

WZ MEDCURSO



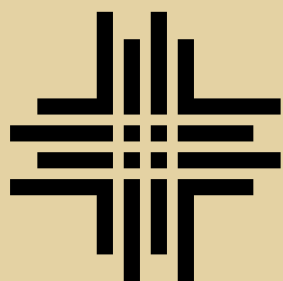
MEDGRUPO - Ciclo 1:

**MEDCURSO
2019**

VOLUME 2

**DOENÇAS DA SUPRARRENAL
DOENÇAS DA PARATIREOIDE
DOENÇAS DA HIPÓFISE E HIPOTÁLAMO**

PARTE CLÍNICA E CIRÚRGICA



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

ENDOCRINOLOGIA

2019

Cap. 1 – A Suprarrenal

I - ANATOMIA E HISTOLOGIA

II - FISILOGIA

Síndrome de Cushing

Hiperaldosteronismo Primário

Insuficiência Suprarrenal

Hiperplasia Adrenal Congênita

Feocromocitoma

Incidentalomas

Carcinoma Adrenocortical

Cap. 2 – Doenças da Paratireoide

EQUILÍBRIO CÁLCIO-FÓSFORO-MAGNÉSIO

1. Equilíbrio do Cálcio

2. Equilíbrio do Fósforo

3. Equilíbrio do Magnésio

PARATORMÔNIO (PTH)

