas extenuantes, desnutrição) ou patológicas por alteração na secreção das gonadotrofinas ou de sua ação.

ETIOLOGIA

A puberdade atrasada pode ocorrer por diversas causas, podendo ser funcional (como atraso constitucional do crescimento e puberdade, práticas de atividades físicas extenuantes, desnutrição) ou patológicas por alteração na secreção das gonadotrofinas ou de seu mecanismo de ação.

Atraso Constitucional do Crescimento e da Puberdade (ACCP)	~53%
Hipogonadismo Hipogonadotrófico Funcional	19%
Hipogonadismo Hipogonadotrófico	12%
Hipogonadismo Hipergonadotrófico	13%
Hipogonadismo idiopático	3%

- O atraso puberal pode resultar de uma demora na liberação do GnRH, como acontece no **ACCP** e no **hipogonadismo funcional**.
- No **hipogonadismo funcional** pode ser consequente de:
 1. Diversas doenças crônicas (pulmonares, reumáticas, intestinais, renais);
 2. Hipotireoidismo;
 3. Diabetes melito;
 4. Doença celíaca;
 5. Fibrose cística;
 6. Lúpus eritematoso sistêmico;

7. Anemia falciforme;
 8. Distúrbios nutricionais (anorexia nervosa e obesidade mórbida);
 9. Prática excessiva de exercícios físicos.
- **Hipogonadismo Hipogonadotrófico:** lesão permanente hipotalâmica ou hipofisária, ou uma mutação genética;
 - **Hipogonadismo Hipergonadotrófico:** lesão nas gônadas feminina ou masculina, com a não produção dos esteroides sexuais e consequente não desenvolvimento adequado das características sexuais.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- **Abordagem inicial:** afastar doença crônica, pesquisar sintomas sugestivos de outros déficits hormonais e questionar a respeito de tratamentos ou cirurgias prévias;
- **Na anamnese:**
 1. Avaliar os hábitos alimentares e a prática de exercícios;
 2. Ocorrência crônica de doenças ou o uso de medicamentos;
 3. Exposição à radiação ou a substâncias químicas;
 4. Se existe uma história familiar de atraso puberal;
- **Exame Físico:**
 1. Realizar a avaliação antropométrica (altura, peso, envergadura) e comparar com as medidas adequadas àquela faixa etária.
 2. Avaliar o estado nutricional ou a presença de sinais indicativos de doença de algum órgão;
 3. Avaliação do volume testicular em meninos e presença de broto mamário em meninas; descrever os estágios puberais de Tanner em ambos os sexos.

ATENÇÃO

Frequentemente, observa-se uma história familiar positiva de atraso puberal.

Nas meninas, a puberdade atrasada é diagnosticada se um dos seguintes ocorre:

- Nenhum desenvolvimento das mamas até os 12-13 anos;
- > 3 anos decorrem entre o início do crescimento dos seios e a menarca;
- A menstruação não ocorre aos 15 anos (na presença de características sexuais secundárias normais);

Nos meninos, a puberdade atrasada é diagnosticada se um dos seguintes ocorrer:

- Nenhuma hipertrofia dos testículos até os 13-14 anos de idade;
- > 4 anos transcorrem entre o crescimento inicial e completo dos órgãos genitais.

O surgimento de pelos pubianos não está incluído na definição de puberdade tardia porque é um sinal de adrenarca em oposição à puberdade verdadeira.

Crianças sem sinais de progressão puberal por um período prolongado (geralmente superior a um ano), condição conhecida como puberdade protelada ou interrompida, podem ser avaliadas precocemente, mesmo antes do limite de idade definido para puberdade tardia.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais desempenham um papel essencial na investigação desses quadros, permitindo a diferenciação entre um **atraso constitucional da puberdade**, um **hipogonadismo hipogonadotrófico** ou **hipogonadismo hipergonadotrófico**, além de excluir outras condições sistêmicas que possam impactar o desenvolvimento puberal.

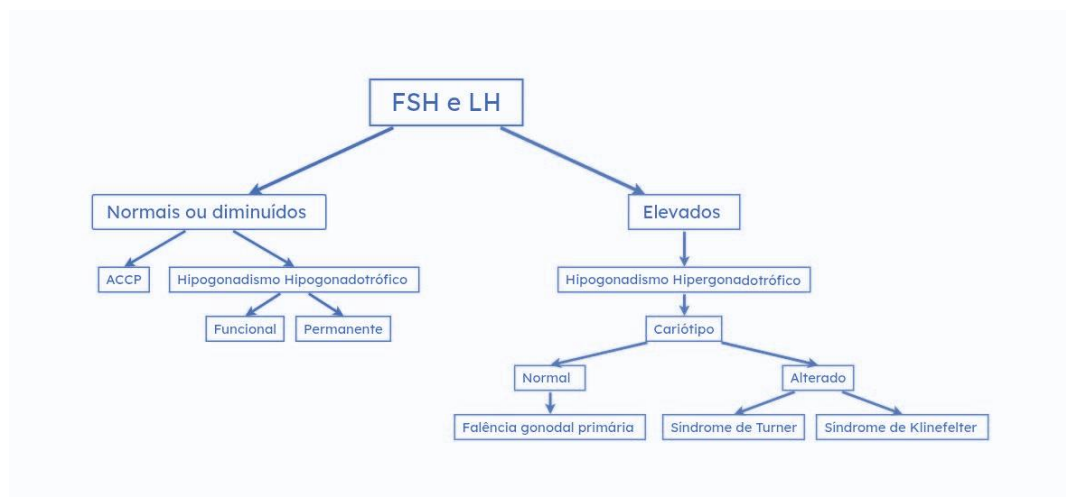
Os exames laboratoriais dependem da suspeita clínica, mas geralmente incluem:

EXAMES HORMONAIS	MOTIVOS
LH (Hormônio Luteinizante) e FSH (Hormônio Folículo-Estimulante)	Avaliam a função do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas.
Estradiol (E2) ou Testosterona Total	Determinam o nível de hormônios sexuais.
Prolactina	Investigação de hiperprolactinemia, que pode inibir a puberdade.
Hormônio do Crescimento (GH) e IGF-1	Avaliam se há deficiência de GH associada.
Cortisol e ACTH	Para descartar insuficiência adrenal.
EXAMES METABÓLICOS E TIREOIDIANOS	MOTIVOS
TSH e T4 Livre	Para detectar hipotireoidismo, que pode atrasar a puberdade.
EXAMES GENÉTICOS (Quando há suspeita de síndromes)	MOTIVOS
Cariótipo	Para diagnosticar síndromes como Turner (45,X) ou Klinefelter (47,XXY).
Testes genéticos específicos	Para suspeitas de mutações no gene KAL1 (Síndrome de Kallmann), entre outras.
TESTE DE ESTÍMULO ENDÓCRINO	MOTIVOS
Teste de estímulo com GnRH	Diferencia hipogonadismo hipogonadotrófico de atraso constitucional.
Teste de estímulo com GH	Para avaliar deficiência de crescimento, se houver suspeita.

ATENÇÃO

Os valores de FSH e LH baixos não diferenciam o ACCP do hipogonadismo hipogonadotrófico de etiologia central.

Devem-se realizar testes de estímulo utilizando agonistas do GnRH; aumento do FSH e do LH, tem-se o diagnóstico de ACCP. Porém, a não resposta do aumento do FSH



DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Os exames de imagem no diagnóstico do atraso puberal são importantes para avaliar a anatomia e possíveis alterações no sistema endócrino, principalmente no eixo hipotálamo-hipófise e nas gônadas, impõe-se:

Exames	Motivos
Radiografia de idade óssea (mão não dominante);	Um atraso na maturação óssea pode sugerir atraso constitucional do crescimento e da puberdade.
Imagem do sistema nervoso central (SNC), preferencialmente Ressonância Magnética (RM);	Avaliar a presença de neoplasia ou ausência do bulbo olfatório, como ocorre na síndrome de Kallmann.
Na menina: Ultrassonografia (USG) pélvica;	Avaliar tamanho e morfologia de útero e ovários.
No menino: Ultrassonografia (USG) testicular;	Para medir o volume testicular e identificar possíveis anomalias estruturais (como criptorquidia, tumores testiculares ou torções testiculares).
Tomografia computadorizada (TC) de ovários;	Se USG pélvica for inconclusiva.
Tomografia Computadorizada (TC) de testículos;	Se USG de bolsa escrotal for inconclusiva.

TRATAMENTO

Tem o objetivo de garantir o desenvolvimento puberal completo, para uma atividade sexual normal, atingir estatura e massa óssea adequadas e, se possível, alcançar a capacidade reprodutiva.

Hipogonadismo funcional	A doença de base deverá ser tratada.
Hipogonadismo consequente de um tumor hipofisário	Tratamento tumoral deve anteceder a indução puberal.

A indução de puberdade deverá ser realizada independentemente da causa do atraso puberal e após os 13 anos na menina e 14 anos no menino.

Se os **meninos** não mostram sinais de desenvolvimento puberal ou amadurecimento ósseo depois dos 11 ou 12 anos até os 13-14 anos de idade, eles podem receber tratamento durante 4 a 6 meses com **enantato de testosterona** em baixas doses ou **cipionato de testosterona** 50 a 100 mg IM 1 vez por mês.

- Doses baixas → induzem a puberdade com algum grau de virilização e não colocam em risco o potencial da altura final.
- Depois desse período de tempo, o tratamento é interrompido e, após várias semanas ou meses, os níveis de testosterona devem ser medidos → um aumento até níveis puberais sugere que a deficiência foi temporária em vez de permanente.
- Se os níveis de testosterona não estão mais altos do que o valor inicial e/ou o desenvolvimento puberal não continuar após a conclusão do tratamento, pode-se administrar um **segundo ciclo de tratamento** em baixas doses → se a puberdade endógena não tiver começado após dois ciclos de tratamento, a probabilidade de deficiência permanente é maior, e deve-se reavaliar nos pacientes outras causas do hipogonadismo.

Para formas permanentes do hipogonadismo, aumenta-se a dose de testosterona ao longo de um período de 18 a 24 meses para doses de reposição para adultos.

Em **meninas**, dependendo da causa, pode-se utilizar a terapia hormonal para induzir a puberdade ou, em alguns casos (p. ex., a síndrome de Turner), pode ser necessária a substituição a longo prazo.

- Administra-se a **reposição de estrogênio** na forma de **comprimidos** ou **adesivos** → aumenta-se a dose ao longo de um período de 18 a 24 meses.

As doses são mais baixas do que aquelas utilizadas em adultos; em geral, preferem-se adesivos transdérmicos a comprimidos.

- As meninas podem ser submetidas à transição para adesivos transdérmicos de estrogênio com progesterona cíclica (frequentemente utilizada nos dias 1 a 10 do mês) ou para preparações contraceptivas orais combinadas de estrogênio-progesterona para tratamento de longo prazo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Crésio de Aragão Dantas. *Endocrinologia pediátrica*. 1. ed. São Paulo: Editora Crésio, 2020

MADEIRA, Isabel Rey; LIBERAL, Edson Ferreira; VASCONCELOS, Marcio Moacyr (Ed.). *Série Pediatria SOPERJ*. 2. ed. Rio de Janeiro: Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro, 2020. Organizado por Adriana Rocha Brito e Anna Tereza Miranda Soares de Mou.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Puberdade atrasada. Em: Sociedade Brasileira de Pediatria. Desenvolvimento. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/desenvolvimento/puberdade-atrasada/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

MSD Manual. Puberdade tardia. Em: MSD Manual. Distúrbios endócrinos em crianças. Disponível em: [https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/pediatria/distúrbios-endócrinos-em-crianças/puberdade-tardia#Tratamento_v39680741_pt](https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/pediatria/disturbios-endocrinos-em-criancas/puberdade-tardia#Tratamento_v39680741_pt).

CAPÍTULO XVII

GINECOMASTIA

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-17

Camilla Lima de Mendonça
Veida Mororó Nascimento

Professora responsável: Luana Pontes Vansconcelos Lima

DEFINIÇÃO

Ginecomastia refere-se ao aumento do tecido mamário no sexo masculino:

- Uni ou bilateral
- Geralmente de origem benigna

ETIOLOGIA

Os estrógenos atuam ligando-se a receptores na mama, provocando seu crescimento. Por sua vez, a testosterona inibe a proliferação de células mamárias epiteliais e suprime a expressão do receptor de estrogênio. O desequilíbrio da relação entre andrógenos e estrógenos pode resultar em ginecomastia.

É considerada fisiológica em recém-nascidos, na adolescência durante a puberdade e na velhice. A ginecomastia puberal pode acometer aproximadamente 60% dos adolescentes, sendo autolimitada em 75-90% dos casos, com regressão espontânea no intervalo de 1-3 anos.

Nas demais faixas etárias, é um evento raro e as causas poderão ser:

Exposição a estrógenos, medicamentos e outros desreguladores endócrinos: Espironolactona, Cimetidina, Hormônio de crescimento (hGH), Antiandrogênicos e análogos de GnRH, Inibidores da 5- α redutase (finasterida e dutasterida) ou Cetoconazol
Neoplasias, como o tumor testicular e o tumor adrenal feminilizante
Doenças sistêmicas como cirrose hepática e insuficiência renal crônica
Causas endócrinas como hipogonadismo primário, hiperprolactinemia, aumento da atividade da aromatase e defeito no receptor androgênico
Traumas

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

No exame físico:

1. Inspeção e palpação mamária cuidadosa (palpação deve ser realizada com os braços do paciente elevados colocando as mãos atrás da nuca)
2. Avaliar a presença de galactorreia e medir o diâmetro mamário, para posterior acompanhamento evolutivo

3. Observar sinais de hipertireoidismo, massas abdominais, grau de desenvolvimento puberal, o volume e a consistência testicular e a ocorrência de massas, além das proporções corporais (altura, envergadura, medida do púbis-plantar).
4. Antropometria: peso, altura, índice de massa corpórea (IMC) (obesidade, desnutrição).

ATENÇÃO: Fazer distinção entre lipomastia e ginecomastia, durante a palpação.
• Lipomastia: tecido mais frouxo à palpação, semelhante ao encontrado na axila e no restante do tórax • Ginecomastia: tecido mais firme, fibroglandular

- Na anamnese:

1. Investigar início e progressão do desenvolvimento mamário, início e progressão puberal, ocorrência de trauma no tórax, hábitos, medicações em uso e doenças...

CLASSIFICAÇÃO:
GRAU I: pequeno aumento mamário sem redundância de pele
GRAU IIA: aumento moderado mamário sem redundância de pele
GRAU IIB: aumento moderado mamário com pequena redundância de pele
GRAU III: aumento mamário com excesso de pele, mimetizando a mama feminina pendente

Galactorreia observada à expressão do mamilo chama a atenção para uso de drogas ou presença de prolactinoma.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A investigação será direcionada a elucidar a causa:

- Dosagens hormonais plasmáticas de testosterona, estradiol, hCG, LH, FSH, prolactina, TSH e T4 livre.
- Avaliação das funções hepática e renal
- Segundo as suspeitas clínicas deve-se estender a investigação com avaliação dos hormônios adrenais.
- Na suspeita de síndrome de Klinefelter deve-se também solicitar cariótipo

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- Ultrassonografia da região mamária se houver dúvidas quanto ao tipo de tecido ou palpação de nódulos.
- Ultrassonografia abdominal para investigar massa tumoral em adrenal ou fígado.
- Ultrassonografia testicular em casos suspeitos de tumor de testículo ou quando se encontrar uma ginecomastia acima de 5 cm.
- A idade óssea deve ser solicitada, principalmente em idade pré-puberal (antes dos 9 anos de idade), pois seu avanço aponta para o aumento da produção de esteroides e doença orgânica.
- Em caso de alteração dos valores de prolactina: ressonância magnética de sela turca, para afastar prolactinoma

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Lipomastia (acúmulo de tecido adiposo subareolar).

TRATAMENTO

Não existem evidências sólidas para recomendar tratamento medicamentoso no caso da ginecomastia puberal, apesar de vários medicamentos já terem sido propostos, visto que na maioria dos casos há resolução espontânea do problema. Nessa perspectiva, as principais medicações estão citadas na tabela 3

Na ginecomastia de causa orgânica ou farmacológica, o tratamento deve ser dirigido à doença de base, por exemplo, reposição de testosterona no caso de hipogonadismo.

Indicações para cirurgia:

- Mamas com tamanho excessivo;
- Mamas pequenas, mas causadoras de graves distúrbios psicológicos;
- Ginecomastia com duração superior a 2 anos, na qual o tecido glandular se tornará fibrótico;
- Falha do tratamento medicamentoso;
- Impossibilidade de suspender o medicamento causal.

Tabela 3:

Medicação	Mecanismo de Ação
Tamoxifeno - 20 mg via oral diariamente por até 3 meses	Modulador seletivo do receptor de estrogênio
Raloxifeno	Modulador seletivo do receptor de estrogênio

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. **Endocrinologia pediátrica** 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. *E-book*. p.52. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

ALVES, Crésio de Aragão D. **Endocrinologia pediátrica**. Barueri: Manole, 2019. *E-book*. p.89. ISBN 9788520458020. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520458020/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

MSD Manual. Ginecomastia. *MSD Manual - Versão Profissional*, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArios/endocrinologia-reprodutiva-masculina-e-dist%C3%BArios-relacionados/ginecomastia>. Acesso em: 30 jan. 2025.

Associação Brasileira de Pediatria. Ginecomastia da adolescência. *Pediatria para Famílias*, 2023. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/especiais/pediatria-para-familias/medicina-do-adolescente/ginecomastia-da-adolescencia/>. Acesso em: 30 jan. 2025.

CAPÍTULO XVIII

TUMORES DO SNC COM REPERCUSSÃO ENDÓCRINA

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-18

Pedro Guilherme Amorim Medeiros Melo

William Ferreira da Silva

Professora responsável: Luana Pontes Vansconcelos Lima

DEFINIÇÃO

- Tumores localizados no SNC que, dependendo de características como localização, tamanho e malignidade, podem modificar a resposta endocrinológica fisiológica;
 - devido à sua importância no controle endócrino do corpo, o acometimento da região hipotálamo-hipofisária figura como uma das áreas com maiores repercussões;

TUMORES BENIGNOS DA HIPÓFISE

- Raros em crianças e adolescentes;
 - Com 2 a 8,5% dos casos diagnosticados antes dos 20 anos;
 - Maior incidência em meninas;
- Classificados em:
 - Funcionantes;
 - Não funcionantes (5-10%);
 - Adenomas não funcionantes têm um crescimento lento, logo apresentam sintomas tardiamente;

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

- Principais manifestações clínicas estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1: Principais Manifestações Clínicas dos Tumores do SNC com repercussão endócrina

Adenoma	Doença	Sinais e sintomas
Adenomas corticotróficos secretores de corticotropina (ACTH)	Doença de Cushing	Ganho de peso rápido e inexplicável, parada ou redução do crescimento linear, estrias, fraqueza muscular generalizada, acne, hirsutismo, osteoporose, hipertensão e intolerância à glicose.

Adenomas somatotróficos secretores de hormônio do crescimento (GH)	Gigantismo	Cefaleia, alterações visuais, artralgia e hipopituitarismo. Comumente podem co-secretar PRL e TSH.
Adenomas não funcionantes	—	Hiperprolactinemia e sintomas compressivos, como cefaleia, acometimento visual, oftalmoplegias, disfunção hipotalâmica e hipofisária. Em macroadenomas pode ocorrer apoplexia hipofisária: início abrupto de dor retro-orbital, alteração do nível de consciência, oftalmoplegia e perda visual.

- Redução da produção hormonal hipofisária
 - Deficiência parcial ou combinada (pan-hipopituitarismo), mais frequentes em pacientes com macroadenomas;

DIAGNÓSTICO

- Vai depender da classificação do Adenoma; conforme mencionado pela Tabela 2.

Tabela 2: Adenomas e seus respectivos diagnósticos.

Adenoma	Diagnóstico
Adenomas corticotróficos secretores de corticotropina (ACTH)	1) Dosagem de cortisol salivar à meia-noite e cortisol livre urinário de 24 horas OU teste de supressão com baixas doses de dexametasona noturna. 2) Dosagem de ACTH. 3) RM; caso não visualizado, realizar cateterismo do seio petroso inferior com estímulo de CRH ou desmopressina.
Adenomas somatotróficos secretores de hormônio do crescimento (GH)	• GH e IGF-1 elevadas para idade. • Confirmar pela ausência de supressão do GH ($< 0,4$ mcg/L) após sobrecarga de glicose 1,75 g/kg de peso em crianças e adolescentes, utilizando 75 g como dose máxima por via oral.
Adenomas não funcionantes	• RM.

- **Diagnóstico laboratorial**
 - Baseado na clínica, investigar se existe secreção simultânea de vários hormônios pelo tumor;
- **Diagnóstico por imagem**
 - Ressonância magnética e avaliação do campo visual deve ser realizada para todos os adenomas;
 - Radiografia e tomografia computadorizada podem ser utilizadas para avaliação de alargamento da sela túrcica e presença de calcificações;

TRATAMENTO

- Tratamento em resumo na Tabela 3.

Tabela 3: Tratamento de Primeira, Segunda e Terceira Linha conforme a classificação do Adenoma.

Adenoma	Tratamento de primeira linha	Tratamento de segunda linha	Tratamento de terceira linha
Adenomas corticotróficos secretores de corticotropina (ACTH)	Ressecção cirúrgica	Repetir a cirurgia, irradiação hipofisária ou adrenalectomia bilateral e terapia medicamentosa: Inibição do ACTH • Cabergolina: 1–3 mg/s • Pasireotida: 600–900 mcg Bloqueio da síntese de cortisol • Cetoconazol: 200–1200 mg/d • Mitotano • Metirapone: 500–4000 mg/d • Etomidato: 0,04–0,05 mg/kg/h Bloqueio do receptor de cortisol • Mifepristone: 300–1200 mg/d	—
Adenomas somatotróficos secretores de hormônio do crescimento (GH)	Ressecção cirúrgica	• Cabergolina: 0,5–2 mg/s • Octreotida LAR: 10–30 mg/m • Lanreotida depot: 60–120 mg/m • Pasireotida LAR: 20–60 mg/m • Pegvisomanto: 10–20 mg/d	Radioterapia associada ou não à nova ressecção
Adenomas não funcionantes	• Macroadenomas: ressecção cirúrgica, que pode ser associada à radioterapia, em pacientes sintomáticos e em casos de tumores grandes. • Microadenomas: seguimento anual para acompanhamento do crescimento do tumor.	—	—

- Recorrência dos adenomas após aparente ressecção completa pode ocorrer em 10 a 25% dos pacientes, usualmente nos primeiros 4 anos.
 - Realizar testes hormonais periódicos e repetir exames de imagem anualmente para acompanhar crescimento após longos períodos de segmento

TUMORES NÃO HIPOFISÁRIOS

- Por definição: acometem a região da sela túrcica, adjacência e outros locais, como regiões supra e infratentoriais;

ETIOLOGIA

- Anormalidade de genes envolvidos na regulação do ciclo celular;
- Irradiação prévia, como em pacientes que trataram outra neoplasia, figura como principal fator ambiental para o desenvolvimento de neoplasias;
- Síndromes genéticas com maior correlação com tumores do SNC (Tabela 4);

Tabela 4: Síndromes Genéticas com maior correlação com tumores do SNC.