HIPERPARATIREOIDISMO

1. Introdução

2. Etiologia

3. Fisiopatologia

4. Diagnóstico

5. Câncer

6. Diagnóstico Diferencial

7. Tratamento

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

CIRURGIA

COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA

CONDUTA NA CRISE HIPERCALCÊMICA

HIPOPARATIREOIDISMO

1. Hipoparatiroidismo Primário

2. Hipoparatiroidismo Funcional – Hipomagnesemia

3. Pseudo-Hipoparatiroidismo

OUTRAS CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

1. Deficiência de Vitamina D

2. Raquitismo Vitamina D-Dependente

3. Insuficiência Renal (Síndrome Urêmica)

4. Outras

DISTÚRBIOS DO FOSFATO E DO MAGNÉSIO

1. Distúrbios do Fósforo

2. Distúrbios do Magnésio

Cap. 3 – Doenças da Hipófise e Hipotálamo

Introdução

1. Adeno-Hipófise (Pituitária Anterior)

2. Neuro-Hipófise (Pituitária Posterior)

PAN-HIPOPITUITARISMO

1. Doenças Hipotalâmicas

2. Doenças Hipofisárias

3. Manifestações Clínicas

HIPERPROLACTINEMIA

1. Etiologia da Hiperprolactinemia – Diagnóstico Diferencial

PROLACTINOMA

1. Manifestações Clínicas

2. Diagnóstico

3. Tratamento

ACROMEGALIA/GIGANTISMO

1. Manifestações Clínicas e Prognóstico

2. Diagnóstico

3. Tratamento

OUTROS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

HIPERFUNCIONANTES

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica



Cap. 1

A SUPRARRENAL

A SUPRARRENAL

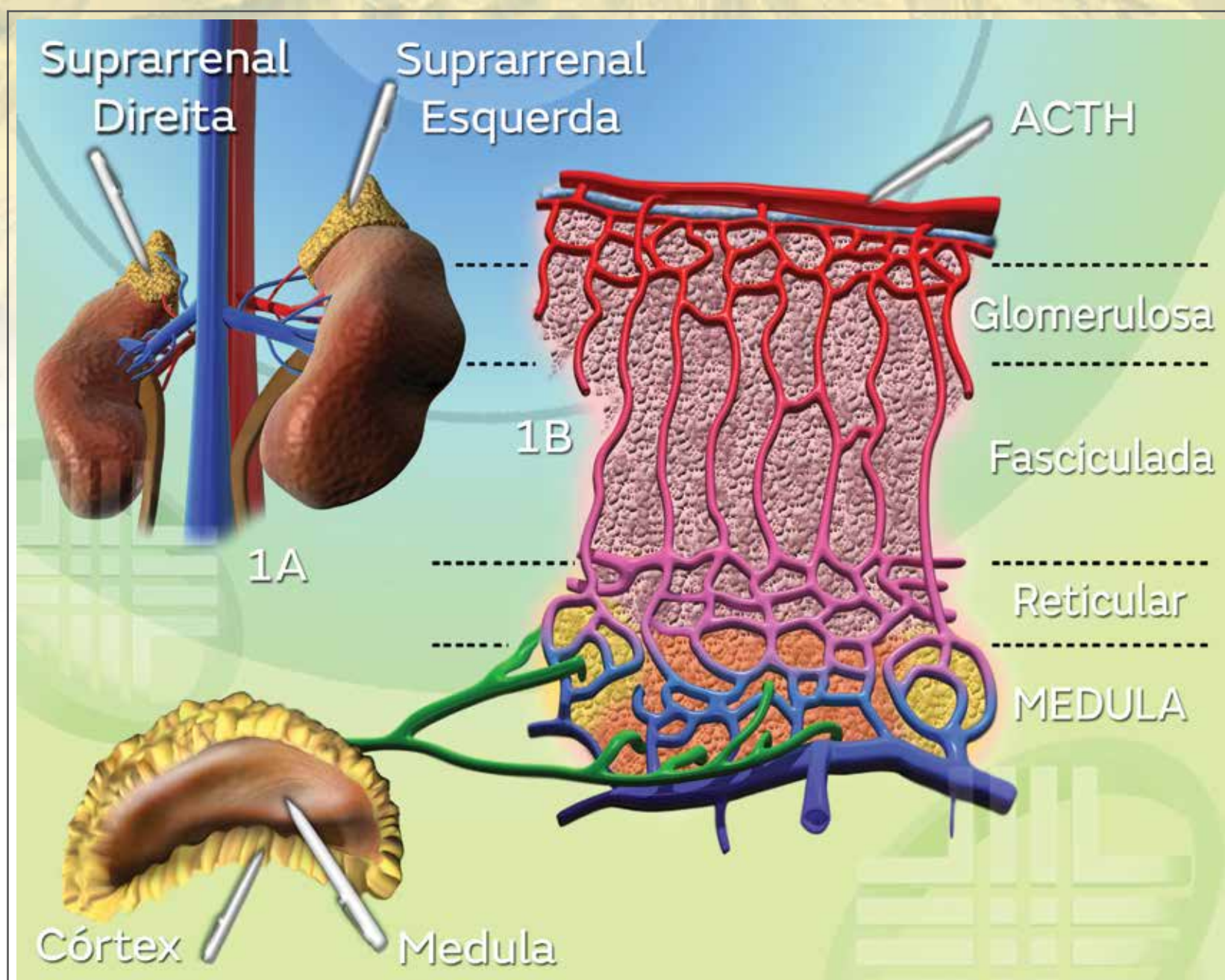


Fig. 1: Glândula suprarrenal. Observe a posição anatômica das suprarrenais e sua divisão em córtex e medula. O córtex possui três camadas distintas: glomerulosa, fasciculada e reticular. A primeira é responsável pela produção de aldosterona (mineralocorticoide), e as duas últimas produzem cortisol (glicocorticoide) e androgênios, respectivamente. A medula produz catecolaminas.

I - ANATOMIA E HISTOLOGIA

As *suprarrenais* ou *adrenais* se localizam no retroperitônio, sobre a face medial dos polos superiores dos rins – **FIGURA 1A**. A suprarrenal direita tem formato triangular, e se encontra próximo à veia cava inferior. Já a suprarrenal esquerda é maior, localizando-se entre o rim esquerdo e a aorta, próximo à cauda do pâncreas e à artéria esplênica. Cada glândula possui uma cápsula e duas camadas: um **córtex** periférico, e uma **medula** mais central.

O suprimento arterial deriva das artérias frênicas inferiores, aorta e artérias renais. Sua microvasculatura é crucial, por permitir a comunicação entre o córtex e a medula... Capilares corticais – ricos em cortisol – drenam para a medula onde estimulam a conversão da *noradrenalina* em *adrenalina*. A drenagem venosa da adrenal direita é feita para a veia cava inferior, enquanto a da adrenal esquerda se dirige à veia renal esquerda. O córtex não possui inervação, mas a medula é suprida por nervos simpáticos pré-ganglionares, oriundos dos gânglios esplâncnico maior e celíaco, além de outros plexos simpáticos intra-abdominais.