Síndrome genética	Neoplasia
Neurofibromatose 1	Gliomas
Neurofibromatose 2	Meningiomas, Schwannomas e Ependimomas
Esclerose tuberosa	Astrocitomas subependimários de células gigantes
Doença de von Hippel-Lindau	Hemangioblastomas
Síndrome de Li-Fraumeni e Turcot	Vários tumores malignos do SNC
Síndrome de Gorlin	Meduloblastoma

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Aumento da Pressão Intracraniana:
 - Cefaleia Matinal;
 - Tontura;
 - Vômitos;
 - Distúrbios de comportamento;
 - Irritabilidade;
 - Depressão;
- Depende da Localização do Tumor;
 - Hemisférios cerebrais:
 - Convulsões, fala arrastada, paralisia e fraqueza de hemiface/hemicorpo, tontura, confusão mental, alteração de personalidade e dormência;
 - Cerebelo:
 - Vômitos, cefaléia, fraqueza, tremor e ataxia;
 - Medula espinal:
 - Dor, fraqueza, alterações na função intestinal/vesical ou distúrbios da marcha;
 - Vias ópticas:
 - perda de visão, proptose ou nistagmo;

Além da Localização do tumor, outro fator que influencia a sintomatologia é:

- Idade do paciente
 - Menores de 3 anos: Perda de marcos do desenvolvimento, irritabilidade e macrocefalia;

- Maiores de 3 anos: Dor de cabeça, ataxia, vômitos, convulsão e déficit neurológico;

Sintomas como cefaleia, vômitos e irritabilidade podem ser confundidos com síndromes gastrointestinais virais, refluxo e intolerância alimentar.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Suspeita de acometimento do eixo hipotálamo-hipofisário:
 - GH, IGF-1, TSH, T3, T4, T4 livre, ACTH, Cortisol, Prolactina, LH, FSH, testosterona(meninos), estradiol e progesterona(meninas);
- Suspeita de diabetes insipidus ou distúrbios hidroeletrolíticos:
 - Eletrólitos séricos e urinários;
- Avaliação de marcadores tumorais no líquido céfalo-raquidiano:
 - alfa-fetoproteína e gonadotrofina coriônica humana beta;
- Biópsia deve ser realizada para determinar o tipo e o grau do tumor, principalmente, se estiver localizado em áreas nobres;

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- Tomografia computadorizada;
- Ressonância magnética nuclear;

CLASSIFICAÇÃO

- Grau do tumor
 - Tumores de baixo grau (I ou II): Crescimento lento e menor capacidade de invasão de tecidos adjacentes.
 - Tumores de alto grau (III ou IV): Crescimento rápido com alta capacidade de invasão.
- Gliomas
 - Astrocitomas
 - 40% dos tumores pediátricos do SNC.
 - Maior incidência entre 5 e 9 anos de idade.
 - Pode ser localizado em qualquer local do cérebro e da medula espinal, mas é mais encontrado no cerebelo.
 - Astrocitomas de baixo grau são os mais comuns em crianças.
 - Gliomas de tronco
 - Gliomas de nervo óptico
 - Ependimomas
 - 10% dos tumores pediátricos de SNC

- Maior incidência entre 0 e 4 anos de idade
- Em crianças 70% dos ependimomas ocorrem no cerebelo, na fossa posterior, e 25% ocorrem na área supratentorial.
- Tumores embrionários
 - Meduloblastoma
 - 15-25% dos tumores pediátricos de SNC
 - Maior incidência entre 3 e 8 anos de idade.
 - O tumor maligno mais comuns em crianças. Principalmente no cerebelo.
 - PNET's: alta malignidade e prognóstico ruim
- Craniofaringioma
 - 5-10% dos tumores pediátricos do SNC
- Tumores da região pineal
 - Germinoma da pineal

TRATAMENTO

- Tipo do tumor, grau de agressividade e idade do paciente devem ser levados em consideração para escolha terapêutica
- Cirurgia
- Radioterapia
 - Evitar radioterapia em crianças menores que 10 anos ou portadoras de neurofibromatose tipo 1
- Quimioterapia
 - Por interferir no crescimento e no desenvolvimento do cérebro de crianças mais novas, a quimioterapia pode ser primeira escolha terapêutica a depender do tipo de tumor.
- Esteroides (controle do edema cerebral) e anticonvulsivantes.

Tipo	Subtipo	Localização	Tratamento
Astrocitoma	Low grade	Qualquer lugar do cérebro ou do cordão espinal, mas preferencialmente no cerebelo	1) Ressecção cirúrgica 2) Radioterapia com margem de 2 cm do tumor (contraindicada em pacientes com neurofibromatose tipo 1) 3) Quimioterapia • Carboplatina e Vincristina
Astrocitoma	High Grade	Qualquer lugar do cérebro ou do cordão espinal, mas preferencialmente no cerebelo	1) Ressecção cirúrgica 2) Radioterapia com margem de 2-4 cm da área de edema definida pela imagem 3) O uso de quimioterapia pré e pós-radioterapia tem pequeno impacto na sobrevida (0-30%) • Temozolamida e lomustina

Tipo	Subtipo	Localização	Tratamento
Gliomas de tronco	—	Ponte	1) Radioterapia 2) Quimioterapia
Gliomas de nervo óptico	—	Nervos ópticos e regiões muito próximas	—
Ependimomas	—	Em crianças, 70% dos ependimomas ocorrem no cerebelo, na fossa posterior, seguidos pela área supratentorial.	1) Ressecção cirúrgica 2) Radioterapia 3) Quimioterapia

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

CHEN, J.; SCHMIDT, R. E.; DAHIYA, S. Pituitary adenoma in pediatric and adolescent populations. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, v. 78, n. 7, p. 626–632, 1 jul. 2019.

GAN, H. W. et al. **National UK guidelines for the management of paediatric craniopharyngioma.** *The Lancet Diabetes and Endocrinology* Elsevier Ltd, , 1 set. 2023.

HOFLAND, J. et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *Journal of Neuroendocrinology*, v. 35, n. 8, 1 ago. 2023.

LAU, C.; TEO, W.-Y.; EDIN, F. **Epidemiology and classification of central nervous system tumors in children.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.uptodate.com>.

LAU, C.; TEO, W.-Y.; EDIN, F. **Overview of the management of central nervous system tumors in children.** [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/6253/printwww.uptodate.com>

LOUIS, D. N. et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro-Oncology*, v. 23, n. 8, p. 1231–1251, 1 ago. 2021.

MELO, A. B. O. DE et al. TUMORES CEREBRAIS PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO DOS DESAFIOS NO DIAGNÓSTICOS E TRATAMENTO. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 3, p. 73–85, 1 mar. 2024.

PERRY, A. et al. **Pediatric Pituitary Adenoma: Case Series, Review of the Literature, and a Skull Base Treatment Paradigm.** *Journal of Neurological Surgery, Part B: Skull Base* Thieme Medical Publishers, Inc., , 1 fev. 2018.

POLLACK, I. F.; AGNIHOTRI, S.; BRONISER, A. **Childhood brain tumors: Current management, biological insights, and future directions.** *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* American Association of Neurological Surgeons, , 1 mar. 2019.

RUDÀ, R. et al. **Ependymoma: Evaluation and Management Updates.** *Current Oncology Reports* Springer, , 1 ago. 2022.

SIEGEL, R. L.; GIAQUINTO, A. N.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2024. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 74, n. 1, p. 12–49, jan. 2024.

UDAKA, Y. T.; PACKER, R. J. **Pediatric Brain Tumors. Neurologic Clinics** W.B. Saunders, , 1 ago. 2018.

VAN SCHAIK, J. et al. **Brain Tumour Group Standard Clinical Practice document**. [s.l.: s.n.].

WALZ, P. C. et al. Pediatric pituitary adenomas. **Child's Nervous System**, v. 35, n. 11, p. 2107–2118, 1 nov. 2019.

WILNE, S. et al. The diagnosis of brain tumours in children: A guideline to assist healthcare professionals in the assessment of children who may have a brain tumour. **Archives of Disease in Childhood**, v. 95, n. 7, p. 534–539, jul. 2010.

CAPÍTULO XIX

DIABETES INSÍPIDO

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-19

Pedro Guilherme Amorim Medeiros Melo

William Ferreira da Silva

Professora responsável: Livia Vasconcelos Martins

DEFINIÇÃO

- O Diabetes Insípido é um distúrbio caracterizado por poliúria e polidipsia associada a uma urina diluída (densidade urinária menor que 1005).
- Esse distúrbio pode ser classificado como:
 - DI Central (mais comum): deficiência na síntese, transporte ou secreção do hormônio antidiurético (ADH).
 - DI Nefrogênico: resistência à ação do ADH nos túbulos renais.
 - DI Gestacional*: aumento da degradação do ADH pelo aumento da expressão das vasopressinas placentárias.

ETIOLOGIA

- O Diabetes Insípido Central (DIC) pode ser causado por inúmeros fatores, como:
 - Idiopático: mais frequente em homens adultos, tem como característica a destruição dos neurônios responsáveis pela secreção do ADH.
 - Hipopituitarismo congênito ou adquirido.
 - Autoimune: caracterizado por anticorpos que atacam as células secretoras do ADH.
 - Genético: representa 1-2% dos casos de Diabetes Insípido Central, pode ser autossômica dominante ou ligada ao X.
 - Mal-formações do sistema nervoso central, Infecções, traumas, tumores e malformações congênitas.
 - Cirurgias da região hipotalâmica-hipofisária: é frequente o desenvolvimento de distúrbios da secreção de ADH.
- O Diabetes Insípido Nefrogênico (DIN) pode ser causado pelos seguintes fatores:
 - Idiopático.
 - Causado principalmente pelo uso crônico de lítio.
 - Hipopotassemia, hipocloremia, alcalose metabólica, aumento da excreção urinária de cloro e potássio, aumento da aldosterona, aumento da renina, pressão arterial normal, retardo do crescimento. Comumente se manifesta a partir dos 6 meses de vida.

- Distúrbios hidroeletrólíticos: hipopotassemia, hipercalcemia e hiperglicemia.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- O Diabetes Insípido se manifesta comumente por:
 - Poliúria:
- Recém-nascidos:: diurese > 6ml/kg/hora (> 150 ml/kg/dia).
- Crianças até 2 anos: diurese 4 ml/kg/hora (>100-110 ml/kg/dia).
- Crianças > 2 anos: diurese 2 ml/kg/hora (>40-50 ml/kg/dia).
 - Polidipsia: ingestão hídrica > 2000 ml/m²/dia
 - Noctúria.
- Recém-nascidos e lactentes:
 - Poliúria, polidipsia, noctúria
 - Inquietude.
 - Parecem estar sempre com fome.
 - Bebem água do banho.
 - Sugam roupas molhadas.
 - Fraldas pesadas.
 - Hipertermia, constipação e déficit de crescimento.
- Crianças mais velhas:
 - Poliúria, polidipsia, noctúria.
 - Enurese e incontinência urinária.
 - Anorexia com perda ponderal e déficit de crescimento.
- A desidratação hipernatrêmica pode dificultar o diagnóstico, já que sinais comuns não se fazem presentes.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Osmolaridade sérica > 300 mOsm/Kg e urinária < 300 mOsm/Kg.
- Avaliar hipercalcemia e hipopotassemia.
- ADH:
 - diminuído no DI Central;
 - aumentado no DI Nefrogênico.
- Pode haver hipernatremia e hiperosmolaridade.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- RM da região hipotalâmico-hipofisária para investigar etiologia no DI Central.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Diurese osmótica (DM, manitol).
- Poliúria dipsogênica.
- Poliúria psicogênica.

TRATAMENTO

- Critérios do MS:
 - poliúria > 40 mL/Kg/dia em adultos;
 - >2000 mL/m²/dia em crianças.
- DIC:
 - Desmopressina;
- DIN:
 - aumentar ingestão hídrica;
 - dieta com baixa tonicidade;
 - Hidroclorotiazida;

REFERÊNCIAS:

Patti G, Napoli F, Fava D, Casalini E, Di Iorgi N, Maghnie M. Approach to the Pediatric Patient: Central Diabetes Insipidus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Apr 19;107(5):1407-1416. doi: 10.1210/clinem/dgab930. PMID: 34993537.

AlShoomi AM, Alkanhal KI, Alsaheel AY. Adipsic Diabetes Insipidus in Children: A Case Report and Practical Guide. *Am J Case Rep.* 2021 Dec 13;22:e934193. doi: 10.12659/AJCR.934193. PMID: 34898594; PMCID: PMC8686629.

Cerbone M, Visser J, Bulwer C, Ederies A, Vallabhaneni K, Ball S, Kamaly-Asl I, Grossman A, Gleeson H, Korbonits M, Nanduri V, Tziaferi V, Jacques T, Spoudeas HA. Management of children and young people with idiopathic pituitary stalk thickening, central diabetes insipidus, or both: a national clinical practice consensus guideline. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021 Sep;5(9):662-676. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00088-2. Epub 2021 Jun 30. Erratum in: *Lancet Child Adolesc Health.* 2022 Dec;6(12):e28. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00205-4. PMID: 34214482.

CAPÍTULO XX

SÍNDROME DA SECREÇÃO INAPROPRIADA DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO (SIADH)

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-20

Pedro Guilherme Amorim Medeiros Melo

William Ferreira da Silva

Professora responsável: Livia Vasconcelos Martins

DEFINIÇÃO

- A Síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH) se caracteriza pela secreção excessiva de ADH pela hipófise, resultando em retenção de líquido no organismo.

ETIOLOGIA

- Causas de SIADH:
 - Neoplasias;
 - Mais Comum: Carcinoma pulmonar de células pequenas;
 - outras: carcinoma de mama, osteossarcoma, neuroblastomas tímico e olfatório, linfoma, leucemia, teratoma de ovário.
 - Doenças do SNC (acidente vascular cerebral, hemorragia, infecção, trauma, tumores cranianos, síndrome de Guillain- Barré, etc.)
 - Cirurgia da região hipotalâmico-hipofisária.
 - Doenças pulmonares.
 - Medicamentos: anticonvulsivantes, antipsicóticos, antidepressivos, antibióticos, AINES, opioides e quimioterápicos.
 - Drogas ilícitas: metilenodioximetanfetamina
 - Cirurgias de grande porte
 - Idiopática.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Manifestações comuns:
 - Fraqueza muscular.
 - Anorexia, náusea e vômitos.
 - Irritabilidade.
 - Confusão.

- Alteração do comportamento.
- Edema cerebral, edema pulmonar e convulsões (casos graves).

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Critérios diagnósticos:
 - Hiponatremia euvolêmica ($\text{Na} < 130 \text{ mEq/L}$).
 - Osmolaridade sérica diminuída ($< 275 \text{ mOsmo/kg}$)
 - Urina inapropriadamente concentrada (osmolaridade urinária aumentada)
 - Sódio urinário aumentado.
 - Ausência de hipopotassemia.
 - Exclusão de hipotireoidismo, hipoadrenalismo ou uso de diuréticos.
- Avaliações adicionais:
 - Glicemia, triglicerídeos, proteínas (descartar pseudo-hiponatremia).
 - Ácido úrico $< 4 \text{ mg/dL}$.
 - Ureia $< 10 \text{ mg/dL}$.
 - T4L, TSH e cortisol matinal.
 - Sumário de urina com densidade urinária aumentada.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- RM ou TC de crânio;
 - Lesões cerebrais;
- Radiografia ou TC de tórax;
 - Doenças pulmonares;
- Radiografia de ossos;
 - Sarcoma de Ewing;
- TC de abdome;
 - Tumores gastrointestinais;

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Síndrome cerebral perdedora de sal.
- Insuficiência adrenal.
- Hipotireoidismo.
- Insuficiência cardíaca.
- Cirrose hepática.
- Polidipsia psicogênica ou dipsogênica.
- Uso de diuréticos.

TRATAMENTO

- Restrição hídrica e correção do fator causal.
- Casos moderados/graves:
 - correção do sódio para >130 mEq/L (máx. 12 mEq/L/dia).
- Convulsão/coma: emergência médica:
 - Correção com NaCl 3%.

REFERÊNCIA:

Warren AM, Grossmann M, Christ-Crain M, Russell N. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management. *Endocr Rev.* 2023 Sep 15;44(5):819-861. doi: 10.1210/edrv/bnad010. PMID: 36974717; PMCID: PMC10502587.

Bardanzellu F, Marcialis MA, Frassetto R, Melis A, Fanos V. Differential diagnosis between syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral/renal salt wasting syndrome in children over 1 year: proposal for a simple algorithm. *Pediatr Nephrol.* 2022 Jul;37(7):1469-1478. doi: 10.1007/s00467-021-05250-1. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34468821; PMCID: PMC9192468.

CAPÍTULO XXI

PROLACTINOMA

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-21

Pedro Guilherme Amorim Medeiros Melo

William Ferreira da Silva

Professora responsável: Luana Pontes Vansconcelos Lima

DEFINIÇÃO

- Os prolactinomas são tumores secretores de prolactina (PRL);
 - tumores mais comuns da glândula pituitária;
 - representando cerca de 50% dos adenomas hipofisários;
 - podendo se manifestar no início da puberdade e afeta, predominantemente, o sexo feminino;
 - quando ocorre em meninos, o acometimento tende a ser mais precoce e as manifestações podem ser mais agressivas;

ETIOLOGIA

- Não é bem estabelecida; mas várias substâncias se relacionam com o surgimento do prolactinoma, como:
 - Fator 2 de Crescimento de Fibroblastos;
 - Fator de Crescimento do Endotélio Vascular Derivado de Glândula Endócrina;
 - Fator de Crescimento Epidérmico;
 - Proteína HMGA-2;

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Sintomas clínicos podem variar conforme:
 - Sexo;
 - Idade de início;
 - Níveis de PRL;
 - Tamanho do tumor;
 - Classificados em:
 - Microprolactinomas: < 10 mm;

- Macroprolactinomas: > 10 mm;
- Nas mulheres, a alta incidência de microprolactinomas resulta em sinais e sintomas predominantemente relacionados a alterações hormonais, como:
 - Atraso na Puberdade;
 - Oligomenorreia;
 - Amenorreia;
 - Galactorreia;
 - Infertilidade;
 - devido à anovulação crônica;
- Nos homens, devido à maior ocorrência de macroadenomas, sintomas compressivos podem estar presentes:
 - Cefaleia;
 - Alterações visuais;
 - Disfunção erétil;
 - Infertilidade;
 - Ginecomastia;
 - Galactorreia;
- Já nas crianças e adolescentes, as manifestações variam dependendo da faixa de idade e do tamanho do tumor:
 - Em crianças impúberes:
 - Atraso no crescimento e na puberdade são mais comuns;
 - Sintomas Compressivos no caso de macroprolactinoma:
 - Galactorreia;
 - Ginecomastia;
 - Altos níveis de PRL causam alterações no eixo gonadotrófico por inibir a secreção pulsátil de GnRH;
 - afetando diretamente a função dos ovários e testículos;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Devido à secreção pulsátil da prolactina e sua função como hormônio do estresse, pelo menos duas medições elevadas em dias diferentes são necessárias para o diagnóstico:
 - Deve-se obter 2-3 amostras separadas por 15-20 minutos para evitar o efeito da secreção pulsátil;
 - Valores de prolactina > 200 ng/mL são sugestivos de prolactinoma;

- O diagnóstico de um prolactinoma deve ser confirmado por exame histopatológico;
 - No entanto, como esses tumores raramente são tratados cirurgicamente, a confirmação geralmente se baseia na resposta à terapia medicamentosa;
 - normalização dos níveis séricos de PRL, associada a uma redução considerável do tamanho do tumor (50-75%) ou à remissão completa, confirma o diagnóstico;

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

- A Ressonância Magnética de Sela Túrcica com Contraste;
 - Exame Padrão Ouro para identificar e classificar o tumor;
 - Hiperprolactinemia em crianças e adolescentes na presença de adenoma pituitário detectado por neuroimagem é consistente com diagnóstico de prolactinoma;
 - Deve ser levado em consideração que qualquer massa comprimindo o pedúnculo pode causar elevação de PRL;

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Gestação e Lactação;
- Hiperprolactinemia secundária ao uso de medicações;
 - Haloperidol, clorpromazina, risperidona, olanzapina, fluoxetina, sertralina, metoclopramida, metildopa, verapamil morfina, codeína;
- Hipotireoidismo primário;
- Insuficiência renal;
- Insuficiência hepática.
- Trauma cranioencefálico;
- Distúrbios Hipotalâmicos;
 - Tumores Hipotalâmicos;
 - Infiltrados Hipotalâmicos;
 - Infiltrados Hipotalâmicos Não Tumoriais;
 - Sarcoidose, tuberculose, histiocitose de células de Langerhans;
- Síndrome da sela vazia;
- Tumores que causam compressão da haste hipofisária;
- Produção Ectópica de prolactina;

- Carcinoma broncogênico
- Hipernefroma;

TRATAMENTO

- O Uso de Agonistas Dopaminérgicos (Tabela 1);
 - 1ª Escolha no tratamento;
 - Objetivo de normalizar os níveis de prolactina, restaurar ou manter a função gonadal adequada e reduzir a massa tumoral;

Tabela 1: Representantes dos Agonistas Dopaminérgicos

Droga	Dose	Principais efeitos adversos
Bromocriptina	2,5–15 mg/dia	Gastrointestinal: náusea e vômitos. Dor abdominal.
Cabergolina	0,5–3,5 mg/semana	Cardiovascular: hipotensão ortostática. Alterações das valvas cardíacas (pergolida e cabergolina: tratamentos por longos períodos e altas doses).
Quinagolida	0,03–0,5 mg/dia	Neurológico: dor de cabeça. Sonolência, tontura ou vertigem. Fadiga ou fraqueza.
Pergolida	50–250 mcg/dia	Psiquiátrico: exacerbação de psicoses. Alterações de humor.

- Após corrigir a hiperprolactinemia e não detectar mais o adenoma pela ressonância magnética, a dose do agonista D2 pode ser reduzida gradualmente, após pelo menos dois anos de tratamento;
 - Persistência após três meses de terapia com a dose máxima e uma redução tumoral inferior a 50% do tamanho original define Resistência ao Tratamento;
 - Para esses pacientes, a Cirurgia deve ser considerada;
 - principalmente para macroadenomas que não respondem ao tratamento medicamentoso ou quando há persistência de sintomas neuro-oftalmológicos;
- Radioterapia;
 - raramente indicada;
 - reservada para situações em que a cirurgia e o tratamento medicamentoso são ineficazes;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHARYA, S. V. et al. Clinical profile and long term follow up of children and adolescents with prolactinomas. **Pituitary**, v. 12, n. 3, p. 186–189, 2009.

CATLI, G. et al. **Hyperprolactinemia in children: Clinical features and long-term results.** **Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism**, dez. 2012.

EREN, E. et al. **Clinical course of hyperprolactinemia in children and adolescents: A review of 21 cases.** **JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, jun. 2011.

FIDELEFF, H. L. et al. **Prolactinoma in children and adolescents. Hormone Research**, 2009.

GUARALDI, F. et al. **Paediatric pituitary adenomas: A decade of change. Hormone Research in Paediatrics** S. Karger AG, , 2014.