EMBRIOLÓGICAMENTE, o córtex é derivado do **mesoderma** próximo à *prega urogenital*, surgindo por volta da 4^a-6^a semana de gestação. Já a medula se origina da **crista neural** (que surge na época de formação do tubo neural). Durante a 7^a semana, células cromafins da crista neural migram em direção

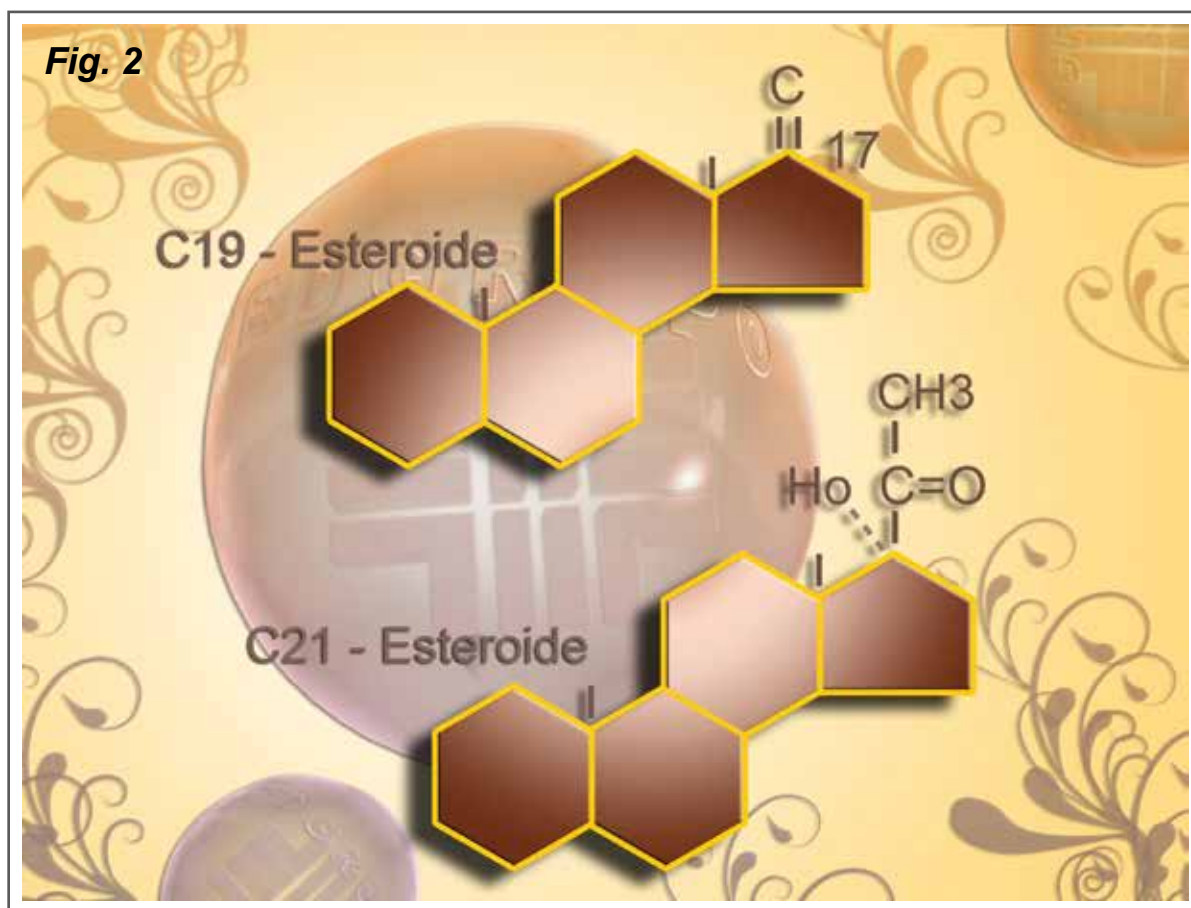
à porção mediana da suprarrenal em formação, diferenciando-se nas células medulares produtoras de catecolaminas. É esperado que algumas dessas células não consigam migrar completamente, ficando “no meio do caminho”... Tais células normalmente regridem, porém, às vezes, se observa sua persistência em aglomerados conhecidos como **órgão de Zuckerkandl**, particularmente em torno da bifurcação aórtica (mais à esquerda).

HISTOLOGICAMENTE, o córtex possui três camadas – **FIGURA 1B**. A primeira, mais externa, é a **zona glomerulosa**, encarregada da produção de aldosterona. A **zona fasciculada** e a **zona reticular** se localizam, respectivamente, no meio e na região mais interna, tendo a função de produzir cortisol e androgênios. A zona glomerulosa é relativamente pequena, correspondendo a cerca de 15% do córtex. Já a zona fasciculada representa cerca de 75%, e a zona reticular completa o restante... A medula é sempre menor que o córtex, contribuindo com cerca de 10% do peso da glândula (que em média é de 4 g).

II - FISILOGIA

1. Esteroidogênese Suprarrenal

Os hormônios produzidos pela suprarrenal são chamados de *esteroides* porque todos derivam de um precursor comum: o **colesterol**, proveniente tanto da dieta quanto da síntese endógena...



Observe a **FIGURA 2**. Os esteroides adrenais são constituídos por diversos anéis aromáticos e contêm 19 ou 21 átomos de carbono. Os C19-esteroides (com 19 carbonos) são representados pelos androgênios. Como possuem um grupamento *cetona* no carbono 17, também são chamados de **17-cetosteroides**. Já os C21-esteroides (com 21 carbonos) podem atuar como glicocorticoides ou mineralocorticoides. Ao receberem um radical *hidroxila* no carbono 17, os C21-esteroides ganham o nome de **17-hidrocorticosteroides**, sendo classificados como glicocorticoides. Na ausência da 17-hidroxilação, os C21-esteroides são classificados como mineralocorticoides... Os estrógenos (hormônios sexuais femininos) possuem 18 carbonos e **NÃO** são produzidos pelas adrenais, tendo origem nos ovários ou na conversão periférica de androgênios em estrogênios, por ação da enzima *aromatase* (“aromatização”). Esta enzima se localiza principalmente no tecido adiposo.

A **FIGURA 3** resume a biossíntese dos esteroides adrenais... Dedique uma atenção especial às

enzimas destacadas, de modo que, em breve (ainda neste capítulo), fique mais fácil compreender as consequências de suas respectivas deficiências, especialmente quando falarmos de *hiperplasia adrenal congênita*.

VEJA COMO NÃO É TÃO DIFÍCIL ASSIM...

Observe pela **FIGURA 3** que a deficiência de 17-alfa-hidroxilase (CYP17) promove um acúmulo de *pregnenolona*, cujo excesso será desviado para a síntese de aldosterona. Fisiologicamente, isso ocorre nas células da camada glomerulosa, que não possuem CYP17 e são incapazes de sintetizar glicocorticoide ou androgênio! Perceba também que a deficiência de 21-hidroxilase (CYP21A2) impede a síntese de cortisol e aldosterona. Neste caso, o excesso de precursores é desviado para a síntese de androgênios adrenais, sendo este o mecanismo da forma mais comum de *hiperplasia adrenal congênita*...