HOFFMANN, A. et al. Pediatric prolactinoma: initial presentation, treatment, and long-term prognosis. **European Journal of Pediatrics**, v. 177, n. 1, p. 125–132, 1 jan. 2018.

INDER, W. J.; JANG, C. **Treatment of Prolactinoma. Medicina (Lithuania)** MDPI, , 1 ago. 2022.

CAPÍTULO XXII

HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-22

Luma Albuquerque de Saboia

Professora responsável: Priscila Macêdo Fernandes

DEFINIÇÃO

O hipotireoidismo congênito (HC) pode ser definido como uma condição de inatividade ou disfunção (variável) do eixo hipotalâmico-hipófise-tireoide (HPT) presente ao nascimento. Essa condição resulta em níveis insuficientes de hormônio tireoidiano (HT), os quais são cruciais para o desenvolvimento e funcionamento normais dos tecidos corporais, especialmente o sistema nervoso.

A detecção precoce por meio da triagem neonatal e o tratamento adequado resultam em resultados neurocognitivos geralmente normais na idade adulta, evitando deficiências intelectuais graves. No entanto, a triagem neonatal para hipotireoidismo ainda não está estabelecida em todos os países globalmente, e 70% dos recém-nascidos em todo o mundo não são submetidos a ela.

ETIOLOGIA

As principais causas e fatores etiológicos incluem:

- **Hipotireoidismo Primário Congênito (Disfunção da Glândula Tireoide):** Constitui a maioria dos casos.
 - **Disgenesia Tireoidiana:** É a causa mais comum de HC permanente, resultando do desenvolvimento anormal da glândula tireoide. Isso pode incluir:
 - **Agenesia ou aplasia** (ausência completa da glândula).
 - **Hipoplasia** (desenvolvimento incompleto).
 - **Ectopia** (localização anormal da glândula tireoide funcional, mais comum).

A disgenesia é frequentemente esporádica, mas mutações em genes como **NKX2-1**, **FOXE1**, **PAX8**, **TSHR**, **NKX2-5**, **GLIS3**, **JAG1**, **TBX1**, **NTN1**, **CDCA8** e **TUBB1** podem estar associadas.

- **Disormonogênese:** Refere-se a um defeito intrínseco na síntese do hormônio tireoidiano. Geralmente é herdada de forma autossômica recessiva e é causada por

defeitos em genes envolvidos na transdução de sinal do receptor de TSH ou no transporte e organificação de iodo. Exemplos de genes incluem **SLC5A5 (NIS)**, **SLC26A4 (PDS)**, **TPO**, **TG**, **DUOX2**, **DUOX2A** e **IYD (DEHAL1)**. Mutações em **DUOX2** podem levar a HC transitório ou permanente.

- **Hipotireoidismo Central Congênito (Disfunção Hipofisária ou Hipotalâmica):** É uma causa menos comum, resultando do controle anormal da função tireoidiana pela hipófise ou pelo hipotálamo, levando à secreção ou bioatividade inadequada de TSH.
 - Pode ser isolado ou parte de deficiências hormonais hipofisárias múltiplas.
 - As causas genéticas incluem mutações em fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento hipofisário e hipotalâmico, como **HESX1**, **LHX3**, **LHX4**, **SOX3**, **OTX2**, **PROP1**, **POU1F1**, **IGSF1**, **TBL1X** e **IRS4**.
- **Hipotireoidismo Congênito Transitório:** Em alguns bebês, a disfunção tireoidiana é temporária e se normaliza posteriormente. As causas podem incluir:
 - **Medicações antitireoidianas maternas** (como carbimazol, metimazol, propiltiouracil) que atravessam a placenta.
 - **Anticorpos bloqueadores do receptor de TSH (TRBAbs)** maternos, que atravessam a placenta de mães com doenças autoimunes da tireoide (incluindo doença de Graves).
 - **Deficiência de iodo:**
 - **Excesso de iodo:** A ingestão excessiva de iodo pode levar à redução da síntese de HT (efeito Wolff-Chaikoff), especialmente em bebês prematuros que são mais sensíveis a este efeito.
 - **Imaturidade do eixo HPT:** Observado em bebês prematuros e/ou com baixo peso ao nascer, com níveis mais baixos de T4 e uma "elevação tardia do TSH".
 - **Doença não tireoidiana:** Bebês com doenças agudas, especialmente aqueles na UTI neonatal, podem apresentar hipotiroxinemia transitória (T4 baixo com TSH normal ou baixo).
 - **Hipotireoidismo central neonatal devido à hiperfunção tireoidiana materna:** A supressão do eixo HPT fetal por excesso de HT materno que atravessa a placenta pode causar HC central transitório

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- A maioria dos RN com HC é assintomática. A apresentação dos sintomas é progressiva com a idade e depende do grau de deficiência hormonal. Desse modo, a triagem laboratorial é muito importante para o diagnóstico precoce e para inibir o aparecimento das manifestações clínicas.
- Os sintomas e sinais mais presentes são icterícia prolongada ou recorrente, dificuldade de sucção, hipotermia, hipoatividade, choro rouco e sons graves, bradicardia, fontanelas amplas (principalmente fontanela posterior aberta), mixedema de pálpebras, mãos e bolsa escrotal, língua edemaciada e protusa,

hérnia umbilical ou atraso na queda do funículo umbilical, pele ressecada e fria, déficit estatural.

- Nos primeiros meses outros sinais tornam-se presentes: dificuldade alimentar, ganho de peso insuficiente, congestão nasal, distúrbios respiratórios, letargia e livedo reticular.
- As lesões neurológicas progridem com a idade, causando atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, e pioram a cada semana de atraso do tratamento precoce, o qual deve ser iniciado antes de 15 dias de vida.

A prevalência de malformações congênitas é maior em bebês com HC (10%) em comparação com a população geral (3%), sendo as anomalias cardiovasculares as mais comuns (como estenose pulmonar, defeito do septo atrial e defeito do septo ventricular), mas também características dismórficas, defeitos do tubo neural, displasia do quadril e anomalias renais ou do trato urinário são documentadas.

- No hipotireoidismo central congênito, a suspeita clínica pode surgir na presença de **defeitos da linha média, anormalidades visuais** (cegueira ou nistagmo) ou achados consistentes com **outras deficiências de hormônios hipofisários** (como hipoglicemia, hiperbilirrubinemia conjugada, micropênis e/ou criptorquidia). A presença de múltiplas deficiências hormonais hipofisárias sugere um defeito no desenvolvimento hipotalâmico ou hipofisário.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Triagem Neonatal (Teste do Pezinho)

A triagem neonatal constitui a principal estratégia para a identificação precoce do HC, sendo realizada no Brasil por meio do Programa Nacional de Triagem Neonatal (PNTN).

- **Coleta da Amostra:** O exame consiste na medição dos níveis de TSH (hormônio estimulador da tireoide), obtidos por imunofluorimetria, a partir de uma amostra de sangue seco coletada em papel filtro — procedimento conhecido como “teste do pezinho”.
- **Momento da Coleta:** Em recém-nascidos a termo, sem intercorrências aparentes, o teste deve ser feito entre 48 horas de vida e o quinto dia após o nascimento.
- **Parâmetros de Referência e Interpretação (PNTN):** O valor de corte para TSH na triagem é estabelecido em 10 mUI/L.
 - **TSH < 10 mUI/L:** Resultado considerado dentro da normalidade, não sendo necessária nenhuma investigação adicional.

- **TSH entre 10 e 20 mUI/L:** Resultado considerado limítrofe. Nesses casos, deve-se solicitar uma segunda coleta para repetição do teste. Frequentemente, o segundo resultado retorna normal.
- **TSH > 20 mUI/L:** Indica forte suspeita de hipotireoidismo. A criança deve ser avaliada com urgência, realizando-se exames de sangue venoso para dosagem de TSH e T4 (livre ou total).

Populações com Risco Específico:

- **Recém-nascidos prematuros extremos ou com peso muito baixo ao nascer:** Apresentam risco aumentado para HC, devido à imaturidade do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Nesses casos, a triagem deve ser repetida após um mês de vida ou no momento da alta hospitalar, o que ocorrer primeiro. Outra alternativa é realizar três coletas em diferentes momentos: no 5º, 10º e 30º dias de vida, para uma avaliação mais precisa.

Exames Confirmatórios Séricos

A triagem neonatal não é conclusiva, sendo necessário confirmar o diagnóstico por meio de exames laboratoriais em sangue venoso, com análise de TSH e T4 total ou livre.

- **TSH acima de 10 mUI/L com T4 reduzido (livre ou total):** Configura diagnóstico de HC primário, exigindo início imediato do tratamento.
- **Hipotireoidismo Central:** É caracterizado por T4 baixo com TSH inadequado (normal ou reduzido), e geralmente se associa a outros déficits hormonais da hipófise.

Valores de Referência para o Período Neonatal (entre 4 e 30 dias de vida):

- **TSH:** inferior a 9 mUI/L
- **T4 livre:** entre 0,8 e 2,3 ng/Dl
- **T4 total:** entre 7 e 16 µg/dL
- **Tireoglobulina:** de 2,0 a 35,0 ng/dL

Diagnóstico da Causa (Etiológico)

Para identificar a origem do HC — sendo a forma primária responsável por cerca de 90% dos casos — recomenda-se a realização de exames de imagem:

- Ultrassonografia da região cervical, preferencialmente com Doppler
- Cintilografia da tireoide

Idealmente, inicia-se com a ultrassonografia, complementando com cintilografia nos casos em que o exame ultrassonográfico não for conclusivo. Contudo, a ausência desses exames não deve atrasar o início da terapia. O tratamento deve começar prontamente, e a investigação etiológica pode ser adiada até que a criança atinja três anos de idade.

Além disso, **radiografia simples de joelho** pode ser útil para avaliar a gravidade do hipotireoidismo no período intrauterino, observando a presença ou ausência das epífises ósseas (femoral e tibial). Apesar disso, o uso da radiografia é opcional e não obrigatório segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

TRATAMENTO

- O prognóstico dos casos de HC está diretamente relacionado à idade do início do tratamento, ou seja, o diagnóstico precoce garante um desenvolvimento neuropsicomotor adequado ao RN.
- Recomenda-se a reposição com dose inicial elevada de levotiroxina (10-15mg/kg/dia) administrada uma vez ao dia, pela manhã, iniciando preferencialmente nas duas primeiras semanas de vida do RN.
- Tais doses devem ser reajustadas conforme as variações laboratoriais e devem ser reduzidas em sinais de superdosagem: irritabilidade, perda de sono, rubor, diarreia, taquicardia, sudorese.
- A monitorização do tratamento deve ser mais frequente nos primeiros anos de vida pois o desenvolvimento cerebral é dependente da reposição hormonal
- Em crianças que já apresentem algum grau de distúrbio psicomotor é importante o acompanhamento com fonoaudiólogo, fisioterapeuta e psicopedagogo.

Doses de Levotiroxina recomendadas para crianças e adolescentes

Idade	Dose (ug/kg/dia)
0 a 3 meses	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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

https://www.scielo.br/j/jped/a/9VkBPDY9DPxpwVt_sR6CNTxw/?format=pdf&lang=pt
https://www.scielo.br/j/abem/a/FRr9kZv6HrjFNSq_QRvcNwZg/?format=pdf&lang=pt

Livro endocrinologia pediátrica

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Hipotireoidismo Congênito. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.

ROSE SR, WASSNER AJ, WINTERGERST KA, YAYAH-JONES NH, HOPKIN RJ, CHUANG J, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. Pediatrics. 2023;151(1):e2022060420. doi: 10.1542/peds.2022-060420.

VAN TROTSENBURG P, STOUPA A, LÉGER J, ROHRER T, PETERS C, FUGAZZOLA L, et al. Congenital Hypothyroidism: A 2020–2021 Consensus Guidelines Update—An ENDO-European Reference Network Initiative Endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid*. 2021;31(3):387-419. doi: 10.1089/thy.2020.0333.

CAPÍTULO XXIII

HIPOTIREOIDISMO ADQUIRIDO

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-23

Luma Albuquerque de Saboia

Professora responsável: Priscila Macêdo Fernandes

DEFINIÇÃO

O hipotireoidismo adquirido decorre da síntese ou da produção deficiente de HT.

É uma condição rara antes dos 4 anos em crianças e sua frequência aumenta entre 10 e 11 anos e sua forma mais comum é a tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto)

ETIOLOGIA

- A forma mais comum do hipotireoidismo adquirido é a tireoidite de hashimoto (TH)
- A Tireoidite de Hashimoto tem como fator de risco a susceptibilidade genética associada a fatores ambientais de gatilho, como infecções ou medicamentos. Diversos genes já foram identificados, entre eles o CTLA4 e o PTPN22, os quais provocam uma cascata de eventos que desregulam a imunidade.
- Outras causas de hipotireoidismo adquirido incluem: tratamento de hipertireoidismo (cirurgia tireoidiana ou iodoterapia), exérese da glândula ectópica, e causas mais raras, como hemocromatose, utilização de medicamentos (amiodarona, lítico, iodo ou fármacos anti tireoidianos), doença infiltrativa ou infecciosa

Raramente, o hipotireoidismo pode ser uma consequência de **resistência aos hormônios tireoidianos** nos órgãos-alvo, devido a mutações genéticas.

O hipotireoidismo periférico também pode ser consequência de **consumo de hormônio tireoidiano em hemangioma infantil massivo**.

Tireoidite de Hashimoto (tópico especial)

- Tireoidite de Hashimoto ou Tireoidite linfocitária crônica é tireodopatia mais comum entre crianças e adolescentes, prevalece em meninas e se caracteriza pelo nível elevado de anticorpos antitireoidianos com graus variados de função tireoidiana.
- Fatores genéticos, como alelos DR3, HLA DR4 E HLA DR5, e fatores ambientais, como tabagismo, alta ingestão de iodo, uso de amiodarona e lítio promovem o **aparecimento dessa patologia**.
- Sua clínica varia desde quadros assintomáticos, hipotireoidismo subclínico até hipotireoidismo franco. A glândula pode se mostrar aumentada (bócio), normal ou reduzida e, na maioria dos casos, o bócio se apresenta como a queixa inicial do paciente.

- A doença também pode ser diagnosticada acidentalmente durante exames de triagem em crianças com defeito no crescimento ou defeitos genéticos, como síndrome de down, síndrome de turner, diabetes mellitus tipo 1 e doença celíaca.
- A história da doença segue a sequência(quadrado): tireoidite tóxica, cujos exames podem indicar um hipertireoidismo, isso ocorre pela destruição dos folículos na glândula tireoide, esse estado é autolimitado e transitório > bócio eutireoideo, nesse estado, os níveis de tsh estão aumentados, levando ao aumento da glândula > hipotireoidismo franco, com t3 e t4 livres baixo e altas dosagens de anticorpos antitireoidianos principalmente anticorpo anti-tireoperoxidase (mais importante e sendo positivo em 90%)
- O anticorpo anti-tireoglobulina também pode estar presente, porém ele é encontrado em até 10% da população não acometida.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Os sinais e sintomas do hipotireoidismo incluem retardo do crescimento com comprometimento estatural(A função tireoidiana normal é **necessária para o desenvolvimento neurocognitivo, bem como para o crescimento e desenvolvimento geral**). **A falha no crescimento linear e o atraso concomitante na idade óssea são os sinais clínicos mais comuns do hipotireoidismo adquirido não tratado.**
- outros sintomas incluem: letargia, piora no rendimento escolar, sonolência, ganho ponderal e constipação, aumento da prolactina e galactorreia, atraso puberal ou pseudopuberdade precoce(manifesta-se com aumento testicular em meninos e aumento de mama em meninas mas se diferencia de outras causas de de puberdade pelo atraso na idade óssea e pela velocidade de crescimento reduzida)
- No exame físico pode-se observar bradicardia, hipotermia, pele seca, retenção hídrica, reflexos lentificados e bócio firme, indolor, de aumento lento e superfície irregular

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Na suspeita de hipotireoidismo o primeiro exame a ser solicitado é o TSH seguido da medida do T4 livre, sendo significativo da doença valores altos de TSH e baixos de t4.
- Na Tireoidite de hashimoto os dados laboratoriais variam bastante com o decorrer da doença, muitas crianças se mantêm eutireoideas por anos e só então exibem quadro de hipotireoidismo, nesse caso é importante dosar os anticorpos, o anticorpo anti-tpo é o marcador mais utilizado por ser positivo em 90% dos casos ao passo que a antitireoglobulina está presente em 20-50% dos casos

Hipotireoidismo subclínico: (tópico especial)

Essa denominação se aplica aos pacientes com níveis de t3 e t4 normais e de TSH levemente elevados(entre 5-10), esta forma de hipotireoidismo é considerada um fator de risco para uma evolução a hipotireoidismo franco.

É importante que esta definição seja estabelecida na ausência de doença hipotalâmica ou hipofisária e de doença não tireoidiana.

Não há dados que demonstrem **consequências negativas a curto ou longo prazo associadas ao HS não tratado na população pediátrica, incluindo nenhum efeito adverso no crescimento linear e nenhum aumento no risco cardiovascular, distúrbios comportamentais ou problemas de cognição**. Observou-se, inclusive, que a normalização dos valores de TSH na faixa do HS (TSH entre 5.5 e 10 mIU/L) pode ocorrer com a perda de peso em pacientes pediátricos obesos, sugerindo que as alterações no eixo tireoidiano podem ser uma consequência da obesidade, e não uma causa da alteração do tsh.

TRATAMENTO

- O tratamento de escolha consiste na administração de dose única diária de levotiroxina sódica (LT4), preferencialmente em jejum, a dose inicial dependerá da idade e do peso do paciente, conforme a tabela:

Idade	Dose de LT4 (ug/kg/dia)
0 a 3 meses	10 a 15
3 a 6 meses	8 a 10
6 a 12 meses	6 a 8
1 a 3 anos	4 a 6
3 a 10 anos	3 a 4
10 a 15 anos	2 a 4
> 15 anos	2 a 3
Adultos	1,6

O acompanhamento é fundamental para o ajuste de dose, devendo ser feito inicialmente após 6 semanas avaliando TSH e T4 livre sérico, ao atingir o controle clínico as avaliações podem ser feitas de forma mais espaçadas, porém devem permanecer de forma vitalícia.

O crescimento linear e o desenvolvimento devem ser acompanhados de perto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid*. 2014;24(12):1671-750.

Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, de Andrada NC, Bravo PP, Orlandi AM, Graf H, on behalf of the Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2013;57(4):265-99

Setian N. Hypothyroidism in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(5 Suppl):S209-216

CAPÍTULO XXIV

HIPERTIREOIDISMO

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-24

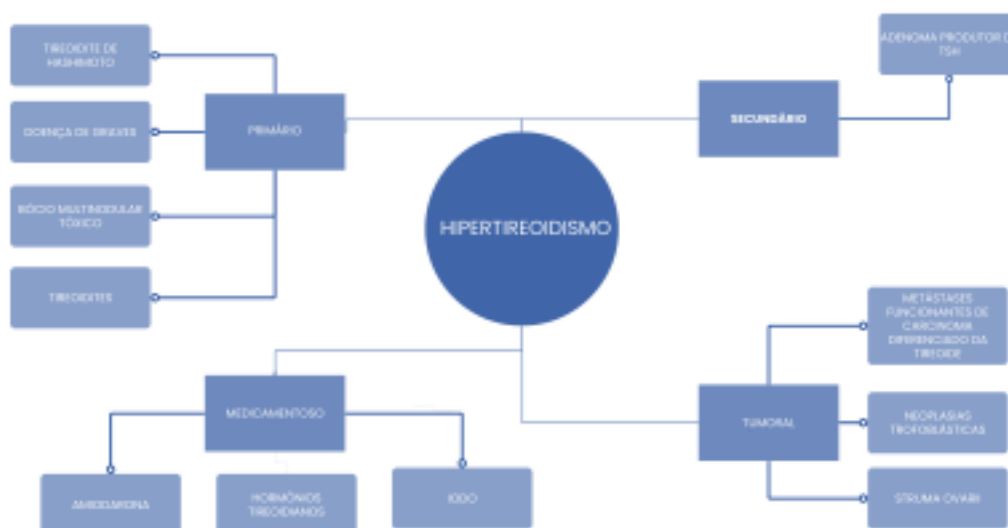
Ana Natalice Bezerra da Silva

Professora responsável: Priscila Macêdo Fernandes

DEFINIÇÃO

- Hipertireoidismo é uma síndrome clínica ocasionada pela secreção aumentada de hormônios tireoidianos pela glândula tireoide que resulta na elevação dos níveis séricos e tissulares.
- A tireotoxicose, por sua vez, é uma síndrome que se caracteriza pela exposição dos tecidos aos hormônios tireoidianos, podendo ou não ser associados à hiperfunção da tireóide. A exacerbação aguda da tireotoxicose desencadeia a crise tireotóxica.
- Por fim, o hipertireoidismo subclínico ocorre quando os níveis séricos de tiroxina livre (T4) e triiodotironina livre (T3) estão normais e o TSH encontra-se diminuído, em pacientes assintomáticos ou oligossintomáticos.

ETIOLOGIA



Doença de Graves

- Doença autoimune, em que há a produção de anticorpos IgG (denominados TRAB), que atuam como agonistas do receptor TSH, estimulando a síntese de hormônios tireoidianos

Clínica

Os sintomas se manifestam de forma insidiosa.

- Tríade diagnóstica clássica (rara em crianças): hipertireoidismo primário, bócio difuso e exoftalmia.
- Tireoide: volume aumentado, simétrica, lisa, elástica, indolor, móvel, com frêmito à palpação e sopro, na ausculta.
- Ocular: exoftalmia, dor ou pressão retro-ocular, retração palpebral, edema periorbital, hiperemia conjuntival e lacrimejamento.

Exoftalmia, mixedema pré-tibial e unhas de Plummer são manifestações únicas da DG.

Diagnóstico laboratorial: T4 ↑, T3 ↑, AAT, anti-TPO e TRAb ↑ e TSH ↓.

Pode haver aumento apenas de T3, com T4 em concentrações normais (T3 tireotoxicose).

* AAT → Anti-tireoglobulina; Anti TPO → Anti-Tireoperoxidase

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

História Clínica

Questionar sobre queixas sugestivas:

- Tireoide aumentada
- Nervosismo ou inquietação
- Fadiga
- Dificuldade de concentração
- Irritação nos olhos
- Tremores
- Apetite aumentado
- Perda de peso
- Intolerância ao calor
- Diarreia

Investigar sinais e sintomas

Categoria	Sintomas
Comportamental/social	Rendimento escolar prejudicado, insônia, hiperatividade, distúrbios do humor, ansiedade
TGI	Hiperfagia, hiperdefecação, diarreia, perda de peso
TGU	Poliúria, noctúria
Desenvolvimento corporal	Atraso puberal, crescimento acelerado
Hormonal	Distúrbios menstruais
Outros	Intolerância ao calor, sudorese excessiva, astenia e fadiga

Categoria	Sinais
Face	Olhos: exoftalmia, retração palpebral, edema conjuntival
Região cervical	Bócio e sopros na região tireoidiana
Mamas	Ginecomastia
Cardíaco/pulmonar	Palpitação, hiperfonese de B1, taquicardia, fibrilação atrial, dispneia, hipertensão
Extremidades	Eritema palmar, tremores finos, pele quente e úmida, mixedema pré-tibial
Fâneros	Cabelos e unhas frágeis
Muscular	Miopatias, paralisia periódica
Comportamento	Agitação

Descartar crise tireotóxica

Emergência endócrina com potencial risco de vida, precipitada por: infecções, trauma, cirurgia, cetoacidose diabética, hipoglicemia, dentre outros.