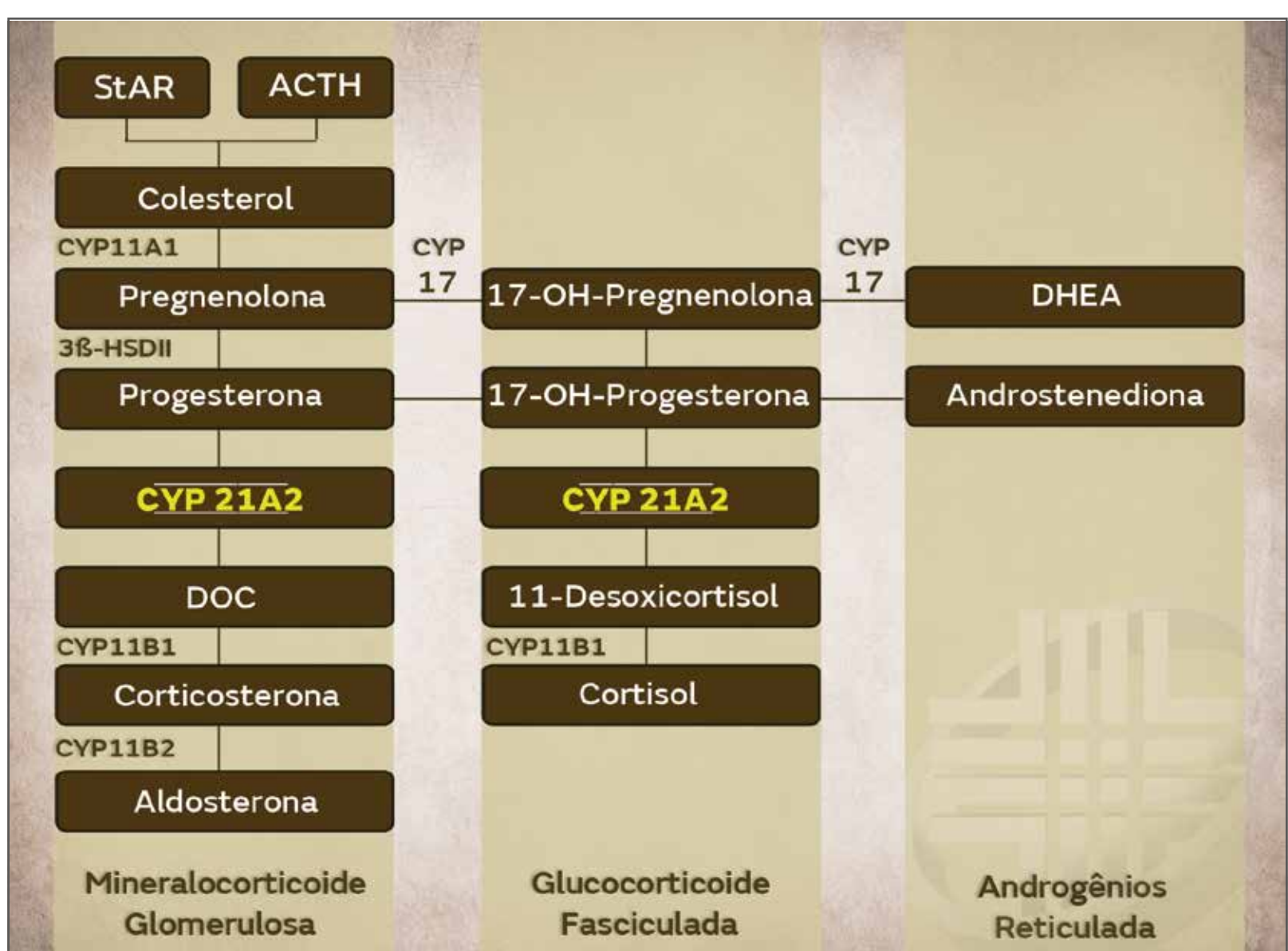


Fig. 3: Vias de síntese dos esteroides adrenocorticais. A tendência atual é nomear as enzimas de acordo com os genes que sintetizam o complexo enzimático. Assim temos: CYP21A2 (21-hidroxilase); CYP17 (17- α -hidroxilase); CYP11B1 (11- β -hidroxilase); CYP11B2 (aldosterona sintetase) e 3- β -HSDII (3- β -hidroxiesteroide desidrogenase).

2. Transporte no Plasma

Cerca de **95%** do cortisol circulante está ligado a proteínas, especialmente à **transcortina** (globulina ligadora de cortisol ou **CBG**), mas também à **albumina**. A *fração biologicamente ativa* é representada pelo “cortisol livre” (5% do total), que é aquele cuja concentração é diretamente regulada pelo eixo hipotálamo-hipofisário (ver adiante). O principal determinante do cortisol plasmático total é o nível de CBG. A CBG plasmática varia em diversas situações, tais como o *hiperestrogenismo* (aumento). Assim, um cortisol TOTAL aumentado não necessariamente significa *hipercortisolismo* (aumento da fração livre biologicamente ativa)...