Atente-se aos sinais:

- Febre
- Taquicardia
- Instabilidade hemodinâmica
- Anormalidades do SNC

Utilize os critérios de Burch e Wartofsky (1993) para diagnosticar:

- Critérios BWP incluem hipertermia, taquicardia, arritmias, ICC; agitação, delírio, psicose; estupor e coma. Além de náuseas, vômitos, diarreia, insuficiência hepática com fator predisponente.
 - Pontuação 45 - Crise Tireotóxica;
 - Pontuação entre 25 e 44 - Crise Tireotóxica Eminente;
 - Embora BWP - 45 seja mais sensível, pacientes com BWP de 25-44 exigem julgamento clínico para decisão de terapia agressiva a fim de evitar o supertratamento e o risco de complicações possíveis.
 - Pontuação < 25 - Crise Tireotóxica Improvável;

Institua o tratamento precocemente. São empregados:

- Hidrocortisona / Dexametasona - contribui para reduzir os hormônios tireoidianos e previne insuficiência adrenal aguda em pacientes com baixas reservas de hormônios adrenais.
- O Corticoide atua bloqueando a conversão de t4 em t3.
- Betabloqueadores - reduz taquicardia e o débito cardíaco
- Tionamidas - inibe a formação de T3 e T4
- Terapia com iodo para inibir liberação proteolítica de hormônios tireoidianos pré-formados.
- Tratamento sintomático.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O QUE SOLICITAR?

1. **TSH ultrasensível** - geralmente encontra-se suprimido, exceto nos casos de adenoma hipofisário secretor de TSH e resistência hipofisária aos hormônios tireoidianos.
2. **T4 livre** - geralmente está elevado
3. T3 livre - deve ser solicitado na ausência de T4 livre aumentado e TSH suprimido. Costuma estar elevado.

- Hipertireoidismo Primário: T4 livre normal ou ↑, T3 ↑ e TSH ↓.
- Hipertireoidismo Secundário: T4 livre e T3 ↑ e TSH normal ou ↑.

ANTICORPOS

AAT e Anti-TPO são positivos nas doenças autoimunes da tireoide.

O TRAb é um anticorpo positivo na maior parte dos casos da doença de Graves.

OUTROS EXAMES GERAIS

1. Hemograma - solicitar antes e durante o tratamento com drogas antitireoidianas.
2. AST/ALT: solicitar antes e durante o tratamento com drogas antitireoidianas para rastrear o surgimento de hepatite medicamentosa.
3. Fosfatase alcalina e cálcio: podem estar elevadas no hipertireoidismo
4. Beta-HCG: solicitar em pacientes com hipertireoidismo primário adquirido e com anticorpos antitireoidianos e TRAb negativos.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

QUANDO SOLICITAR ULTRASSONOGRAFIA?

Da tireoide:

- Tireoide assimétrica
- Presença de nódulos à palpação
- Tireoidite induzida por amiodarona para distinguir tipo 1 e tipo 2

Na Doença de Graves, a ultrassonografia (US) pode mostrar glândula de volume aumentado, ecogenicidade normal ou diminuída e vascularização aumentada.

Pélvica:

- Investigação de teratoma de ovários em mulheres com hipertireoidismo, TSH suprimidos e TRAb e Anti-TPO negativos.

Testículos:

- Investigar tumores de células germinativas produtores de Beta-HCG

QUANDO SOLICITAR CINTILOGRAFIA?

Da Tireoide:

- Doença de Plummer;
- Tireoidite subaguda
- Bócio tóxico multinodular

Do corpo inteiro:

- Carcinoma folicular da tireoide, para pesquisa de metástases funcionantes.

Quando solicitar radiografia para a idade óssea?

- Avaliar maturidade óssea (pode estar avançada no hipertireoidismo)

Quando solicitar Tomografia da órbita?

- Oftalmopatia moderada a grave
- Solicitar avaliação oftalmológica em paciente com DG e acometimento ocular.

Quando solicitar Ressonância Magnética de sela túrcica?

- Pacientes com suspeita de hipertireoidismo central ($\uparrow$ T4 livre e/ou $\uparrow$ T3 com TSH normal ou $\uparrow$).

TRATAMENTO

O tratamento depende da causa do hipertireoidismo. Esse tópico é direcionado para a Doença de Graves.

A opção inicial recomendada são as drogas antitireoidianas e o tratamento definitivo inclui drogas antitireoidianas a longo prazo, tireoidectomia ou iodo radioativo.

Medicações antitireoidianas

Metimazol (MTZ): primeira linha de tratamento, na dose de 0,5 - 1 mg/kg, em dose única diária.

Propiltiouracil (PTU): em crianças, o uso dessa medicação é reservado para casos excepcionais: só deve ser considerado em uso de curto prazo para controle de hipertireoidismo ou preparo para a cirurgia pelo alto risco de hepatotoxicidade, na dose de 5 a 10 mg/kg/dia, em 3 tomadas.

Duração do tratamento: 12 - 24 meses e em crianças pequenas pode prolongar-se por até 10 anos.

Seguimento: após a suspensão da terapia medicamentosa, a criança precisa de acompanhamento regular com exames, tendo em vista que a remissão é muito baixa.

- Fatores de Baixo Prognóstico para Remissão incluem: Glândulas “Grandes”, Idade < 12 anos, Não - Caucasianos, TRAb elevado, T4 Livre substancialmente elevado no diagnóstico.
 - Em caso de hipertireoidismo com sintomas intensos, deve ser feito o uso simultâneo de Propanolol, na dose de 1 - 2 mg/kg/dia, em 3 tomadas.
 - Após os parâmetros clínicos e laboratoriais normalizarem, a dose deve ser reduzida até a menor possível para que se alcance o eutireoidismo.

Quando solicitar os testes de função tireoidiana?

- 2 semanas após o início da terapia com metimazol;
- a cada 4 - 6 semanas para reavaliar após terapia com metimazol;
- Mensalmente até a normalização dos valores;
 - OBS → TSH pode permanecer suprimido por vários meses após o início da terapia e, portanto, não é um bom parâmetro para monitorar a terapia de início do curso.
- A cada 3 - 4 meses, após a normalização.

Efeitos colaterais da medicação:

- Rash cutâneo;
- Náuseas e cefaleia;
- Artralgias ou febre, que costumam melhorar com anti-histamínicos;
- Hepatite
- Vasculite;
- Púrpura fulminante
- Agranulocitose

 Em caso de leucopenia e agranulocitose associadas à febre e faringite, a medicação deve ser suspensa e o tratamento com antimicrobianos deve ser realizado.

Exames para acompanhamento: hemograma e provas de função hepática, antes e durante o tratamento.

Radioterapia

O tratamento com radioiodo (^{131}I) deve ser considerado quando:

- Não houver remissão da doença após 1 - 2 anos de tratamento com drogas antitireoidianas;
- Recidiva com a suspensão da medicação antitireoidiana;
- Crianças com efeitos adversos importantes com as drogas antitireoidianas;

Deve ser evitada em crianças abaixo de 5 anos e nas crianças de com idade de 5 a 10 anos, a dose administrada deve ser no máximo 10 mCi.

Se o hipertireoidismo persistir após 3 - 6 meses da radioterapia, deve ser feita uma segunda dose de ^{131}I .

Cirurgia

É indicada para tratamento definitivo da Doença de Graves em caso de recidiva, nos casos em que a radioterapia é contraindicada e nos casos com bócio volumoso.

- Pode ser realizada a tireoidectomia total ou parcial;
- Os principais riscos são a lesão no nervo laríngeo recorrente e o hipoparatiroidismo permanente.
- No caso da tireoidectomia total pode ocorrer o hipotireoidismo pós-operatório, sendo necessária a reposição com levotiroxina.
- No preparo pré-cirúrgico deve ser feito betabloqueadores e drogas antitireoidianas.

Tratamento para outras causas de Hipertireoidismo

- Nódulos hiperfuncionantes da tireoide → cirurgia
- Adenoma hipofisário produtor de TSH → hipofisectomia
- Síndrome de resistência ao hormônio tireoidiano → T3 ou ácido tri-iodotiroacético • Hipertireoidismo congênito → medicações antitireoidianas, tireoidectomia subtotal ou ^{131}I ; • Tireotoxicose → betabloqueadores na fase de hipertireoidismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Srinivasan S, Misra M. Hyperthyroidism in children. *Pediatr Rev.* 2015 Jun;36(6):239-48. doi: 10.1542/pir.36-6-239. PMID: 26034254.

Bonfield A, Shenoy S. *BMJ Case Rep Published Online First:* [please include Day Month Year]. doi:10.1136/bcr-2017- 222850

G, Livingston J, Gandhi D, et al. (05 de junho de 2023) Crise Tireotóxica na Ausência de Fatores de Risco: Relato de Caso. *Cureus* 15(6): e39972. Palavras-chave: doença de graves, tempestade tireoidiana, hipertireoidismo, tireoidectomia, bócio, crise tireotóxica DOI 10.7759/cureus.39972

Mooij, C. F., Cheetham, T. D., Verburg, F. A., Eckstein, A., Pearce, S. H., Léger, J., & van Trotsenburg, A. S. P. (2022). 2022 European Thyroid Association Guideline for the management of pediatric Graves' disease. *European Thyroid Journal*, 11(1), e210073. Disponível em: <https://etj.bioscientifica.com>

Ross, D. S., Burch, H. B., Cooper, D. S., Greenlee, M. C., Laurberg, P., Maia, A. L., Rivkees, S. A., Samuels, M., Sosa, J. A., Stan, M. N., & Walter, M. A. (2016). 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 26(10), 1343-1421. DOI: 10.1089/thy.2016.022

CAPÍTULO XXV

AVALIAÇÃO DE NÓDULOS TIREOIDIANOS

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-25

Ana Natalice Bezerra da Silva

Professora responsável: Priscila Macêdo Fernandes

DEFINIÇÃO

Os nódulos tireoidianos podem ser relacionados a patologias benignas ou malignas. É essencial diferenciá-los, a fim de propor abordagem terapêutica adequada;

- Lesões nodulares na tireoide, apesar de raras na faixa pediátrica, possuem maiores probabilidades de serem malignas em comparação ao adulto; fatores associados ao maior risco de malignidade incluem:
 - História familiar positiva para câncer tireoidiano;
 - Exposição à radiação;
 - Ambiental: por precipitação radioativa;
 - Terapia Médica: por radioterapia;
 - Mais comumente;
 - Associação com algumas síndromes genéticas;
- 3/4 dos casos de nódulo tireoidiano possuem comportamento benigno;

QUANDO SUSPEITAR?

Surgimento de uma massa na região anterior do pescoço caracteristicamente indolor:

- Maioria dos pacientes pediátricos (80%) diagnosticados com nódulos de tireoide apresentam-se com uma massa assintomática no pescoço descoberta pelos próprios pacientes, familiares ou profissionais de saúde;
- Cerca de 20% dos nódulos são descoberto incidentalmente em exames radiológicos não relacionados à tireoide;
 - Nódulos não palpáveis detectados incidentalmente por imagem têm uma taxa de malignidade relativamente baixa (4%);

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Sintomas Obstrutivos;
 - Embora menos comuns, podem levantar suspeita, como:
 - Rouquidão;

- Disfagia;
- Dispneia;
- **Exame físico;**
 - Nódulo ou massa na região cervical anterior;
 - com crescimento lento e indolor;
 - Sinais de sugestivos de malignidade são consistência endurecida, aderências e o surgimento de linfonodomegalias;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Solicitar T3, T4 e TSH para avaliar a função tireoidiana.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

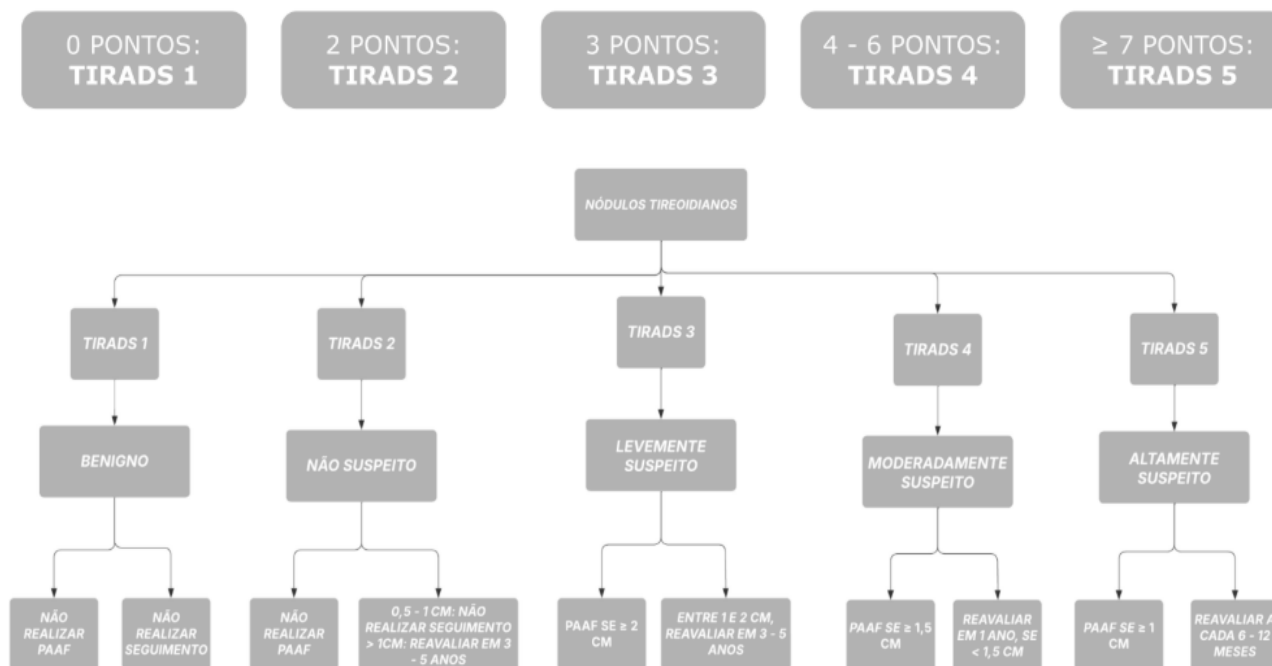
Em quadros suspeitos de Nódulo Tireoidiano:

1. Ultrassonografia da Tireoide;

- a. Classificação de TIRADS conforme as características do nódulo;
- b. Quanto aos Nódulos, achados que sugerem malignidade:
 - i. Hipoeogenicidade;
 - ii. Sólido/Misto;
 - iii. Margem irregular;
 - iv. Microcalcificação;
 - v. Altura maior que a largura;
 - vi. Presença de extensão tireoidiana;
- c. Quanto aos linfonodos cervicais, achados que sugerem malignidade:
 - i. Hiperecogenicidade;
 - ii. Composição cística;
 - iii. Presença de microcalcificações;

Composição	Ecogenicidade	Formato	Margem	Foco ecogênico
Cístico ou quase todo cístico - 0 pontos	Anecoico - 0 pontos	Mais largo do que alto - 0 pontos	Discreta - 0 pontos	Nenhum ou grandes artefatos de cauda de cometa
Espongiforme - 0 pontos	Hiperecoico ou isoecoico - 1 ponto	Mais alto do que largo - 3 pontos	Bem definida - 0 pontos	Microcalcificações - 1 ponto
Misto (cístico e sólido) - 1 ponto	Hipoecoico - 2 pontos	-	Lobulado ou irregular - 2 pontos	Calcificações periféricas - 2 pontos
Sólido ou quase todo sólido - 2 pontos	Muito hipoeicoico - 3 pontos	-	Extensão extratireoidiana - 3 pontos	Focos de ponto ecogênicos - 3 pontos

Classificação de TIRADS



- Observação → Embora sistemas de estratificação de risco baseados em ultrassom, como o ACR TI-RADS, sejam amplamente utilizados em adultos, eles não foram totalmente validados na população pediátrica. Um estudo concluiu que os critérios ACR TI-RADS eram insuficientes na avaliação de nódulos em pacientes com menos de 18 anos; logo:
 - A Decisão sobre quando indicar a Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) em um nódulo de tireoide em crianças e adolescentes é fundamental, visto que esses nódulos apresentam um risco de malignidade significativamente maior (19% a 26,4%) em comparação com adultos;
 - Essa indicação da PAAF baseia-se principalmente nas características ultrassonográficas do nódulo e em fatores de risco clínicos do paciente já mencionado;
 - Após a realização da PAAF, é necessária utilização a Classificação de Bethesda para direcionar a conduta;

Classificação de Bethesda

Classe	Descrição	Risco de malignidade	Conduta
I	Insatisfatória ou não diagnóstica	1 - 4%	Repetir PAAF
II	Benigno	0 - 3%	TIRADS 3 > 2cm e TIRADS 4 > 1,5 cm: repetir USG em 3 - 5 anos. TIRADS 5 > 1 cm: repetir PAAF

Classe	Descrição	Risco de malignidade	Conduta
III	Atipia ou lesão folicular de significado indeterminado	5 - 15%	Repetir PAAF. Permanecer Bethesda III, repetir USG em 1 ano, se nódulo > 1 cm
IV	Neoplasia folicular confirmada ou suspeita	15 - 30%	Encaminhar para tratamento cirúrgico.
V	Suspeito de malignidade	60 - 75%	Encaminhar para tratamento cirúrgico.
VI	Maligno	97 - 99%	Encaminhar para tratamento cirúrgico.

2. Cintilografia;

- Avaliação do Nódulo em relação a ser hipercaptante (Quente) ou pouco funcionante (Frio);
- Indicação quando nódulo está associado a quadros de hipertireoidismo;

TRATAMENTO

1. Indicação Cirúrgica;

- **Para Nódulos benignos**, o objetivo da cirurgia é minimizar a morbidade e evitar complicações associadas à tireoidectomia total desnecessária; sendo sua indicação caracterizada por:
 - Nódulos superiores a 4 cm;
 - Aumento do volume do nódulo em exame de imagem;
 - Sintomas compressivos;
 - Escolha do paciente ou seus familiares, devendo ser alertado os riscos cirúrgicos;
 - Se nódulos císticos ou colóides;
 - pode tentar fazer a aspiração intermitente, devendo a cirurgia ser indicada em múltiplas recidivas;
 - TSH suprimido associado a nódulo quente;
 - Doença Bilateral Sintomática;
 - em caso de bócio multinodular sintomático com lesões em ambos os lobos, pode ser considerada a tireoidectomia total ou quase total;
- **Para casos de malignidade**, a cirurgia é o pilar fundamental no manejo; com as seguintes indicações:
 - Câncer de Tireoide Diferenciado (CDT) em crianças e adolescentes;
 - Devido às diferenças biológicas e à maior agressividade da doença pediátrica em comparação com a adulta;
 - Carcinoma Papilífero de Tireoide (CPT);

- Tireoidectomia total (TT) é o procedimento cirúrgico inicial recomendado para a maioria das crianças;
 - Esta abordagem é preferida devido à alta incidência de doença bilateral e multifocal em pacientes pediátricos (em torno de 30% a 65% dos casos);
 - Redução de Recorrência: A ressecção lobar bilateral, em comparação com a lobectomia, demonstrou diminuir a incidência de recorrência local (de 35% para 6% em um acompanhamento de 40 anos);
 - A metástase para linfonodos cervicais é altamente prevalente em crianças (40% a 90% dos casos);
- **Complicações cirúrgicas;**
 - Hipotireoidismo;
 - Nos casos de Tireoidectomia total, é necessário ser feita a reposição hormonal com levotiroxina;
 - Hipoparatiroidismo;
 - Para esses quadros, torna-se necessário a prescrição de Vitamina D e Cálcio;
 - Hemorragia;
 - Lesão do Nervo Laríngeo Recorrente;
 - Paralisia das cordas vocais;
 - Insuficiência respiratória;

2. Dissecção Central do Pescoço (CND);

- Envolve a remoção de linfonodos no compartimento central (nível VI);
- **CND Terapêutica** é recomendada para crianças com citologia maligna e evidência clínica de invasão extratireoidiana grosseira e/ou metástase locorregional confirmada no estadiamento pré-operatório; devendo ser realizada sempre que houver linfonodos centrais suspeitos baseados em ultrassom ou avaliação intraoperatória;
- **CND Profilática**, principalmente, em pacientes N0/Nx é debatível e deve ser feita de forma seletiva;

ACOMPANHAMENTO

1. Em Casos Benignos;

- a. Acompanhamento a cada 6 meses com:
 - i. Função tireoidiana e Ultrassonografia seriada;

2. Em Casos de malignidade;

- a. Acompanhamento realizado com solicitação de Tireoglobulina, Anti-tireoglobulina, função tireoidiana e Ultrassonografia cervical;

3. Em Quadros de Pós - Operatório;

- a. Acompanhamento inclui estadiamento, supressão hormonal e vigilância a longo prazo;
 - b. O estadiamento pós-operatório é realizado tipicamente dentro de 12 semanas após a cirurgia;
 - i. Com o objetivo de avaliar a presença de doença locorregional persistente e identificar pacientes que se beneficiarão da terapia adjuvante com 131I;
 - c. O estadiamento deve ser feito usando o relatório cirúrgico, o relatório histológico, a medição da Tireoglobulina (Tg) e a cintilografia pós-terapia com 131I;
 - i. Baseado na Classificação de Risco (ATA Pediatric Risk Levels); estratificados em:
 1. Risco Baixo (Low-Risk): Doença confinada à tireoide com N0/NX, ou metástases incidentais N1a microscópicas em um pequeno número de linfonodos centrais;
 - a. Risco mais baixo de metástase à distância;
 2. Risco Intermediário (Intermediate-Risk): Doença N1a extensa ou N1b mínima;
 3. Risco Alto (High-Risk): Doença regionalmente extensa (N1b extensa) ou localmente invasiva (tumores T4), com ou sem metástase à distância (M1);
 - d. Supressão do TSH com Levotiroxina (LT4);
 - i. O TSH deve ser mantido suprimido para reduzir a estimulação de qualquer tecido tireoidiano residual ou cancerígeno;
 - ii. Metas Iniciais: A meta de TSH é definida pelo nível de risco ATA Pediátrico:
 1. Risco Baixo: 0.5–1.0 mIU/L;
 2. Risco Intermediário: 0.1–0.5 mIU/L;
 3. Risco Alto: < 0.1 mIU/L;
 - iii. Adesão à terapia com LT4 vitalícia pode ser um desafio e requer avaliação frequente dos níveis hormonais e aconselhamento educativo;
4. Nódulo não tratados;
- a. Devem ser monitorizados, quanto:
 - i. Crescimento;
 1. aumento de 20% em pelo menos 2 diâmetros;
 2. aumento maior que 50%;
 - ii. Mudanças nas características;
 - iii. Linfonodos laterais do pescoço
 - iv. Sintomas de pressão local e/ou alterações vocais

5. Remissão;

- a. Em crianças sem evidência de doença após um período de vigilância adequado (3–5 anos para risco Intermediário/Alto), o TSH pode ser relaxado para a faixa normal baixa (por exemplo, 0.5–1.0 mIU/L), para evitar riscos potenciais da supressão prolongada (como disfunção cardíaca e perda de densidade mineral óssea);

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS (TelessaúdeRS-UFRGS). Telecondutas: nódulo de tireoide: versão digital 2022. Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS, 4 fev. 2022. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/telecondutas/tc_nodulostireoide.pdf.

Acesso em: 14, junho, 2024.

Durante, C., Hegedüs, L., Czarniecka, A., Paschke, R., Russ, G., Schmitt, F., Soares, P., Solymosi, T., & Papini, E. (2023). Diretrizes de prática clínica da European Thyroid Association de 2023 para tratamento de nódulos tireoidianos. *European Thyroid Journal*, 12 (5), e230067. Recuperado em 8 de fevereiro de 2025, de <https://doi.org/10.1530/ETJ-23-0067>

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed. . 2. ed. Barueri: Manole, 2019. E-book. pág.85. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 08 fev. 2025.

1. Sandy JL, Titmuss A, Hameed S, Cho YH, Sandler G, Benitez-Aguirre P. Thyroid nodules in children and adolescents: Investigation and management. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(12):2163–2168.

2. Lai ST, Bauer AJ. Approach to the Pediatric Patient With Thyroid Nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025;110(8):2339–2354.

3. Lebbink CA, Links TP, Czarniecka A, Dias RP, Elisei R, Izatt L, Krude H, Lorenz K, Luster M, Newbold K, et al. 2022 European Thyroid Association Guidelines for the management of pediatric thyroid nodules and differentiated thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2022;11(6):e220146.

CAPÍTULO XXVI

DIABETES MELLITUS NEONATAL

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-26

Matheus Souza Mendes

Samuel Goersch Fontele de Almeida

Professora responsável: Rebeca Costa Castelo Branco

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus Neonatal (DMN), também denominada diabetes congênito, é uma forma rara de diabetes caracterizada por hiperglicemia persistente decorrente de deficiência de secreção de insulina, com início tipicamente nos primeiros 6 meses de vida. Diferentemente do diabetes tipo 1, a DMN é, na maioria dos casos, causada por defeitos monogênicos, com mais de 20 genes já identificados.

A incidência estimada varia entre 1:90.000 a 1:160.000 nascidos vivos. A DMN pode ser classificada em:

- **Transitória (DMN-T):** com remissão espontânea geralmente nos primeiros meses de vida, podendo recidivar posteriormente.
- **Permanente (DMN-P):** com necessidade contínua de tratamento ao longo da vida.

O reconhecimento precoce é fundamental, pois o diagnóstico etiológico pode modificar significativamente a conduta terapêutica, especialmente nos casos sensíveis a sulfonilureias.

FATORES DE RISCO

- Mutação genética (principal fator)
- Restrição de crescimento intrauterino (RCIU)
- Baixo peso ao nascer

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica pode variar de quadros assintomáticos a formas graves:

- Hiperglicemia persistente
- Baixo peso ao nascer (frequentemente associado à deficiência de insulina intrauterina)
- Poliúria (osmótica)
- Desidratação

- Irritabilidade
- Falha de crescimento
- Glicosúria
- Cetoacidose diabética (mais comum em apresentações tardias)

Obs.: A apresentação pode ser precoce (dias de vida) ou ocorrer nas primeiras semanas.

MANIFESTAÇÕES LABORATORIAIS

Exame	Achado espera
Glicemia	> 250 mg/dl (persistente)
Insulina	Baixa ou indetectável
Peptídeo C	Baixo
Cetonemia/Cetonúria	Variável
HbA1c	Não confiável < 6 meses

CRITÉRIOS DE RASTREIO

Deve-se suspeitar de DMN em:

- Hiperglicemia persistente (> 250 mg/dL) por mais de 7–10 dias
- Necessidade de insulina em recém-nascidos
- Diabetes diagnosticado antes dos 6 meses de idade
- Ausência de causa secundária evidente

Todo paciente com suspeita deve realizar **teste genético**, independentemente da resolução inicial da hiperglicemia.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Antes de confirmar DMN, excluir:

- Hiperglicemia por estresse (especialmente em prematuros)
- Sepses
- Uso de corticosteroides
- Uso de agentes β -adrenérgicos
- Nutrição parenteral
- Prematuridade com imaturidade da secreção insulínica

TERAPÊUTICA

Objetivos

- Evitar hiperglicemia grave e suas complicações
- Prevenir hipoglicemia

- Permitir crescimento adequado

Importante: Diferente do que estava no texto original, **não se busca manter glicemias elevadas (200–250 mg/dL)**. O alvo deve ser individualizado, evitando tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia.

CONDUTA INICIAL

Na presença de hiperglicemia persistente:

- Avaliar e reduzir a taxa de infusão de glicose (se possível)
- Iniciar insulino-terapia intravenosa contínua:
 - Dose inicial: **0,02–0,05 UI/kg/h**
 - Ajustes: incrementos de **0,01 UI/kg/h**
- Monitorização glicêmica:
 - A cada 1 hora inicialmente
- Transição para insulina subcutânea
- **Indicado quando:**
- Estabilidade clínica
- Aceitação de dieta enteral
- **Esquema inicial:**
- Insulina de ação rápida pré-prandial:
 - **0,1–0,15 UI/kg/dose**
- Aplicar antes das mamadas
- Ajustar conforme glicemia capilar

Evitar insulinas intermediárias (ex.: NPH) devido maior risco de hipoglicemia.

Terapia guiada por genética

Após confirmação etiológica:

- **Mutação em KCNJ11 ou ABCC8:**
 - Considerar transição para **sulfonilureias (ex.: glibenclamida)**
 - Pode substituir completamente a insulina
 - Melhora controle glicêmico e possível benefício neurológico
- Outras mutações:
 - Geralmente mantêm necessidade de insulina

Tecnologias

- Bomba de insulina (CSII): permite doses muito pequenas e precisas
- Monitorização contínua de glicose (CGM): útil para evitar hipoglicemia

SEGUIMENTO

- Monitorização frequente da glicemia
- Avaliação do crescimento e desenvolvimento
- Rastreio de complicações a longo prazo (dependente do tipo genético)
- Acompanhamento com endocrinologia pediátrica

REFERÊNCIAS

Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. *Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management*. Clin Perinatol. 2018.

De León DD, Pinney SE. *Permanent Neonatal Diabetes Mellitus*. GeneReviews®, 2025.

Gurgel LC, Moisés RS. *Diabetes melito neonatal*. Arq Bras Endocrinol Metab. 2008.

CAPÍTULO XXVII

DM 1

DOI: 10.51859/ampla.epm762.1126-27

Maria Rita Lima Paiva
Doutora Nancy

DEFINIÇÃO:

O diabetes melito tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune caracterizada por deficiência ou ausência de secreção de insulina e consequente hiperglicemia devido a destruição seletiva das células beta pancreáticas produtoras de insulina;

- Tipo de diabetes mais frequente na faixa etária pediátrica, correspondendo a 90% de todos os casos;

ETIOLOGIA:

Herança poligênica com a contribuição de um ou mais fatores ambientais;

- Sendo que geralmente os fatores ambientais agem como gatilhos; os principais são:
 - Infecções virais, antecipação do desmame com introdução precoce de leite de vaca e cereais, deficiência de vitamina D, exposição a medicamentos ou toxinas;

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

- As manifestações clínicas da hiperglicemia ocorrem quando, fisiopatologicamente, 90% das ilhotas pancreáticas são destruídas;
- Sintomas Mais Comuns são:
 - Perda de Peso;
 - Polidipsia;
 - Poliúria;
 - Polifagia;
- Em crianças pequenas e lactentes, o diagnóstico pode ser desafiador, pois nem sempre os sintomas mais comuns são evidentes;
 - Nessa faixa etária, as queixas que mais frequentemente sugerem DM1 são:
 - Sede intensa;
 - Irritabilidade;
 - Fraldas pesadas com trocas frequentes;
 - Aumento atípico do volume das mamadas;

- O não reconhecimento dessas queixas como manifestação de DM1, faz com que aproximadamente 30% a 50% dos pacientes sejam diagnosticados tardiamente já com Cetoacidose Diabética;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

Critérios Diagnósticos para Diabetes Mellitus

Estado glicêmico	Glicemia em jejum (mg/dL)	Glicemia 2 horas após alimentação	Glicemia aleatória	HbA1c (%)
Normoglicemia	< 99	< 140	—	< 5,7
Pré-diabetes ou risco aumentado para diabetes*	> 100 e < 126	> 140 e < 200	—	> 5,7 a < 6,5
Diabetes melito estabelecido **	> 126	> 200	> 200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia	> 6,5

Além dos valores mencionados, há outras grandezas que devem ser investigadas nesses quadros, como:

- Dosagem de Peptídeo C;
 - Demonstra a capacidade do pâncreas em produzir e secretar insulina;
 - Dosagem é feita a partir da coleta de sangue antes e após injeção intravenosa de glucagon;
 - Estima-se que valores acima de 0,9ng/mL no basal e 1,8ng/mL após glucagon indicam uma reserva insulínica compatível com DM2, enquanto valores inferiores confirmam o diagnóstico de DM1;
- Dosagem de autoanticorpos;
 - Maioria dos casos de DM1 é autoimune, assim a dosagem de anticorpos permite diferenciá-la da DM2;
 - A determinação dos marcadores autoimunes é útil na confirmação da DM1 nos casos em que a apresentação da doença não é clara, particularmente nos adolescentes obesos;
 - Dentre os anticorpos associados a lesão das células beta estão:
 - Anti-ilhota (ICA);
 - Anti-insulina (IAA);
 - Antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD);
 - Anti Transportador de zinco (ZnT8);
 - A possibilidade de outros tipos de diabetes deve ser considerada nos casos em que as crianças não apresentam autoanticorpos específicos do Diabetes;

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

1. Gastreenterite;
 - a. principalmente para com pacientes com Cetoacidose Diabética;
 - i. tendo em vista que esses pacientes evoluem com desidratação e vômitos;
 - ii. Diferença é que na gastreenterite ocorre desidratação e oligúria, enquanto no DM1, ocorre desidratação com poliúria;
2. Pneumonia;
 - a. Evolução do quadro com taquipneia;
3. Quadros de Abdome Agudo;
 - a. Porque pacientes com Cetoacidose diabética também podem cursar com dor abdominal importante;

TRATAMENTO:

- **Insulinoterapia;**
 - Tratamento dinâmico conforme as mudanças fisiológicas vinculadas ao crescimento, ao desenvolvimento e às alterações hormonais durante a infância e adolescência, que requerem ajustes frequentes da dose;
 - Tratamento tenta simular a secreção fisiológica de insulina, que inclui um padrão basal e prandial (de acordo com as refeições);
 - Por isso que o Esquema terapêutico deve contemplar uma insulina basal de ação intermediária ou prolongada (insulina NPH humana ou análoga de ação prolongada), associada à insulina *bolus* ou de ação rápida (humana regular ou análoga de ação rápida) para mimetizar a secreção fisiológica de insulina;
 - Tradicionalmente, assume-se 50% da secreção como componente basal, ao longo de todo o dia, e os 50% restantes como componente prandial, em resposta às refeições;
 - As necessidades diárias de insulina no DM1 podem ser estimadas a partir do peso corporal, tipicamente variando entre 0,4 U/kg/dia a 1,0 U/kg/dia;
- **Monitoração:**
 - Automonitoração da glicemia capilar é essencial para o controle do DM1 em todas as faixas etárias; sendo os parâmetros mais utilizados:
 - Glicemia Capilar;
 - realizada por glicosímetros a partir de punções digitais realizadas, geralmente, nos determinados horários:
 - Antes das refeições;
 - 2h após as refeições;
 - Madrugada quando necessário;
 - de forma que a frequência deve ser individualizada, sendo mais frequente em períodos de doenças;

- Monitoração glicêmica intersticial contínua;
 - realizada por meio de sensores que, além de medirem a glicose no líquido intersticial, seus aplicativos mostram setas de tendência glicêmica, importantes na tomada de decisões pelos pacientes, uma vez que identifica a tendência a hipo ou hiperglicemia nos próximos minutos;
 - Possibilitando evitar eventos graves, principalmente na população pediátrica;
- Hemoglobina glicada (HbA1c);
 - Valor correlacionado com a média das glicemias diárias, bem como às complicações crônicas do diabetes;
 - Níveis de HbA1c próximos à 7% correspondem a glicemias médias diárias de aproximadamente 154 mg/dL (variação: 122- 184 mg/dl) e tem sido considerados como referência para a meta mais usada no controle do diabetes;
 - Meta de HbA1c inferior a 7,0% para o controle glicêmico deve ser considerada para crianças de todas as idades (inclusive pré-escolares), a fim de evitar os riscos da hiperglicemia crônica no desenvolvimento cognitivo;
 - No entanto, esta meta somente deverá ser buscada quando houver acesso à tecnologia de monitorização, para evitar o aumento do risco de hipoglicemia;
 - Existem algumas situações que podem causar discrepâncias entre o valor de HbA1c e a glicemia média estimada, descritas na Tabela 2.

Tabela 2: Situações propensas a incongruência na HbA1c;

Situações propensas a incongruências na HbA1c
Variantes de hemoglobina • Hemoglobinopatias • Gestação e puerpério • Anemias • Transfusões sanguíneas • Uso de drogas antirretrovirais • Insuficiência renal crônica • Uso de eritropoetina recombinante

Fonte: SBD 2024.

- Estabelecimento de objetivo glicêmicos;
 - objetivo de otimizar a glicemia e, assim, reduzir as complicações de curto e longo prazo;
 - Além da proteção contra as complicações micro e macrovasculares, a influência negativa da hipoglicemia e da hiperglicemia sobre o processo cognitivo e a estrutura cerebral é

de particular importância em pediatria, especialmente em indivíduos com diabetes precoce;

- Metas recomendadas pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2022):
 - Glicemia de jejum e pré-prandial: 70-130;
 - Glicemia 2h pós- prandial: <180;
 - Glicemia ao se deitar: 90-150;

CONCLUSÃO:

O diabetes mellitus tipo 1 é uma condição clínica complexa que necessita de suspeição clínica para seu diagnóstico precoce, a fim de evitar complicações graves, como a cetoacidose diabética. É necessário também o acompanhamento com equipe multidisciplinar em diabetes, de forma que a equipe de enfermagem, nutrição e psicologia são de extrema importância para o cuidado integral do paciente e sua família, a fim de evitar complicações a curto e longo prazo e melhor qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. Diabetes Care. 2020 Jan;43(Suppl 1):S98–S110.

Classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

LENZI, A.; AL, E. **Endocrinologia clínica**. Torino: Minerva Medica, 2011.

VILAR, L.; CLAUDIO ELIAS KATER; AL, E. **Endocrinologia clínica**. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

Consenso da ISPAD de 2022 para a Prática Clínica

Diabetes melito tipo 1 na criança e no adolescente: Orientações para o pediatra - Documento Científico Departamento Científico de Endocrinologia SBP (gestão 2022-2024), Nº 37, 20 de Janeiro de 2023

Rafael Machado Mantovani, Marcia Puñales, Susana Viegas Chen, Monica Andrade Lima Gabbay. Peculiaridades do tratamento da criança com DM1. Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes (2023). DOI: 10.29327/5238993.2023-2, ISBN: 978-85-5722-906-8.

ALVES, Crésio de Aragão D. **Endocrinologia pediátrica**. 2. ed. Barueri: Manole, 2025. E-book. ISBN 9788520467343

CAPÍTULO XXVIII

HIPOGLICEMIA

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-28

Maria Rita Lima Paiva
Doutora Nancy

DEFINIÇÃO:

Em lactantes com mais de 24 horas de vida, um valor glicêmico menor que o inferior a 40mg/dl define hipoglicemia; sendo que valores menores que 60 mg/dl já se deve suspeitar.

ETIOLOGIA:

Hipoglicemia transitória;

- Forma mais comum em recém- nascidos e lactentes;
- Geralmente, autolimitada;
- Algumas causas incluem:
 - Prematuridade;
 - Devido à imaturidade metabólica e menor reserva de glicogênio;
 - Restrição de crescimento intrauterino (RCIU);
 - Bebês com menor peso ao nascer podem ter estoques reduzidos de energia;
 - Filhos de mãe diabética;
 - Após o parto, a hiperinsulinemia compensatória pode levar à queda da glicose;
 - Hipoglicemia neonatal transitória idiopática;
 - Relacionada à adaptação do metabolismo nos primeiros dias de vida;
 - Sepses ou estresse metabólico;
 - Infecções podem aumentar o consumo de glicose, levando à hipoglicemia;

Hipoglicemia persistente;

Forma clínica que sugere um distúrbio metabólico ou endócrino subjacente, e algumas das principais causas incluem:

- Hiperinsulinismo congênito;
 - produção excessiva de insulina, dificultando a manutenção da glicemia;

- Insuficiência adrenal;
- Deficiência de GH;
- Erros inatos do metabolismo:
 - Alterações na gliconeogênese;
 - ex: deficiência de glicose-6-fosfatase;
 - Doenças de armazenamento do glicogênio;
 - Distúrbios na oxidação de ácidos graxos;
- Hipoglicemia cetótica da infância;
 - comum em crianças pequenas após períodos prolongados de jejum;

DIAGNÓSTICO CLÍNICO:

- Em crianças maiores, o quadro é **semelhante ao do adulto** e inclui as:
 - Alterações associadas à liberação de epinefrina, como:
 - Sudorese, tontura, taquicardia, ansiedade, fraqueza, fome, náusea e vômito;
 - Manifestações que refletem a glicopenia em nível cerebral, como:
 - Dor de cabeça, confusão mental, sonolência, alterações de personalidade, incapacidade de concentração, convulsões e perda de consciência;
- Já em crianças menores, o quadro clínico é mais variável e inespecífico, podendo cursar com:
 - Sonolência, apneia e temperatura corporal diminuída;
- Clinicamente, é importante observar se houve reversão dos sintomas após correção da glicemia, pois a causa dos sintomas pode ser outra;
 - Porém, se já tiver ocorrido dano cerebral devido à hipoglicemia, geralmente é irreversível;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL:

- Para diagnóstico: dosagem sérica de glicose pode ser suficiente;
 - Em lactantes com mais de 24 horas de vida:
 - Valor inferior a 40mg/dl define Hipoglicemia;
 - Valores menores que 60 mg/dl deve iniciar suspeita;
- Investigação para a causa da hipoglicemia pode ser necessário diversos exames, tais quais:
 - Dosagem de insulina, cortisol, TGO, TGP, lactato, função renal, ácido úrico, hormônio do crescimento, IGF1, TSH, T4 livre e ACTH;

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

1. Hiponatremia severa

2. Deficiência de tiamina
3. Insuficiência adrenal
4. Acidente vascular cerebral (AVC)
5. Intoxicação por álcool e outras drogas
6. Hipotensão grave
7. Anemia severa
8. Hipotermia
9. Sepses grave
10. Síndrome vasovagal

TRATAMENTO:

1. **Hipoglicemia com estado de consciência normal e boa tolerância oral:**
 - Ingestão de 15-20 g de carboidratos de absorção rápida;
 - ex: açúcar ou líquidos açucarados;
 - Se não resolve em 15-20 minutos, aplicar glicose EV;
2. **Hipoglicemia com alteração do estado de consciência e/ou intolerância oral;**
 - Para Neonatos: 2mL/kg glicose 10%;
 - Deve-se reavaliar em 15 minutos e observar até a reversão do quadro;
 - Para lactentes/crianças: 2mL/kg glicose 25%;
 - Deve-se reavaliar em 15 minutos e observar até a reversão do quadro;
 - Para adolescentes: 1mL/kg glicose 50%;
 - Dose Máxima 50 ml;
 - Deve-se reavaliar em 15 minutos e observar até a reversão do quadro;
3. **Hipoglicemia persistente apesar das medidas anteriores;**
 - Iniciar tentativa de correção de hipoglicemia conforme população:
 - Para neonatos (a partir de 72h horas de vida):
 - Soro de manutenção com velocidade de infusão de glicose de 4mL/kg/h;
 - Para lactentes;
 - Soro de manutenção com glicose 10% para obtenção de taxa de infusão de glicose de 5 a 6mg/kg/min;
 - Para crianças e adolescentes;
 - Soro de manutenção com glicose 5% (ponderar 10% se novos episódios de hipoglicemia mesmo durante infusão de soro), para obtenção de taxa de infusão de glicose de 2 a 3mg/kg/min;
 - Investigar as possíveis causas;

REFERÊNCIAS

DAMIANI, D.; VAÊ DICHTCHEKENIAN; SETIAN, N. Hipoglicemia na infância - ainda um desafio Childhood hypoglycemia - still a challenge. 1 jan. 1997.

BRAGA, T. M. S.; BOMFIM, D. P.; SABBAG FILHO, D. Necessidades especiais de escolares com diabetes mellitus tipo 1 identificadas por familiares. **Revista Brasileira de Educação Especial**, v. 18, p. 431-448, 1 set. 2012.

British Inherited Metabolic Disease Group. Emergency Guidelines for Children: Undiagnosed problems - Recurrent Hypoglycemia. BIMG 2008, last review January 2013.

UpToDate. (Acessado em 20/11/2024. Approach to Hypoglycemia in Infants and Children. Retrieved from https://www.uptodate.com/contents/approach-to-hypoglycemia-in-infants-andchildren?search=hypoglicemia&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2#H321984236 2 [

CAPÍTULO XXIX

OBESIDADE

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-29

Moisés Felipe Rabelo Dias
Doutora Elaine

DEFINIÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, inflamatória e epidêmica de origem multifatorial que tem afetado, cada vez mais, a população infantojuvenil. Ela pode se manifestar de diferentes formas, dependendo de sua apresentação clínica e dos distintos mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

As principais formas de obesidade são:

1. Obesidade Exógena;
 - a. Relacionada principalmente ao estilo de vida, com sedentarismo e ingestão calórica excessiva, especialmente alimentos ricos em gorduras saturadas e carboidratos simples;
 - b. Representa o tipo mais comum de obesidade;
 - c. Pode haver susceptibilidade familiar, sem caracterizar causa genética monogênica;
2. Obesidade Endógena;
 - a. Há determinados subtipos da Obesidade Endógena, como:
 - i. Obesidade Sindrômica;
 1. Associada a síndromes genéticas que apresentam, além da obesidade: Atraso do desenvolvimento, deficiência intelectual, traços dismórficos e malformações congênitas;
 - a. Ex.: Síndrome de Prader-Willi, Síndrome de Bardet-Biedl;
 - ii. Endocrinopatias;
 1. Obesidade secundária a distúrbios hormonais, como:
 - a. Hipotireoidismo, Síndrome de Cushing, Deficiência de GH e Hipogonadismo;
 - iii. Distúrbios Metabólicos;
 1. Causada por alterações metabólicas hereditárias, que podem afetar vias de armazenamento, oxidação ou regulação energética;

Dessa forma, para a investigação diante de quadros de obesidade, pode ser utilizado:

- Índice de Quetelet ou o índice de massa corpórea (IMC);
 - Método utilizado para medir o excesso de gordura , dado pelo peso (em kg) dividido pela altura (em m²);

Tabela 1 - Definição de obesidade e sobrepeso (Endocrino Society,2017)

Variável	Faixa etária
> 2 anos (IMC) < 2 anos (IPC)	
Sobrepeso	≥ P. 85% e < P. 95%
Obesidade	≥ P. 95% ≥ 97,7%
Obesidade classe 2	≥ 120% do P. 95% ou ≥ 35 kg/m ²
Obesidade classe 3	≥ 140% do P. 95% ou ≥ 40/kg/m ²

Tabela 2 - Diagnóstico e classificação de eutrofia e excesso de peso com base no Z-score do IMC para faixa etária de 0 a 5 anos (OMS).