O cortisol urinário, diferentemente do plasmático, é 100% fração livre, uma vez que a forma ligada não é filtrada nos glomérulos... Por tal motivo, um aumento do cortisol urinário na coleta de 24h é um excelente marcador de *hipercortisolismo* (excesso de cortisol livre), podendo ser solicitado para confirmar a suspeita clínica!!!

Por outro lado, **50%** da aldosterona circula na forma livre, sofrendo, portanto, menor influência dos níveis de proteínas ligadoras. Os androgênios também possuem proteínas ligadoras específicas (globulina ligadora de hormônios sexuais ou **SHBG**).

3. Metabolismo e Depuração

Menos de 1% do cortisol livre é filtrado na urina – a maior parte é captada pelos tecidos! O fígado é o principal sítio de metabolização do cortisol... Seus metabólitos são conjugados ao *ácido glicurônico*, a fim de se tornarem solúveis no sangue e serem eliminados pelo rim. Uma pequena fração do cortisol é metabolizada no próprio rim, pelas células tubulares... Neste caso, o cortisol é convertido em cortisona (metabólito inativo) por ação da enzima *11-β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2* (**11b-HD2**). Conforme será visto adiante, a inativação pela célula tubular impede que, fisiologicamente, o cortisol exerça efeito mineralocorticoide renal (retenção de sódio e água/ secreção de K^+ e H^+).

Em certas situações a 11b-HD2 pode ser inibida, gerando um quadro de *pseudo-hiperaldoesteronismo* por efeito mineralocorticoide do cortisol normal! É o que acontece, por exemplo, após a ingestão de grande quantidade de **alcaçuz** (presente em alguns doces)... Nos casos de *hipercortisolismo*, o excesso de cortisol *satura* a 11b-HD2, permitindo a expressão do efeito mineralocorticoide do cortisol (HAS, edema, hipocalemia etc). Tal fenômeno também é observado quando se utilizam altas doses de glicocorticoides exógenos (ex.: no pós-operatório imediato de adrenalectomia bilateral é desnecessário repor análogos da aldosterona – como a fludrocortisona – enquanto o paciente estiver em uso de hidrocortisona intravenosa)...

Condições como as *hepatopatias crônicas* e o *hipotireoidismo* diminuem a metabolização do cortisol. Nesse contexto, a administração de doses farmacológicas de glicocorticoide possui uma chance aumentada de causar efeitos colaterais (isto é, maior probabilidade de síndrome de Cushing secundária)... Por outro lado, o *hipertireoidismo* acelera o metabolismo do cortisol. Drogas indutoras do citocromo P450 (*barbitúricos, fenitoína e rifampicina*) também aumentam a taxa de metabolização! Estes fármacos não influem no cortisol endógeno (que se autorregula por *feedback*), mas podem reduzir o efeito dos glicocorticoides exógenos...

Não se esqueça que a reposição de hormônio tireoideano pode precipitar insuficiência suprarrenal aguda em indivíduos com deficiência subclínica de cortisol! Exemplo clássico é o do paciente com *síndrome autoimune poliglandular* (ex.: tireoidite + adrenalite autoimune)... Nestes casos, a manifestação clínica inicialmente predominante é de hipotireoidismo (que inclusive pode ser grave, até mesmo com coma mixedematoso). A insuficiência suprarrenal não se expressa num primeiro momento porque o metabolismo do cortisol encontra-se diminuído por conta do hipotireoidismo (e assim não ocorre hipocortisolismo grave)... Caso o paciente receba levotiroxina isoladamente, a taxa de metabolização do cortisol endógeno aumenta sobremaneira, e um *deficit* profundo de cortisol pode surgir de maneira abrupta (o paciente melhora transitoriamente do coma mixedematoso, para logo em seguida evoluir com choque circulatório refratário)... Assim, é mandatório associar ao tratamento do coma mixedematoso a reposição de hidrocortisona (ver volume 1)!

4. Eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal

O cortisol é regulado pelo **ACTH** (“corticotrofina”), um hormônio produzido pelos *corticotrofos* da adeno-hipófise a partir de um precursor chamado *POMC* (pró-opiomelanocortina). A POMC também origina, em menor escala, *endorfinas* e *MSH* (hormônio melanotrófico)... O hipotálamo produz **CRH** (hormônio liberador de corticotrofina), que estimula a secreção de ACTH após ser transportado pelo sistema porta-hipofisário.