Condição	Z-score do IMC	Percentil
Eutrofia	≥ -2 e ≤ +1	≥ P3% e ≤ P85%
Risco de sobrepeso	> +1 e ≤ +2	> P85% e ≤ P97%
Sobrepeso	> +2 e ≤ +3	> P97% e ≤ P99%
Obesidade	> +3	> P99%
Obesidade grave	N/A	N/A
Eutrofia	≥ -2 e ≤ +1	≥ P3% e ≤ P85%
Risco de sobrepeso	N/A	N/A
Sobrepeso	> +1 e ≤ +2 OU IMC > 25 e ≤ 30 aos 19 anos	> P85% e ≤ P97%
Obesidade	Z-score do IMC: > +2 e ≤ +3 OU: IMC > 30 aos 19 anos	Percentil: > P97% e ≤ P99%
Obesidade grave	> +3	> P99%

ETIOLOGIA

1. Obesidade exógena;

- Forma mais comum em crianças e adolescentes;
 - Responsável por mais de 90% dos casos;
- Resultante do sedentarismo e do consumo excessivo de alimentos hipercalóricos e pobres em nutrientes;
 - Uso excessivo de telas e a baixa atividade física agravam o desequilíbrio calórico, favorecendo o ganho de peso;
- A história familiar pode ser um fator preponderante para o desenvolvimento da obesidade em crianças e adolescentes;

- Dado que esses pacientes possuem cerca de 80% de chance de desenvolverem a doença quando possuem pai e mãe obesos;

2. Síndrome de Cushing;

- Doença endocrinológica causada pelo excesso de cortisol, levando ao ganho excessivo de peso sem aceleração do crescimento;
 - Prevalência: mais comum em mulheres;

3. Obesidade hipotalâmica;

- Causada por lesões no hipotálamo, originadas por neoplasias ou infecções, que provocam um desequilíbrio entre neuropeptídeos responsáveis pelo controle do apetite;

4. Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP);

- Doença que cursa com amenorréia ou oligomenorréia, hiperandrogenismo e obesidade;
 - Fisiopatologicamente, a Obesidade ocorre pelo aumento da resistência insulínica, que estimula o acúmulo de gordura na região abdominal em associação com o aumento de hormônios andrógenos;

5. Síndromes genéticas:

• Síndrome de Prader Willi;

- Distúrbio genético do cromossomo 15, caracterizado por hipotonia nos recém-nascidos, aumento excessivo do apetite entre 1 e 6 anos, ganho rápido de peso, baixa estatura e pés e mãos pequenos;
 - Além de cursar com deficiência cognitiva, comportamento compulsivo-obsessivo e problemas como escoliose e cifose;

• Síndrome de Cohen:

- Causada por uma mutação no gene VPS13B (COH1);
- Obesidade é uma característica dessa síndrome, centrada principalmente no tronco;
 - Além disso, há sintomas como hipotonia, anormalidades faciais, anormalidades na cabeça e retardo mental;

ATENÇÃO:

Apesar do hipotireoidismo gerar aumento de peso em virtude da retenção hídrica causada, ele não consegue explicar por si só um quadro de obesidade infantil, haja vista que o seu ganho de peso é moderado.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

1. Exame Clínico;

A obesidade infantil costuma cursar com uma série de comorbidades:

- Endocrinológicas: Síndrome metabólica, diabetes mellitus tipo 2, síndrome dos ovários policísticos e dislipidemia;
- Gastrointestinais: Doença gordurosa não alcoólica do fígado e colelitíase;
- Respiratórias: Asma e apneia obstrutiva do sono;
- Ortopédicas: geno valgo e geno varo, escoliose e osteoartrite;
- Cardiovasculares: hipertensão arterial;
- Psicológicas: ansiedade e depressão.

Sendo assim, os sinais e sintomas apresentados pelo paciente são essenciais para a identificação de etiologias que justifique a obesidade e/ou que estejam associadas ao quadro principal, como:

- Alteração de Altura;
 - Diferenciar, inicialmente, quadros de obesidade exógena e endógena;
 - Geralmente, pacientes com obesidade exógena apresentam alta estatura, ao passo que, pacientes com obesidade endógena apresentam baixa estatura;
- Presença de acantose nigricans;
 - Manchas escurecidas, espessas e aveludadas localizadas no pescoço, axilas, virilha, articulações dos dedos, joelhos e cotovelos;
 - Sugere um estado de resistência à insulina;
- Presença de amenorréia ou oligomenorréia associada a sinais hiperandrogenismo;
 - sugestivo de diagnóstico de SOP;
- Presença de hepatomegalia associada a desconforto abdominal e fadiga;
 - Quadro sugestivo de Doença Hepática Gordurosa;
 - Apesar de esta ser uma doença assintomática na maioria das vezes;
- Pacientes com poliúria, polidipsia e/ou perda ponderal;
 - Sugere diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2;
- Pacientes com histórico de ronco, sono agitado, pausas respiratórias durante o sono e sonolência durante o dia;
 - Sugere Apneia Obstrutiva do Sono;

2. Exame físico:

- Aferição do Peso;
- Aferição da Altura;
- IMC;
 - Principal parâmetro de medida da obesidade a partir de dois anos;
- Relação peso / altura;

- Principal parâmetro de medida da obesidade para crianças com idade inferior a dois anos;
- Pressão arterial;
- Medição da circunferência abdominal;
- Palpação do abdome;
- Exame da região cervical;
 - Afastar etiologias tireoidianas;
- Exame da genitália;
- Investigação ativa de alterações cutâneas;
 - Sinais de hiperandrogenismo, acantose nigricans, estrias e celulite;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Os exames laboratoriais devem ser escolhidos a partir de uma análise detalhada do paciente e interpretados respeitando os pontos de corte utilizados na pediatria:

1. Glicemia de Jejum;

- Maior ou igual a 100 mg/dl: sugere um estado de pré-diabetes;
- Acima de 126 mg/dl: indica diabetes;
 - Mas precisa ser repetido para ser confirmado ou se faz necessário outro teste;
 - Como o Teste oral de tolerância à glicose (TOTG);

2. TOTG;

- Realizado pela medida da glicemia em jejum e 2 horas após a ingestão de 1,75g/kg de glicose (máximo de 75g de glicose); sendo os pontos de corte:
 - Menor 155 mg/dl → Normal;
 - Entre 155 a 208 mg/dl → Estado de pré - diabetes;
 - Valor maior ou igual a 209 mg/dl → Diagnóstico de Diabetes;

3. Perfil Lipídico;

- Avaliado a partir de Exames como Colesterol total, suas frações e triglicerídeos;
 - Colesterol deve estar < 170 mg/dl;
 - HDL > 45 mg/dl;
 - LDL < 110 mg/dl;
 - Triglicerídeos a depender da idade;
 - < 75 mg/dl em pacientes de 2 a 9 anos;
 - < 90 mg/dl em pacientes entre 10 e 19 anos;

4. Prolactina, FSH, LH, Estradiol, S-DHEA, Testosterona livre e 17-OH-progesterona;

- Principalmente, em quadros de suspeita de SOP;

5. TSH e T4 Livre;

- Para pacientes com suspeita de Hipotireoidismo;

6. Polissonografia;

- Para pacientes com suspeita de Apneia Obstrutiva do Sono;

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Síndrome de Prader Willi	Ela é provocada por uma alteração no cromossomo 15 e é caracterizada por obesidade -em virtude da hiperfagia-, hipogonadismo, atraso no desenvolvimento, baixa estatura e hipotonia.
Mutação no gene MC4R	Indivíduos com mutação no gene MC4R, especialmente quando associada à hiperinsulinemia grave, apresentam um fenótipo de obesidade. A puberdade não é afetada e a hiperinsulinemia tende a diminuir com o tempo, resultando em redução da hiperfagia e melhora da obesidade.
Síndrome da obesidade hipotalâmica	Ocorre em virtude de lesões nos núcleos arqueado e/ou paraventricular; é marcada por uma não saciedade e uma não percepção encefálica do nível de adiposidade.

TRATAMENTO

1. Estimulação de Mudança de Estilo de Vida (MEV);

- Tratamento mais eficaz;
- Realizado tanto pelo paciente quanto por sua família;
- Composta por adesão a atividades físicas aeróbicas de intensidade moderada, com duração de 1h/dia, e a uma alimentação equilibrada e saudável;
 - Deve-se evitar alimentos de alto teor calórico, como sanduíches, doces, refrigerantes, frituras e salgadinhos; deve-se diminuir alimentos ricos em sal, gorduras saturadas e carboidratos simples; além de aumentar a ingestão de frutas, legumes e fibras;
 - Para isso, o auxílio de um nutricionista é imprescindível;

2. Medicamentos Anorexígenos;

- Utilizados em pacientes que não obtiveram resultados com as mudanças de estilo de vida;
- Apenas o **Orlistate** é aprovado pela FDA (Food and Drug Administration);
 - Deve ser usado apenas em pacientes a partir de 12 anos;
 - Atua inibindo a ação da lipase entérica, a fim de que os lipídeos não sejam absorvidos;
 - Seu efeito sobre a perda de peso é moderado, havendo, muitas vezes, efeitos gastrointestinais, como flatulência, eliminação de gordura pelo ânus e diarreia;
 - Somado a isso, pode haver deficiência das vitaminas lipossolúveis K, E, D e A;

- Sendo recomendado a sua reposição duas horas antes do uso do medicamento;
- A **Sibutramina** é um medicamento que inibe a recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina, ajudando a aumentar a saciedade e reduzir a fome, além de elevar o gasto energético;
 - A Anvisa, em março de 2010, reclassificou o remédio como "tarja preta" devido a esses riscos, adicionando contraindicações como doenças cardíacas, hipertensão descontrolada e distúrbios alimentares;
 - É indicada para maiores de 16 anos com obesidade grave e tem efeitos colaterais como dor de cabeça, boca seca, taquicardia e insônia;

3. Outras medicações que podem ser utilizadas em pacientes com obesidade;

- A **Metformina** é uma medicação que melhora a sensibilidade à insulina, reduz a produção de glicose pelo fígado e aumenta a captação de glicose nos músculos e fígado, além de diminuir os níveis de triglicerídeos e LDL;
 - A **dose inicial é de 500 mg**, podendo ser aumentada até **1 g duas vezes ao dia**, após as refeições;
 - Os principais efeitos colaterais incluem náusea, diarreia, dor abdominal, gosto metálico, anemia por deficiência de vitamina B12 e acidose láctica;
 - Pode ser usada para tratar o diabetes mellitus em crianças a partir de 10 anos de idade;

4. Cirurgia bariátrica;

- Pode ser uma alternativa em adolescentes de 16 a 18 anos com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ ou com IMC $> 35\text{kg/m}^2$ associada a alguma comorbidade, em que o tratamento clínico não resultou em efeitos satisfatórios por no mínimo dois anos;
- Algumas das técnicas cirúrgicas que podem ser utilizadas são gastrectomia vertical, banda gástrica ajustável, derivação gastrojejunal em Roux em Y e cirurgia de Scopinaro;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VALVES, Crésio de Aragão D. Endocrinologia pediátrica. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520458020.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555761474.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilene de M. Endocrinologia pediátrica 2ª ed. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520459492

CAPÍTULO XXX

DISLIPIDEMIAS

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-30

Ana Livia de Mesquita Sousa

Professora responsável: Bárbara Pinto Barbosa Cruz

DEFINIÇÃO

- Dislipidemias são distúrbios caracterizados por alterações no metabolismo dos lipídios (gorduras) no sangue;
 - Inclui alterações por elevação do colesterol total, LDL colesterol, triglicerídeos ou redução do HDL-colesterol;
 - Consequência: Aumento do risco cardiovascular;

ETIOLOGIA

- Podem ser classificadas em:
 - Primárias (Tabela 1);
 - causadas por defeito hereditário no metabolismo lipídico;
 - Secundárias (Tabela 2);
 - causadas por Doenças Crônicas, Medicamentos ou por Estilo de Vida Inadequado;

Tabela 1: Principais Dislipidemias Primárias conforme a alteração lipídica.

Classe da Dislipidemia	Diagnósticos Etiológicos
Hipercolesterolemias	• Hipercolesterolemia familiar homozigótica e heterozigótica • Dislipidemia familiar combinada • Disbetalipoproteinemia
Hipertrigliceridemias	• Hiperquilomicronemia familiar (deficiência da lipoproteína lipase, deficiência da ApoC-II) • Hipertrigliceridemia familiar • Dislipidemia familiar combinada • Disbetalipoproteinemia
Hipolipidemias	• Hipoalfalipoproteinemia familiar • Doença de Tangier • Deficiência da LCAT • Hipobetalipoproteinemia familiar • Abetalipoproteinemia • Doença de retenção os quilomícrons • Mutação inativadora PSCK9

Tabela 2: Dislipidemias secundárias conforme a base da deficiência.

Base	Diagnósticos
Endocrinopatias	Obesidade, DM1 e DM2, hipotireoidismo, hipopituitarismo, deficiência de GH, SOP,
Cardiopatias	Doença de Kawasaki, transplante cardíaco
Nefropatias	Síndrome nefrótica, síndrome hemolítico-urêmica, Pós transplante renal
Hepatopatias	Colestase neonatal, atresia biliar, síndrome de Alagille
Doenças de depósito	Glicogenoses, doença de Gaucher, doença de Niemann-Pick, doença de Tay-Sachs
Hábitos de vida	Sedentarismo, dieta rica em carboidratos ou em gordura saturada, tabagismo
Medicamentos	Corticosteróides, tiazídicos, betabloqueadores, contraceptivos orais hormonais, esteróides anabólicos, ciclosporina, antirretrovirais e isotretinoína.

FATORES DE RISCO

- História familiar em parentes de 1º grau;
 - Doença Cardiovascular Precoce;
 - Dislipidemia;
 - Obesidade;
- Fatores culturais e estilo de vida da família;
 - Hábitos como comer junto à mesa;
 - Assistir a telas durante a refeição;
 - Preferências por fast foods;

FATORES DE PROTEÇÃO

- Aleitamento materno por mais de 6 meses;
- Dieta mediterrânea;
- Atividade física moderada a vigorosa com duração de 45 minutos por dia;

TRIAGEM DE DISLIPIDEMIAS NA PEDIATRIA

- Deve ser realizada conforme é mencionado na Tabela 3.

Tabela 3: Indicações de Triagem de Dislipidemia na Pediatria conforme a idade.

FAIXA ETÁRIA	TRIAGEM
< 2 ANOS	Sem indicação
2 A 8 ANOS	Para crianças com fatores de risco: história familiar de infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica (em homens abaixo de 55 anos e

FAIXA ETÁRIA	TRIAGEM
	mulheres abaixo de 65 anos), história familiar de hipercolesterolemia ou história familiar desconhecida outros fatores de risco cardiovascular: hipertensão, diabetes melito, tabagismo passivo ou obesidade
9 A 11 ANOS	Para todos
12 A 16 ANOS	Para crianças com fatores de risco: caso ocorra história familiar positiva, ou um novo fator de risco
17 A 21 ANOS	Para todos

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

- Anamnese:
 - Identificação: Idade e sexo;
 - HDA: em geral, não possuem sinais clínicos observáveis;
 - diagnóstico, na maiorias dos casos, é feito por meio de exames laboratoriais de rotina;
 - entretanto, em casos reservados, podem haver Alterações ao Exame Físico;
 - HPP:
 - Doenças de base;
 - História de Dislipidemia;
 - Uso de medicamentos;
 - Fatores de Risco;
 - Hábitos de vida: Anamnese Alimentar e Acompanhamento com Nutricionista;
- Exame Físico;
 - Antropometria
 - Pesquisa de Marcadores de Doenças endócrino metabólicas:
 - Acantosis nigricans;
 - Face pletórica;
 - Hirsutismo;
 - Acne;
 - Estrias Violáceas;
 - Giba torácica;
 - Bócio;
 - Pele fria e seca;
 - Hepatomegalia;

- Pesquisa de Sinais Sugestivos de Depósitos de Lipídios:
 - Arco Corneal;
 - Halo Esbranquiçado na Córnea;
 - Xantelasma;
 - Xantomas;
 - Eruptivos;
 - Tuberosos;
 - Tuberoeruptivos;
 - Tendinosos;
 - Palmares;
- Pesquisa de Sinais de Hipolipidemia;
 - Ataxia;
 - Opacidade Corneana;
 - Tonsilas Alaranjadas;
 - Retinite Pigmentosa;

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Os valores de referência estão resumidos na Tabela 4.

Tabela 4: Valores de referência para o perfil lipídico (mg/dL) em indivíduos entre 2 e 19 anos:

Lipídios	Nível aceitável em jejum (mg/dl)	Nível aceitável sem jejum (mg/dl)
Colesterol total	< 170	150-169
LDL-c	< 110	< 110
HDL-c	> 45	> 45
Não-HDL-c	< 120	-
Triglicerídeos 0-9 anos	< 75	< 85
Triglicerídeos 10-19 anos	< 90	< 100

TRATAMENTO

- Objetivo: inclui evitar ou tratar causas modificáveis e secundárias;
- Na pediatria devemos levar em consideração algumas condições e fatores de risco para o tratamento das dislipidemias;
- **Indicação de Tratamento Não Farmacológico e/ou Farmacológico:**
 - História familiar positiva de infarto do miocárdio, angina, morte súbita em pais, avós ou tios (em idade inferior a 55 anos em mulheres e inferior a 65 anos em homens);

- Fatores de risco altos:
 - Hipertensão que requer tratamento;
 - Índice de massa corpórea (IMC) no percentil acima de 97%;
 - Tabagismo;
 - Hipercolesterolemia familiar homozigótica;
 - Diabetes melito;
 - Doença renal crônica;
 - Doença renal em estágio final;
 - Pós Transplante Renal e/ou Cardíaco ;
 - Doença de Kawasaki com Aneurisma;
- Fatores de Risco Moderados:
 - Hipertensão que Não Requer Tratamento;
 - IMC entre percentil 95% e 97%;
 - HDL-c < 40 mg/dl;
 - Hipercolesterolemia Familiar Heterozigótica;
 - Doença de Kawasaki com Aneurisma Coronariano Regredido;
 - Doença Inflamatória Crônica;
 - Lúpus Eritematoso Sistêmico;
 - Artrite Reumatoide Juvenil;
 - Síndrome Nefrótica;
 - Infecção pelo HIV;
- **Tratamento Não Farmacológico;**
 - Mudança de Estilo de Vida (MEV);
 - Atividade física moderada a vigorosa por pelo menos uma hora por dia;
 - Limitação do tempo de tela;
 - no máximo duas horas/dia;
 - Dieta;
 - substituição de gorduras saturadas de origem animal (manteiga, banha, bacon, toucinho) por gorduras poli-insaturadas (óleo de girassol, milho e soja) ou monoinsaturadas (azeite de oliva, óleo canola);
 - evitar o consumo de gorduras trans;
 - utilizar produtos lácteos semidesnatados;
 - aumentar a ingesta de fibras solúveis;
 - substituir carboidratos simples por carboidratos complexos;
 - diminuindo consumo de açúcar e bebidas adoçadas;

- aumentar o consumo de peixes para elevar a oferta de ômega-3;
- **Tratamento Farmacológico;**
 - Indicação:
 - MEV são Insuficientes para o Tratamento; OU
 - Níveis séricos de LDL > 190 mg/dL, na ausência de fatores de risco;
 - Níveis séricos de LDL > 160 mg/dL, na presença de fatores de risco;
 - Níveis séricos de LDL > 130 mg/dL, em pacientes com diabetes melito;
 - Níveis séricos de triglicérides > 500 mg/dL, com obesidade grave ou com formas monogênicas de dislipidemia;
 - Opções de Tratamento Medicamentoso na Pediatria:
 - **Estatinas**
 - 1ª linha no tratamento;
 - Uso aprovado para pacientes maiores de 10 anos;
 - Nos casos de HF Homozigótica podem ser usadas de forma precoce, a partir de 2 anos de idade;
 - Representantes:
 - **Sinvastatina** 5 a 40 mg/dia;
 - **Atorvastatina** 10 a 20 mg/dia;
 - **Rosuvastatina** 5 a 20 mg/dia;
 - **Pravastatina** 20 a 40 mg/dia;
 - Deve-se iniciar com a menor dose possível da estatina e se o nível de LDL-c não reduzir de forma satisfatória, recomenda-se aumentar a dose da estatina, ou adicionar outra droga hipolipemiante ao esquema terapêutico;
 - Antes de iniciar e durante o tratamento devem ser dosados: Alanina Aminotransferase (TGO), Aspartato Aminotransferase (TGP) e Creatininafosfoquinase (CPK);
 - Possíveis efeitos colaterais: elevação das enzimas hepáticas e da CPK, dor abdominal, náuseas, cefaleia, mialgia, miosite, rabdomiólise e teratogênese;
 - **Resinas (Sequestrantes de Ácidos Biliares);**
 - Representantes:
 - Colestiramina;
 - Colestipol;
 - Colesevelam;
 - mais aceito pela melhor palatabilidade;
 - Efeitos Colaterais: diminuição da absorção intestinal de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K) e de folato, diminuição da absorção de

medicamentos (digoxina, tiroxina, estatinas, ferro), manifestações gastrointestinais, aumento dos triglicerídeos, elevação da homocisteína e acidose hiperclorêmica;

- **Fibratos**

- Drogas de 1ª linha no manejo da hipertrigliceridemia grave;
 - quando os triglicerídeos ultrapassam 500 mg/dL;
- Efeitos adversos: miopatia, náuseas, vômitos, dor abdominal, leucopenia, elevação das transaminases e da CPK, mialgia, fraqueza muscular e predisposição para colelitíase;

- **Inibidores da Absorção do Colesterol;**

- Representante: **Ezetimibe**;
 - Uso aprovado para tratamento de hipercolesterolemia em pacientes maiores de 10 anos;
 - Quando associado a estatina tem eficácia superior ao uso de sinvastatina em monoterapia.
- Efeito adverso mais relevante: Elevação das Transaminases;

- **Fitoesteróis;**

- Quando utilizados na dose de 1-3g/dia associado a dieta saudável promove redução de 10 a 15% do LDL-c;

- **Ácidos graxos ômega-3;**

- Na dislipidemia devem ser usados os derivados do óleo de peixe (EPA e DHA) por serem mais eficazes;
- Nos quadros moderados a graves (TG > 500 mg/dL) a dose utilizada é de 1 a 4 gramas/dia;
- Principais efeitos colaterais são os sintomas gastrointestinais;

- **Orlistate;**

- Aprovado para uso em crianças maiores de 12 anos para redução do peso na obesidade e no DM2.
 - Pode ser utilizado para redução dos níveis séricos de TG na hiperlipoproteinemia tipo 1, em associação com uma dieta com baixo teor de gorduras e suplementação de vitaminas lipossolúveis;

- **Metas Terapêuticas;**

- Níveis Séricos de LDL-c abaixo de 130 mg/dL ou redução em 50% em relação ao nível prévio de LDL-c;
 - naquelas crianças com fatores de risco é recomendável níveis de LDL-c < 100 mg/dL;

PREVENÇÃO

- Hábitos saudáveis, como alimentação saudável e exercícios físicos regulares, quando iniciados na infância e adolescência, tem efeito benéfico na vida adulta, pois estudos sugerem que a aterosclerose se inicia nos primeiros anos de vida;

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bamba V. Update on screening, etiology, and treatment of dyslipidemia in children. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(9):3093-102.