O ACTH estimula principalmente as *zonas fasciculada e reticular*, promovendo secreção de cortisol e androgênio. De forma limitada, ele também estimula a secreção de aldosterona pela camada glomerulosa (mas o controle desta última é feito primariamente pelo sistema renina-angiotensina)... O ACTH se liga a um receptor de membrana, ativando a primeira enzima da esteroidogênese (StAR ou regulador agudo da esteroidogênese). Tal enzima cliva a cadeia lateral do colesterol, convertendo-o em pregnenolona (no interior da mitocôndria), e *representa a etapa limitante de todo o processo da esteroidogênese!!!* O colesterol provém principalmente do LDL plasmático, mas também pode ser gerado *de novo* dentro da própria adrenal... É possível ainda que partículas de HDL sejam utilizadas na síntese de hormônio!

O *ACTH* possui efeito trófico sobre a glândula: na sua ausência ocorre atrofia do córtex, e no seu excesso, hiperplasia! Vale lembrar que na ausência de ACTH (insuficiência adrenal “secundária” – ex.: uso de glicocorticoide exógeno), a aldosterona continua a ser secretada (controle pelo SRAA). Já nos casos de insuficiência adrenal “primária” (doença na própria glândula), todos os hormônios suprarrenais se tornam deficitários.

O eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal contém uma alça de *feedback* negativo. O cortisol inibe a síntese de ACTH pela adeno-hipófise e de CRH pelos neurônios hipotalâmicos...

5. Fisiologia dos Glicocorticoides

Em poucas palavras, qual é o papel fisiológico do cortisol???
Regular o metabolismo intermediário, o sistema imunológico e a função cardiovascular.

No metabolismo, o cortisol tem efeito *catabólico* e *hiperglicemiante* (“contra-insulínico”). Ele nos protege durante da hipoglicemia de jejum, estimulando a degradação de proteínas e lipídios para a geração de substratos da **gliconeogênese** (síntese hepática de glicose). Também estimula a glicogeniogênese (armazenamento hepático de glicose)...

Em relação ao sistema imunológico, representa um importantíssimo *modulador*: **reduz a ativação exagerada desse sistema!** Sem a secreção de cortisol em resposta a insultos inflamatórios/infecciosos, a capacidade “destrutiva” do sistema imunológico afetaria em larga escala não apenas o agente invasor, mas também os próprios tecidos do hospedeiro...

Ainda utilizando o exemplo da “resposta ao estresse”, podemos entender o papel do cortisol na função circulatória: o cortisol estimula a expressão de receptores para catecolaminas no coração e nos vasos sanguíneos! É o chamado *efeito permissivo*... Sem ele, o sistema cardiovascular não responderia adequadamente à ativação adrenérgica aguda! Por exemplo: diante de um agravo inflamatório/infeccioso sistêmico (que tende a reduzir a pressão arterial ao promover vasodilatação generalizada), mesmo na vigência de altos níveis de catecolaminas, **não haveria sustentação da pressão arterial**, pois sem o efeito permissivo do cortisol, o coração e os vasos não estariam “aptos” a responder às catecolaminas... É por este motivo que muitos pacientes em *choque séptico* (onde é comum o surgimento de insuficiência adrenal “relativa” – ver adiante) necessitam de glicocorticoide exógeno em associação à reposição volêmica e aminas vasoativas...

Como o cortisol atua nas suas células-alvo?

Todos os hormônios esteroides compartilham um mecanismo de ação semelhante... Por serem extremamente lipossolúveis, eles transitam sem impedimento através das membranas celulares! Ao entrarem na célula, encontram receptores

intracitoplasmáticos de alta afinidade. No caso do cortisol, existe um receptor específico de Glicocorticoide (GR). O complexo “cortisol-GR” penetra então no núcleo, onde se liga a regiões de controle da transcrição gênica... O resultado é a **ativação (ou inibição) da síntese de uma série de proteínas!**

Os efeitos do excesso e da carência de glicocorticoides sobre cada órgão e sistema (isto é, seu papel “patológico”) serão detalhadamente abordados no estudo das respectivas síndromes (Cushing e Addison – a seguir)...