CANDÁS ESTÉBANEZ, B. et al. Estrategia para el diagnóstico de las dislipidemias. Recomendación 2018. Revista del Laboratorio Clínico, v. 12, n. 4, p. e21–e33, out. 2019.

ELKINS, C. et al. Clinical Practice Recommendations for Pediatric Dyslipidemia. Journal of Pediatric Health Care, v. 33, n. 4, p. 494–504, jul. 2019.

PSATY, B. M.; RIVARA, F. P. Universal Screening and Drug Treatment of Dyslipidemia in Children and Adolescents. JAMA, v. 307, n. 3, 18 jan. 2012.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Departamento Científico de Endocrinologia da Sociedade Brasileira de Pediatria (2019 - 2021). Dislipidemia na criança e no adolescente – Orientações para o Pediatra. Guia Prático de Atualização Nº 8. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2020.

CAPÍTULO XXXI

SÍNDROME METABÓLICA

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-31

Moisés Felipe Rabelo Dias

Ana Livia de Mesquita Sousa

Professora responsável: Bárbara Pinto Barbosa Cruz

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

- Para avaliar dislipidemia, deve-se solicitar colesterol total e suas frações. Os valores normais para a faixa pediátrica são: CT < 170 mg/dl, HDL > 45 mg/dl, LDL < 110 mg/dl, VLDL < 23 mg/dl e triglicerídeos < 100 mg/dl.
- Para descartar hipotireoidismo, deve-se solicitar T4L e TSH.
- Para avaliar distúrbios da glicemia, deve-se solicitar o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), em que a glicemia deve ser medida em jejum e duas horas após o paciente ingerir 1,75 g de glicose/kg (máximo de 75 g). Os valores da glicemia pós-estímulo podem ser normais (< 140 mg/dL), compatíveis com intolerância à glicose (entre 140 e 199 mg/dL) e compatíveis com diabetes ($\geq$ 200 mg/dL).
- Para avaliar possível doença hepática gordurosa do fígado, deve-se solicitar AST, ALT, GGT, fosfatase alcalina.
- Deve-se fazer solicitação de ureia, creatinina e ácido úrico, dado que a resistência insulínica pode levar à hiperuricemia.

TRATAMENTO

- No tratamento da síndrome metabólica, o foco deve ser a correção dos componentes que estão alterados.
- Com relação à obesidade, deve-se pensar primeiramente na mudança do fator comportamental, com prática de atividades físicas aeróbias 5x na semana por um tempo mínimo de 20 minutos, além de uma dieta hipocalórica receitada por um nutricionista. O uso de telas deve ser de no máximo duas horas por dia.
- A **sibutramina** pode ser usada em pacientes $\geq$ 16 anos na dosagem de **10-15 mg, 1x VO** por no máximo dois anos. Ele age principalmente aumentando a saciedade e o gasto energético. Pode ter efeitos colaterais, como boca seca, taquicardia, hipertensão arterial e constipação, não devendo ser usada em quem tem doença arterial coronariana e hipertensão arterial não controlada.
- O **orlistate** pode ser usado em pacientes com idade $\geq$ 12 anos em uma **dose de 120mg VO a cada 8h**. Ele atua inibindo a ação da lipase e tem como efeitos colaterais a flatulência, a deficiência de vitaminas A, D, E e K, além de incontinência fecal.
- Em pacientes com idade $\geq$ 8 anos que apresentam dislipidemia, as estatinas podem ser usadas em algumas situações: LDL > 190 mg/dl sem fator de risco para doença

cardiovascular, LDL > 160 mg/dl com fator de risco para doença cardiovascular e LDL > 130 mg/dl em crianças com DM1.

Tabela sobre uso de estatinas na dislipidemia pediátrica (iniciar com menor dose)

Droga	Apresentação comercial	Posologia (via oral)
Rosuvastatina	Crestor, Vivacor: comp. 10 e 20 mg	5 a 20 mg/dia
Atorvastatina	Lipitor, Citalor: comp. 10, 20, 40 e 80 mg	10 a 40 mg/dia
Sinvastatina	Vaslip, Zocor: comp. 10 e 20 mg	5 a 40 mg/dia
Lovastatina	Mevacor, Reducol: comp. 10 mg	10 a 40 mg/dia
Pravastatina	Mevalotin, Pravacol: comp. 10 mg	10 a 40 mg/dia
Fluvastatina	Lescol: comp. 20 e 40 mg, e comp. XL de 80 mg	20 a 40 mg/dia

- Em adolescentes acima de 10 anos com DM2, pode-se usar a **metformina**, podendo ser **iniciada na dose de 250 mg a 500 mg, VO, 1 vez ao dia, e ir aumentando até a dosagem de 1g, VO, a cada 12h**. Possui como efeitos adversos náusea, diarreia, dor abdominal e anemia megaloblástica.
- Em pacientes com **hipertensão arterial**, alguns fármacos da classe dos **IECA**, como o **enalapril e o captopril**, e da classe dos **bloqueadores dos receptores da angiotensina**, como o **losartano**, podem ser utilizados no tratamento.

Tabela sobre uso de anti-hipertensivos na hipertensão arterial da síndrome metabólica:

Classe	Droga	Apresentação comercial	Posologia (via oral)
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	Benazepril	Lotensin (comp: 5 e 10 mg)	0,2 a 0,6 mg/kg/dia (1 vez/dia)
	Captopril	Capoten (comp: 12,5, 25 e 50 mg)	0,3 a 0,5 mg/kg/dia (2 a 3 vezes/dia)
	Enalapril	Renitec (comp: 5, 10 e 20 mg)	0,1 a 0,6 mg/kg/dia (1 vez/dia)
	Fosinopril	Monopril (comp: 10 e 20 mg)	0,1 a 0,6 mg/kg/dia (1 vez/dia)
	Lisinopril	Zestril (comp: 5, 10, 20 e 30 mg)	0,1 a 0,6 mg/kg/dia (1 vez/dia)
	Quinapril	Accupril (comp: 10 e 20 mg)	0,1 a 0,6 mg/kg/dia (1 vez/dia)
	Ramipril	Triatec (comp: 2,5, 10 e 10 mg)	0,1 a 0,6 mg/kg/dia (1 vez/dia)
			5 a 80 mg/dia (1 vez/dia) 2,5 a 20 mg/dia (1 vez/dia)
Bloqueadores do receptor de angiotensina	Candesartano	Atacand (comp: 8 e 16 mg)	4 a 32 mg/dia (1 vez/dia)
	Ibersartano	Aprovel (comp. 150 e 300 mg)	75 a 300 mg/dia (1 vez/dia)
	Losartano	Cozaar (comp: 12,5 e 50 mg)	0,7 a 1,4 mg/kg/dia (1 vez/dia)

Classe	Droga	Apresentação comercial	Posologia (via oral)
Betabloqueadores	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Propranolol	Ablok (comp: 25, 50 mg) Concor (comp: 2,5, 5, 10 mg) Lopressor (comp: 100 mg) Inderal comp: 10, 40 e 80 mg)	0,5 a 2 mg/kg/dia (1 a 2 vezes/dia) 2,5 a 10 mg/dia (1 vez/dia) 1 a 6 mg/kg/dia (2 vezes/dia) 1 a 6 mg/kg/dia (2 a 3 vezes/dia)
Diuréticos	Hidroclorotiazida	Clorana (comp: 25 e 50 mg)	0,5 a 3 mg/kg/dia (1 vez/dia)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VALVES, Crésio de Aragão D. Endocrinologia pediátrica. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520458020.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Editora Manole, 2020. E-book. ISBN 9786555761474.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilene de M. Endocrinologia pediátrica 2ª ed. Barueri: Editora Manole, 2019. E-book. ISBN 9788520459492

CAPÍTULO XXXII

HIPOPARATIREOIDISMO

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-32

DEFINIÇÃO

O hipoparatiroidismo é uma síndrome clínica e bioquímica caracterizada por secreção insuficiente de paratormônio (PTH) ou por ação inadequada do PTH nos tecidos-alvo. O resultado típico é hipocalcemia associada a hiperfosfatemia, com PTH baixo ou inapropriadamente normal para o grau de hipocalcemia. No pseudo-hipoparatiroidismo, há resistência periférica ao PTH; por isso, o PTH encontra-se elevado, apesar de hipocalcemia e hiperfosfatemia.

Para lembrar: na hipocalcemia, o PTH deve estar elevado. PTH baixo ou “normal” diante de cálcio baixo é inadequado e sugere hipoparatiroidismo.

FISIOLOGIA ESSENCIAL PARA ENTENDER A DOENÇA

- **PTH:** aumenta a reabsorção renal de cálcio, reduz a reabsorção tubular de fósforo e estimula a 1-alfa-hidroxilase renal, aumentando a produção de 1,25(OH)₂ vitamina D.
- **Vitamina D ativa:** aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo e participa da mineralização óssea.
- **CaSR:** o receptor sensor de cálcio funciona como “calciostato”; quando ativado, reduz a secreção de PTH e aumenta a excreção renal de cálcio.
- **Magnésio:** níveis muito baixos ou muito altos podem reduzir a secreção e/ou a ação do PTH, devendo ser sempre avaliados na investigação da hipocalcemia.

CLASSIFICAÇÃO E ETIOLOGIA

O hipoparatiroidismo pode ser congênito ou adquirido, transitório ou permanente, síndrômico ou não síndrômico. Em adolescentes e adultos, a causa mais frequente é pós-cirúrgica. Em recém-nascidos e lactentes, deve-se valorizar causas transitórias neonatais e formas genéticas, especialmente quando há dismorfismos, cardiopatia, imunodeficiência, surdez, doença renal ou história familiar.

Grupo	Principais causas	Pistas clínicas/laboratoriais
Produção insuficiente de PTH	Pós-tireoidectomia/paratireoidectomia; radioterapia cervical; doença infiltrativa; autoimune; congênito isolado.	PTH baixo ou inapropriadamente normal, hipocalcemia, hiperfosfatemia.
Hipoparatiroidismo genético não sindrômico	Variantes em PTH, GCM2, SOX3; hipocalcemia autossômica dominante por variantes ativadoras do CaSR ou GNA11.	Início neonatal/infantil, história familiar; no CaSR pode haver hiper calciúria desproporcional.
Hipoparatiroidismo sindrômico	Síndrome de DiGeorge/22q11.2, APECED, Barakat/HDR, Kenny-Caffey, Sanjad-Sakati, CHARGE, Kearns-Sayre.	Dismorfismos, cardiopatia, imunodeficiência, candidíase crônica, Addison, surdez, doença renal ou atraso do desenvolvimento.
Distúrbios do magnésio	Hipomagnesemia grave ou hipermagnesemia.	Hipocalcemia funcional por redução da secreção/ação do PTH; dosar magnésio em toda hipocalcemia.
Pseudo-hipoparatiroidismo	Resistência ao PTH, geralmente relacionada ao GNAS e distúrbios afins.	PTH elevado, hipocalcemia, hiperfosfatemia e função renal preservada; pode haver osteodistrofia hereditária de Albright.

QUADRO CLÍNICO

As manifestações decorrem principalmente da hipocalcemia e variam conforme velocidade de instalação, intensidade da queda do cálcio e idade da criança. A hipocalcemia aguda costuma ser mais sintomática; formas crônicas podem cursar com manifestações neurológicas, dentárias, oculares e calcificações ectópicas.

- **Neuromusculares:** parestesias, câimbras, mialgias, fraqueza, tetania, espasmo carpopedal, sinais de Trousseau e Chvostek.
- **Neurológicas:** irritabilidade, convulsões, cefaleia, parkinsonismo, alterações de marcha, disartria e calcificações de gânglios da base.
- **Cardiovasculares:** prolongamento do QT, arritmias, bradicardia e, em casos graves, insuficiência cardíaca.
- **Respiratórias:** laringoespasma e broncoespasmo, especialmente em lactentes.
- **Pele, anexos e dentes:** pele seca, alopecia, unhas frágeis, hipoplasia do esmalte, atraso de erupção dentária e cáries.
- **Oculares:** catarata e pseudopapiledema em quadros crônicos.

Sinais semiológicos: Trousseau é mais sensível que Chvostek. O sinal de Trousseau é pesquisado com insuflação do manguito acima da pressão sistólica por cerca de 3 minutos, provocando espasmo carpal.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O diagnóstico deve ser confirmado com cálcio total corrigido pela albumina e/ou cálcio ionizado, fósforo, magnésio, PTH e avaliação da função renal. O cálcio ionizado é preferível quando há hipoalbuminemia, instabilidade clínica ou dúvida diagnóstica.

Exame	Achado esperado no hipoparatiroidismo	Observação prática
Cálcio total corrigido ou cálcio ionizado	Baixo	Corrigir cálcio pela albumina. Cálcio ionizado é mais confiável.
PTH intacto	Baixo ou inapropriadamente normal	PTH “normal” diante de hipocalcemia é resposta inadequada.
Fósforo	Elevado	Diferencia de muitas causas de hipocalcemia com PTH elevado.
Magnésio	Normal, baixo ou alto	Hipomagnesemia/hipermagnesemia podem causar hipoparatiroidismo funcional.
25(OH)vitamina D	Variável	Investigar deficiência associada e ajustar reposição.
1,25(OH) ₂ vitamina D	Baixa ou normal-baixa	PTH baixo reduz ativação renal da vitamina D.
Calciúria	Pode estar elevada com tratamento ou em CaSR ativador	Monitorar para evitar nefrolitíase/nefrócalcinose.
Função renal	Habitualmente preservada	Doença renal crônica causa hiperfosfatemia e PTH elevado, não hipoparatiroidismo típico.

Cálcio total corrigido pela albumina: $Ca \text{ corrigido (mg/dL)} = \text{cálcio total medido} + 0,8 \times (4 - \text{albumina em g/dL})$.

QUANDO PENSAR EM PSEUDO-HIPOPARATIREOIDISMO

Suspeitar quando houver hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH elevado com função renal preservada. O diagnóstico deve ser considerado especialmente quando há fenótipo de osteodistrofia hereditária de Albright: baixa estatura, obesidade de início precoce, face arredondada, braquidactilia/braquimetacarpia, ossificações subcutâneas, alterações dentárias, déficit cognitivo ou resistência a outros hormônios, como TSH, gonadotrofinas e GHRH.

EXAMES DE IMAGEM E AVALIAÇÃO DE COMPLICAÇÕES

- **Eletrocardiograma:** indicado na hipocalcemia sintomática ou grave para avaliar prolongamento do QT e arritmias.
- **Ultrassonografia renal:** útil para rastrear nefrolitíase ou nefrocalcinose, sobretudo em uso crônico de cálcio/calcitriol ou hipercalcúria.
- **Tomografia de crânio:** não é exame de rotina; considerar em sintomas neurológicos, convulsões de difícil controle ou suspeita de calcificações de gânglios da base.
- **Densitometria óssea:** não confirma o diagnóstico; pode mostrar densidade mineral óssea aumentada pela baixa remodelação óssea e tem papel individualizado no seguimento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA HIPOCALCEMIA

Condição	PTH	Pistas de diferenciação
Hipoparatiroidismo	Baixo ou inadequadamente normal	Hipocalcemia + hiperfosfatemia + função renal preservada.
Deficiência de vitamina D	Elevado	25(OH)vitamina D baixa, FA elevada, fósforo baixo ou normal; sinais de raquitismo quando crônica.
Doença renal crônica	Elevado	TFGe reduzida, hiperfosfatemia e alterações do metabolismo mineral ósseo.
Hipomagnesemia grave	Baixo ou inadequado	Corrigir magnésio é essencial para resposta ao cálcio/vitamina D.
Pseudo-hipoparatiroidismo	Elevado	Resistência ao PTH, função renal preservada, possível fenótipo de OHA.
Pancreatite, sepse, rabdomiólise, síndrome de lise tumoral	Variável	Contexto clínico agudo e alterações laboratoriais associadas.

TRATAMENTO

Hipocalcemia aguda ou sintomática

É emergência quando há convulsão, tetania, laringoespasmo, arritmia, prolongamento importante do QT ou cálcio muito baixo. O tratamento deve ser feito com monitorização cardíaca, acesso venoso seguro e controle seriado de cálcio, fósforo, magnésio e função renal.

- **Gluconato de cálcio 10% EV:** administrar lentamente em 10 a 20 minutos. A dose deve ser calculada conforme cálcio elementar e peso, evitando extravasamento.

- **Após bolus:** se necessário, manter infusão contínua de cálcio até estabilização clínica e transição para via oral.
- **Magnésio:** corrigir hipomagnesemia associada, pois ela pode impedir a normalização da calcemia.
- **Transição:** iniciar cálcio oral e calcitriol assim que possível, ajustando conforme controles laboratoriais.

Cuidado: sais de cálcio intravenosos podem causar lesão tecidual grave se houver extravasamento. Evitar infusão junto com bicarbonato ou fosfato pelo risco de precipitação.

Tratamento crônico

O objetivo é controlar sintomas mantendo o cálcio sérico no limite inferior da normalidade ou discretamente abaixo, sem hipercalcúria, hiperfosfatemia importante, produto cálcio-fósforo elevado, nefrolitíase ou nefrocalcinose.

- **Cálcio oral:** preferir sais sem fósforo, como carbonato ou citrato de cálcio. O carbonato deve ser administrado com refeições; o citrato é opção em uso de inibidor de bomba de prótons ou baixa acidez gástrica.
- **Calcitriol:** é o análogo de vitamina D mais utilizado, pois independe da ativação renal estimulada pelo PTH. Ajustar dose conforme cálcio, fósforo e calciúria.
- **Colecalciferol:** corrigir deficiência de vitamina D associada, conforme 25(OH)vitamina D.
- **Diurético tiazídico:** pode ser usado quando há hipercalcúria persistente, associado a dieta com restrição moderada de sódio e monitorização de eletrólitos.
- **Terapia com PTH:** pode ser considerada em casos selecionados de difícil controle, necessidade de altas doses de cálcio/calcitriol, hipercalcúria, doença renal ou baixa qualidade de vida, conforme disponibilidade e avaliação especializada.

MONITORIZAÇÃO

Situação	Conduta de monitorização
Início do tratamento ou ajuste de dose	Reavaliar cálcio, fósforo, magnésio e creatinina em 1 a 2 semanas, ou antes se houver sintomas.
Paciente estável	Avaliar cálcio, fósforo, magnésio, creatinina/eTFG e 25(OH)vitamina D periodicamente; individualizar frequência conforme controle.
Uso crônico de cálcio/calcitriol	Monitorar calciúria e realizar avaliação renal por imagem quando indicado.
Pseudo-hipoparatiroidismo	Além do metabolismo cálcio-fósforo, rastrear resistência a TSH, alterações puberais, crescimento, obesidade e manifestações neurocognitivas.
Gestação/lactação	Ajustes frequentes podem ser necessários; monitorar para evitar hipo ou hipercalcemia materna e fetal/neonatal.

FLUXO RÁPIDO PARA O MANUAL

1. Confirmar hipocalcemia: cálcio ionizado ou cálcio total corrigido pela albumina.
2. Dosar PTH, fósforo, magnésio, 25(OH)vitamina D, creatinina/eTFG e calciúria.
3. PTH baixo ou inadequadamente normal + fósforo alto: pensar em hipoparatireoidismo.
4. PTH alto + fósforo alto + função renal preservada: pensar em pseudo-hipoparatireoidismo.
5. Hipocalcemia sintomática ou grave: tratar com cálcio EV e monitorização cardíaca.
6. Tratamento crônico: cálcio oral + calcitriol, com alvo de cálcio no limite inferior da normalidade e prevenção de hipercalciúria.
7. Investigar causa: pós-cirúrgica, autoimune, magnésio, genética/sindrômica, pseudo-hipoparatireoidismo e medicações.

PONTOS-CHAVE

- A dosagem de magnésio é obrigatória na avaliação da hipocalcemia.
- PTH normal em hipocalcemia não é normal: é uma resposta inadequada.
- No hipoparatireoidismo, o tratamento não deve buscar cálcio alto; o alvo é a menor calcemia que controle sintomas e evite complicações.
- A hipercalciúria é uma das principais limitações do tratamento convencional com cálcio e calcitriol.
- Em lactentes com hipocalcemia, cardiopatia, infecções de repetição ou dismorfismos, pensar em síndrome de DiGeorge/22q11.2 e outras causas genéticas.
- No pseudo-hipoparatireoidismo, investigar resistência a outros hormônios e manifestações da osteodistrofia hereditária de Albright.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVES, Crésio de Aragão Dantas. Endocrinologia pediátrica. 2. ed. Barueri: Manole, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Hipoparatireoidismo. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

CIPRIANI, C.; BILEZIKIAN, J. P. Clinical presentation of hypoparathyroidism. Journal of the Endocrine Society, [s. l.], v. 5, n. 3, bvab003, 2021.

KHAN, A. A.; BILEZIKIAN, J. P.; et al. Evaluation and management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines from the Second International Workshop. Journal of Bone and Mineral Research, [s. l.], v. 37, n. 12, p. 2568-2585, 2022.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Manole, 2020. E-book. p.Capa. ISBN 9786555761474. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555761474/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. E-book. p.A. ISBN 9788520459492. Disponível em:

<https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

VILAR, Lucio. Endocrinologia clínica. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

CAPÍTULO XXXIII

HIPERPARATIREOIDISMO

DOI: 10.51859/amplla.epm762.1126-33

INTRODUÇÃO

O hiperparatireoidismo (HPT) é definido pela elevação do paratormônio (PTH) acima do esperado para a calcemia. Em pediatria, o hiperparatireoidismo primário é raro, mas costuma ser mais sintomático que no adulto, com maior frequência de manifestações renais, ósseas e gastrointestinais ao diagnóstico.

O ponto central da avaliação é confirmar se a hipercalcemia é dependente de PTH e, em seguida, definir a etiologia, a gravidade e a necessidade de tratamento clínico urgente ou cirúrgico.

Tome nota! PTH elevado na presença de hipercalcemia é inadequado e sugere hiperparatireoidismo primário ou terciário. No hiperparatireoidismo secundário, o cálcio costuma estar normal ou baixo, pois o aumento do PTH é uma resposta compensatória.

FISIOLOGIA EM POUCAS LINHAS

- O cálcio ionizado é a fração biologicamente ativa do cálcio circulante.
- O receptor sensível ao cálcio (CaSR) funciona como “calciostato”: hipocalcemia estimula PTH; hipercalcemia inibe PTH.
- O PTH aumenta a reabsorção renal de cálcio, reduz a reabsorção renal de fósforo e estimula a produção renal de 1,25(OH)₂vitamina D.
- No osso, o PTH aumenta a reabsorção óssea por mediação osteoblástica/osteoclástica, envolvendo o sistema RANK/RANKL/OPG.
- O resultado laboratorial típico do HPT primário é: cálcio elevado, PTH elevado ou inapropriadamente normal e fósforo baixo ou baixo-normal.

CLASSIFICAÇÃO

Característica	HPT primário	HPT secundário	HPT terciário
Mecanismo	Secreção autônoma por doença da paratireoide	Resposta compensatória a hipocalcemia, deficiência/resistência	Autonomia após estímulo crônico do HPT secundário

Característica	HPT primário	HPT secundário	HPT terciário
		à vitamina D, má absorção ou DRC	
Autonomia	Sim	Não	Sim
Reversibilidade	Não, em geral	Sim, ao tratar a causa	Não, em geral
Cálcio sérico	Elevado; pode ser normal no HPT primário normocalcêmico	Normal ou baixo	Elevado
Fósforo sérico	Baixo ou normal	Baixo; elevado se doença renal crônica	Baixo ou normal
PTH	Elevado ou inapropriadamente normal	Elevado	Elevado

EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA

O hiperparatireoidismo primário pediátrico é raro, com incidência estimada em cerca de 1 caso para 200.000 a 300.000 crianças e prevalência aproximada de 2 a 5 por 100.000. Em crianças maiores e adolescentes, a causa mais comum é o adenoma de paratireoide, geralmente uniglandular.

Nos neonatos e lactentes pequenos, a etiologia é diferente: formas associadas a variantes inativadoras do CaSR podem causar hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) ou hiperparatireoidismo primário neonatal grave.

Grupo/causa	Principais exemplos	Pista prática
Neonato/lactente	FHH por CASR, GNA11 ou AP2S1; hiperparatireoidismo neonatal grave por CASR; HPT neonatal secundário a hipocalcemia materna	Hipercalcemia precoce, hipotonia, dificuldade alimentar, vômitos, desidratação, fraturas ou hipocalciúria
Criança/adolescente	Adenoma esporádico; hiperplasia multiglandular; carcinoma raro; uso crônico de lítio	Sintomas renais, ósseos, gastrointestinais; cálcio elevado com PTH elevado/inapropriadamente normal
Formas familiares/sindrômicas	NEM1 (MEN1), NEM2A (RET), NEM4 (CDKN1B), síndrome HPT-tumor de mandíbula (CDC73), HPT familiar isolado	História familiar de hipercalcemia, nefrolitíase, paratireoidectomia, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, tumores hipofisários/pancreáticos ou tumores de mandíbula
HPT secundário	Deficiência de vitamina D, raquitismo dependente de vitamina D, má absorção, doença renal crônica, doença hepatobiliar	PTH elevado com cálcio normal/baixo; fósforo depende da causa; tratar doença de base

Grupo/causa	Principais exemplos	Pista prática
HPT terciário	Evolução de HPT secundário crônico, especialmente doença renal crônica	Hipercalcemia + PTH elevado após longo período de estímulo paratireoidiano

QUADRO CLÍNICO

As manifestações variam conforme idade, etiologia, duração da hipercalcemia e nível sérico de cálcio. Em pediatria, a apresentação sintomática é frequente.

Sistema	Manifestações possíveis
Gastrointestinal	Dor abdominal, anorexia, náuseas, vômitos, constipação, polidipsia, doença péptica, pancreatite.
Renal	Poliúria, diabetes insípido nefrogênico, hipercalcúria, nefrolitíase, nefrocalcinose, hematúria, insuficiência renal.
Ósseo/muscular	Dor óssea ou articular, fraturas, osteíte fibrosa cística, tumor marrom, deformidades, fraqueza, mialgia, miopatia proximal.
Neurológico/psiquiátrico	Cefaleia, fadiga, ansiedade, depressão, letargia, confusão, torpor, convulsão e coma nas formas graves.
Cardiovascular	Hipertensão arterial, bradicardia, arritmias, encurtamento do intervalo QT.
Oftalmológico/odontológico	Ceratopatia em banda, conjuntivite, alterações dentárias em quadros crônicos.
Emergência: crise hipercalcêmica deve ser suspeitada em cálcio total corrigido > 14 mg/dL ou em cálcio 12-14 mg/dL com sintomas importantes, especialmente desidratação, rebaixamento do sensorio, arritmia, convulsão ou insuficiência renal aguda.	

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

O que perguntar

- Idade e contexto: neonatal, infância ou adolescência; história gestacional e neonatal nos lactentes.
- Sintomas de hipercalcemia: poliúria, polidipsia, constipação, anorexia, vômitos, dor abdominal, fraqueza, alteração neurológica.
- Sintomas crônicos: dor óssea, fraturas, deformidades, nefrolitíase, nefrocalcinose, pancreatite.
- Uso de medicamentos/suplementos: lítio, tiazídicos, cálcio, vitamina D, vitamina A, aminofilina; imobilização prolongada.
- História familiar: hipercalcemia, nefrolitíase, paratireoidectomia, neoplasias endócrinas múltiplas, carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, tumores de mandíbula.
- No neonato: hipocalcemia materna, hipoparatireoidismo, pseudo-hipoparatireoidismo, deficiência de vitamina D ou acidose tubular renal materna.

O que procurar no exame físico

- Sinais vitais, hidratação, peso e avaliação neurológica.
- Sinais de gravidade: desidratação importante, bradicardia/arritmia, hipertensão, letargia, torpor, convulsão.
- Sinais ósseos: dor, deformidades, dificuldade de marcha, fraturas, tumoração mandibular.
- Pistas sindrômicas: lipomas/angiofibromas (NEM1), líquen amiloidose ou hipertensão sugestiva de feocromocitoma (NEM2A), fácies de Williams, placas de necrose gordurosa subcutânea.

Exames laboratoriais iniciais

Exame	Por que solicitar / interpretação
Cálcio total e cálcio ionizado	Confirmar hipercalcemia e gravidade. O cálcio ionizado é mais preciso. Corrigir cálcio total pela albumina.
Albumina/proteínas totais	Necessárias para interpretar cálcio total. Cálcio corrigido = cálcio medido + 0,8 x (4 - albumina).
PTH intacto	Diferencia hipercalcemia dependente de PTH. No HPT primário: PTH elevado ou inapropriadamente normal.
Fósforo	Baixo ou baixo-normal no HPT primário; pode estar alto na doença renal crônica.
Magnésio	Ajuda na avaliação da homeostase mineral e de alterações associadas.
Fosfatase alcalina	Pode estar elevada por aumento de remodelação óssea; interpretar com idade e crescimento.
Ureia, creatinina, eletrólitos, bicarbonato/gasometria	Avaliar função renal, acidose hiperclorêmica e repercussões da hipercalcemia.
25(OH)vitamina D	Pesquisar deficiência de vitamina D e diferenciar HPT secundário. Corrigir se deficiente.
1,25(OH) ₂ vitamina D	Solicitar em situações selecionadas: suspeita de intoxicação por vitamina D ativa, doença granulomatosa, alterações raras do metabolismo da vitamina D.
Urina tipo I	Hematúria, cristais e sinais indiretos de litíase/hipercalcúria.
Cálcio/creatinina urinário ou cálcio de 24 h	Avaliar hipercalcúria e ajudar a diferenciar HPT primário de FHH. Hipercalcúria: > 4 mg/kg/dia na urina de 24 h.

Valores úteis para consulta rápida

Faixa etária	Cálcio total (mg/dL)	Cálcio ionizado (mmol/L)	Fósforo (mg/dL)
1 a 11 meses	8,8-11,3	1,22-1,40	4,8-7,4
1 a 5 anos	9,4-10,8	1,22-1,32	4,5-6,5
6 a 12 anos	9,4-10,3	1,15-1,32	3,6-5,8
13 a 18 anos	8,8-10,2	1,12-1,30	2,3-4,5

Valores de referência podem variar conforme método e laboratório. Sempre interpretar com a faixa etária e o contexto clínico.

Hipercalciúria: pontos de corte por amostra isolada

Idade	Relação cálcio/creatinina urinária sugestiva de hipercalciúria
< 7 meses	> 0,86 mg/mg
7 a 18 meses	> 0,60 mg/mg
19 meses a 6 anos	> 0,42 mg/mg
> 6 anos	> 0,22 mg/mg

INTERPRETAÇÃO PRÁTICA DOS EXAMES

Padrão laboratorial	Diagnóstico mais provável	Conduta inicial
Cálcio alto + PTH alto ou inapropriadamente normal	HPT primário ou terciário	Confirmar cálcio/albumina, fósforo, função renal, 25(OH)D e calciúria; avaliar etiologia e gravidade.
Cálcio normal/baixo + PTH alto	HPT secundário	Investigar deficiência de vitamina D, má absorção, DRC, doença hepatobiliar e medicamentos.
Cálcio alto + PTH baixo	Hipercalcemia independente de PTH	Pesquisar vitamina D, PTHrP, malignidade, granulomatose, hipertireoidismo, insuficiência adrenal, medicamentos.
Cálcio alto + PTH normal/alto + calciúria baixa	FHH ou NSHPT, conforme idade/gravidade	Calcular excreção fracionada de cálcio; solicitar genética (CASR, GNA11, AP2S1), especialmente se história familiar.
Cálcio alto + PTH muito elevado + massa cervical/rouquidão/doença renal ou óssea importante	Considerar carcinoma de paratireoide	Encaminhamento especializado urgente; imagem para localização; planejamento cirúrgico cuidadoso.

EXAMES DE IMAGEM

A imagem não confirma o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário; ela localiza a glândula alterada após confirmação bioquímica e auxilia o planejamento cirúrgico.

- Ultrassonografia cervical: útil para glândulas aumentadas e avaliação tireoidiana associada; pode falhar em ectopias ou glândulas pequenas.
- Cintilografia com ^{99m}Tc-sestamibi, idealmente associada a SPECT/CT: útil para localizar adenoma e tecido ectópico; menor rendimento em hiperplasia multiglandular.

- TC 4D, TC ou ressonância: considerar quando US/cintilografia forem inconclusivas ou houver suspeita de ectopia mediastinal.
- Ultrassonografia de rins e vias urinárias: pesquisar nefrolitíase e nefrocalcinose.
- DXA: avaliar densidade mineral óssea quando houver doença óssea, fraturas, dor óssea ou seguimento pós-tratamento; ajustar interpretação para idade, sexo, estatura e puberdade.
- Radiografias: não são obrigatórias para diagnóstico, mas podem mostrar reabsorção subperiosteal, alterações de clavículas, crânio em “sal e pimenta”, tumor marrom ou fraturas em casos avançados.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS DA HIPERCALCEMIA

- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH): hipercalcemia leve, PTH normal/alto, hipocalciúria, geralmente assintomática; paratireoidectomia não cura.
- Intoxicação por vitamina D ou vitamina A.
- Malignidade com produção de PTHrP ou lesões osteolíticas.
- Doenças granulomatosas crônicas com aumento de 1,25(OH)₂vitamina D.
- Hipertireoidismo, insuficiência adrenal, feocromocitoma.
- Síndrome de Williams, imobilização, necrose de gordura subcutânea neonatal.
- Uso de tiazídicos, lítio, cálcio, vitamina D ou outros fármacos associados.

TRATAMENTO

Tratamento da hipercalcemia aguda

A prioridade é estabilizar o paciente e corrigir condições ameaçadoras à vida: desidratação/choque hipovolêmico, insuficiência renal aguda, arritmias, hipertensão grave, convulsões e rebaixamento do sensorio.

Situação	Conduta prática
Cálcio 12-14 mg/dL sem sintomas importantes	Internar ou observar em ambiente com monitorização, conforme contexto. Hidratação venosa pode ser suficiente. Reavaliar cálcio, função renal, diurese e sintomas.
Cálcio > 14 mg/dL ou 12-14 mg/dL com sintomas	Internação e tratamento imediato. Hidratação com SF 0,9% se função cardíaca/renal permitir.
Desidratação/hipovolemia	SF 0,9% 10-20 mL/kg EV em até 20 min, repetir conforme perfusão e hidratação. Após expansão, manter cerca de 150% da necessidade hídrica, individualizando.
Hipercalcemia persistente após hidratação	Considerar diurético de alça apenas com paciente hidratado/euvolêmico e monitorização de eletrólitos/diurese. Evitar tiazídicos.
Hipercalcemia grave ou refratária	Considerar calcitonina para efeito rápido e bisfosfonato EV para reduzir reabsorção óssea, em ambiente especializado.

Situação	Conduta prática
Suspeita de HPT primário com indicação cirúrgica	Acionar endocrinologia pediátrica e cirurgia de cabeça e pescoço/pediátrica experiente. Tratar hipercalcemia enquanto aguarda cirurgia.

Medicamentos usados na hipercalcemia

Medicação	Uso prático / observações
SF 0,9%	Primeira medida se desidratação e função renal/cardiovascular permitirem. A expansão volêmica aumenta a calciúria.
Furosemida	Pode ser usada após hidratação, se hipercalcemia persistente e necessidade de aumentar calciúria. Monitorar volume, potássio, magnésio e função renal. Não usar em hipovolemia.
Calcitonina	Ação rápida, mas taquifilaxia pode ocorrer. Útil como ponte em hipercalcemia grave.
Pamidronato EV	Inibe reabsorção osteoclástica. Dose pediátrica descrita: 0,5-1,5 mg/kg EV em 2-6 h, máximo 60-90 mg/dose. Início 24-48 h; pico 7-10 dias. Monitorar hipocalcemia, hipomagnesemia e reação de fase aguda.
Zoledronato EV	Alternativa em centros especializados. Usar com cautela e monitorização rigorosa em pediatria.
Cinacalcete	Calcimimético; uso pediátrico é off-label e deve ser reservado a situações selecionadas, com endocrinologia pediátrica, especialmente como ponte ou em casos sem opção cirúrgica imediata.
Cuidado! Não iniciar diurético de alça antes de corrigir hipovolemia. Tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio e podem piorar a hipercalcemia.	

Tratamento conforme etiologia

Etiologia	Tratamento preferencial
Adenoma esporádico uniglandular	Paratireoidectomia direcionada após localização pré-operatória; PTH intraoperatório pode confirmar cura.
Doença multiglandular / síndromes NEM	Paratireoidectomia subtotal ou total com autoimplante, conforme extensão e protocolo do serviço. Investigar e tratar tumores associados.
Hiperparatireoidismo neonatal grave	Controle clínico da hipercalcemia como ponte; paratireoidectomia total é frequentemente necessária nos casos graves/refratários.
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar	Geralmente observação e orientação familiar. Paratireoidectomia não é indicada, pois não corrige o defeito do CaSR/GNA11/AP2S1.
HPT secundário	Tratar a causa: corrigir deficiência de vitamina D, cálcio inadequado, má absorção, doença renal/hepatobiliar; ajustar medicamentos quando possível.
HPT terciário	Manejo especializado, frequentemente em contexto de DRC; pode exigir tratamento clínico e/ou paratireoidectomia.
Carcinoma de paratireoide ou síndrome HPT-tumor de mandíbula	Encaminhamento cirúrgico especializado; ressecção adequada desde o primeiro procedimento é essencial.

PÓS-OPERATÓRIO E SEGUIMENTO

- Monitorar cálcio sérico, fósforo, magnésio e PTH após paratireoidectomia.
- Observar hipocalcemia transitória e síndrome do osso faminto, especialmente se havia doença óssea importante.
- Tratar hipocalcemia com cálcio e calcitriol conforme gravidade, sintomas e orientação especializada.
- Avaliar lesão de nervo laríngeo recorrente, sangramento e cicatrização da ferida operatória.
- Nas formas familiares, oferecer aconselhamento genético e rastreio de familiares quando indicado.
- Em NEM2A/RET, lembrar que investigação de carcinoma medular de tireoide e feocromocitoma muda a prioridade e segurança cirúrgica.

FLUXO RÁPIDO

1. Confirmar hipercalcemia: cálcio ionizado ou cálcio total corrigido pela albumina.
2. Dosar PTH intacto:
 - PTH baixo -> hipercalcemia independente de PTH.
 - PTH elevado ou inapropriadamente normal -> HPT primário/terciário ou FHH.
3. Solicitar fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, ureia/creatinina, eletrólitos, bicarbonato, 25(OH)vitamina D e calciúria.
4. Diferenciar HPT primário de FHH: atenção para hipocalciúria, história familiar e teste genético quando indicado.
5. Se HPT primário confirmado: localizar paratireoide com US cervical e/ou sestamibi/SPECT-CT; avaliar rins e ossos.
6. Se crise hipercalcêmica: hidratação imediata, monitorização, tratamento farmacológico se necessário e contato com endocrinologia/cirurgia.
7. Definir tratamento etiológico: cirurgia para a maioria dos HPT primários sintomáticos; tratamento da causa de base no HPT secundário; observação na FHH assintomática.

REFERÊNCIAS

ALVES, Crésio. Hiperparatireoidismo. In: ALVES, Crésio (org.). Endocrinologia pediátrica. [S. l.: s. n.], [s. d.]. Capítulo disponibilizado como referência para este manual.

LONGUI, Carlos A. Endocrinologia pediátrica: diagnóstico e conduta apresentados na forma de casos clínicos. Barueri: Manole, 2020. E-book. p.Capa. ISBN 9786555761474. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9786555761474/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MADEIRA, Isabel R.; CORDEIRO, Marilena de M. Endocrinologia pediátrica 2a ed.. 2. ed. Barueri: Manole, 2019. E-book. p.A. ISBN 9788520459492. Disponível em: <https://app.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788520459492/>. Acesso em: 08 mai. 2026.

MANCILLA, Edna E.; BOWDEN, Sasigarn A. Pediatric Hyperparathyroidism. Medscape, 30 jul. 2025. Disponível em: emedicine.medscape.com/article/921453-print. Acesso em: 8 maio 2026.

PROFESSORAS RESPONSÁVEIS

Bárbara Pinto Barbosa Cruz

Médica Endocrinologista Pediatra.

Edjane Santos de Queiroz

Pediatra pelo HC-FMB UNESP

Endocrinologista pediátrica pelo ICR - FMUSP

Médica assistente no Hospital Infantil Albert Sabin e CIDH

Médica assistente nas provas funcionais do laboratório Clementino Fraga

Elaine Barbosa de Oliveira Val

Médica Endocrinologista Pediátrica

Docente do Curso de Medicina da Universidade Christus

Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos

*Médica Endocrinologista Pediatra e Nutróloga Pediatra com área de atuação em Nutrição Parenteral e Enteral
Pediátrica*

Mestra e Doutoranda em Saúde da Família

Professora Assistente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral

Lia Beatriz de Azevedo Souza Karbage

Médica Endocrinologista Pediátrica

Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará

Pós-graduação lato sensu em Nutrologia Pediátrica

*Médica assistente do ambulatório de endocrinologia do desenvolvimento do Centro Integrado de Diabetes e
Hipertensão do Ceará*

Lívia Vasconcelos Martins

Médica Endocrinologista Pediatra

Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará

Docente do curso de Medicina da Unifor

Luana Pontes Vansconcelos Lima

Médica Endocrinologista Pediátrica

Professora do Curso de Medicina da Universidade Christus

Nancy Pereira Dantas Linhares

Médica Endocrinologista Pediatra

Professora do curso de Medicina da Universidade Christus

Priscila Macêdo Fernandes

Médica Endocrinologista Pediatra

*Médica assistente do ambulatório de diabetes e de endocrinologia do desenvolvimento do Centro Integrado de
Diabetes e Hipertensão do Ceará*

Rebeca Costa Castelo Branco

Médica Endocrinologista Pediátrica

Doutora em Biotecnologia

Professora do Curso de Medicina da Universidade Christus

Sofia Goersch Andrade Aragão

Médica Endocrinologista Pediatra

AUTORES

Ana Carla Capistrano Castelo Batista - Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Ana Livia de Mesquita Sousa - Graduanda em Medicina na Universidade Federal do Ceará

Ana Natalice Bezerra da Silva - Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Camilla Lima de Mendonça Santos - Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Ceará - campus Sobral

Gabriel Medeiros Lopes - Graduando de Medicina da Universidade Federal do Ceará

João Henrique Mesquita Cavalcante Magalhães - Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Ceará

Lorena Pereira Vaz - Graduanda de Medicina pela Universidade Federal do Ceará

Luma Albuquerque de Saboia - Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Maria Eduarda Galvão de Brito - Graduanda de Medicina na Universidade Federal do Ceará

Maria Rita Lima Paiva - Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Mario Helder de Sousa Filho - Graduando de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Matheus Souza Mendes - Médico formado pela Universidade Federal do Ceará

Moisés Felipe Rabelo Dias - Graduando de Medicina na Universidade Federal do Ceará

Paulo Wendel Cândido Alves - Graduando de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Pedro Augusto Paiva Mesquita - Graduando do Curso de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Pedro Guilherme Amorim Medeiros Melo - Graduando de Medicina na Universidade Federal do Ceará

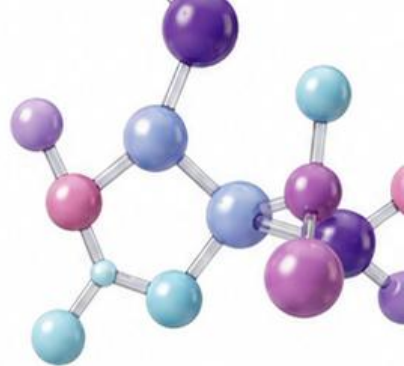
Samuel Goersch Fontenele de Almeida - Graduando de Medicina pela Universidade Federal do Ceará - Campus Sobral

Sara Maria Ribeiro Noronha - Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Ceará

Veida Mororó Nascimento - Graduanda de Medicina da Universidade Federal do Ceará

William Ferreira da Silva - Graduando de Medicina da Universidade Federal do Ceará

O essencial da endocrinologia pediátrica, na palma da mão.



A endocrinologia pediátrica exige sensibilidade clínica, rigor científico e um olhar atento ao desenvolvimento da criança em sua fase mais dinâmica. Pensando nisso, este manual nasceu para ser um companheiro objetivo e confiável na rotina de quem cuida.

Idealizada e construída pela Liga de Endocrinologia e Metabologia de Sobral (LIEMS) — projeto de extensão da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, Campus Sobral —, sob orientação da Prof^a Izabella Tamira Galdino Farias Vasconcelos e demais professoras responsáveis, esta obra reúne, em formato de bolso, os principais temas da especialidade: distúrbios do crescimento, puberdade, metabolismo do cálcio e ósseo, síndromes genéticas, distúrbios metabólicos e muito mais.

Com linguagem direta, conteúdo atualizado e abordagem clinicamente aplicável, o manual foi feito para apoiar consultas rápidas do dia a dia, fortalecer o raciocínio clínico e auxiliar a tomada de decisão baseada em evidências — sempre valorizando um cuidado mais humano e integral.

Mais do que um compilado teórico, este é um convite à construção coletiva do conhecimento: a medicina se fortalece quando é compartilhada.

Ampla Editora
Campina Grande/PB
www.amplaeditora.com.br
© 2026 · Os autores.