SAIBA MAIS...

Vimos que o cortisol aumenta em “situações de estresse”, como sepse, trauma e cirurgia... Como essa resposta acontece? Veja: atualmente, reconhece-se a existência de um **eixo imune-adrenal**. Os mesmos mediadores que desencadeiam a *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (citocinas, pirogênicos etc.), também estimulam o HIPOTÁLAMO a secretar CRH! O CRH, por sua vez, estimula a liberação de ACTH pela adeno-hipófise, e este último responde diretamente pelo pico de cortisol suprarrenal!!! O cortisol exerce diversos efeitos benéficos em tal contexto (tende a reduzir a atividade inflamatória exagerada, melhora a capacidade de resposta cardiovascular às catecolaminas, protege contra a hipoglicemia de jejum)... Além do CRH, os mediadores inflamatórios também estimulam – em nível central – a liberação de vasopressina pela neuro-hipófise (hormônio que ajuda na conservação renal de água e sustentação do tônus vascular periférico) e a ativação do sistema nervoso simpático (liberação de catecolaminas). O principal local de estímulo ao sistema adrenérgico é o *locus ceruleus* no tronco encefálico...

Cortisol no Ciclo Sono-Vigília

Fisiologicamente, as secreções de CRH e ACTH são **pulsáteis**, oscilando, ao longo de 24h, num padrão denominado *ritmo circadiano*. A finalidade desse “ritmo” é adequar a secreção hormonal às necessidades do organismo e, por conseguinte, deve respeitar o ciclo sono-vigília. Tal dado é imprescindível para a correta interpretação das dosagens hormonais no sangue... Veja bem: os níveis de cortisol tendem a ser máximos entre a 6^a e a 8^a hora de sono (por volta de 5-6h da manhã) e mínimos ao final da noite (antes de dormir e no início do sono) – ou seja, ele é máximo pouco antes do indivíduo despertar, e mínimo quando ele começa a dormir... Mas o conhecimento que você não pode deixar de ter é: *o cortisol plasmático da meia-noite deve ser muito baixo ou indetectável!* Veremos a importância prática deste fato na parte sobre investigação da síndrome de Cushing...

6. Fisiologia dos Mineralocorticoides

Os *mineralocorticoides*, exemplificados pela **aldosterona**, possuem duas funções básicas:

regular o volume do líquido extracelular (controlando o balanço corporal de sódio) e excretar o excesso de potássio. Sua síntese é limitada à zona glomerulosa da adrenal, pois somente nessa região é expressa a enzima aldosterona sintetase (CYP11B2)...

Os mineralocorticoides estimulam um receptor intracitoplasmático conhecido como *MR* (Receptor de Mineralocorticoide). O complexo hormônio-receptor adentra o núcleo celular e modifica a transcrição gênica, estimulando a produção de proteínas como a *NaK-ATPase* e os *canais luminiais de sódio e de potássio* (particularmente na célula principal do túbulo coletor renal).

Lembre-se que, no túbulo coletor, para cada Na^+ reabsorvido um K^+ ou um H^+ tem que ser secretado, de modo a manter o equilíbrio eletroquímico... O efeito hormonal predominante é a estimulação da *NaK-ATPase da membrana basolateral*: tal enzima mantém a concentração intracelular de sódio em níveis reduzidos, aumentando o gradiente para a reabsorção luminal... Vale lembrar que o túbulo coletor reabsorve apenas 10% do sódio filtrado, sendo, portanto, responsável pelo “controle fino” do equilíbrio hidrossalino! É também o único segmento do néfron que secreta potássio e hidrogênio.

Três fatores controlam a secreção de aldosterona pelas células da zona glomerulosa: (1) sistema renina-angiotensina; (2) potássio; e (3) ACTH.

O *sistema renina-angiotensina* é o PRINCIPAL determinante dos níveis séricos de aldosterona, por ação da angiotensina II. Vamos lembrar? A diminuição do *volume circulante efetivo* (volume de sangue no leito arterial) estimula a liberação de renina pelo aparelho justaglomerular. A renina atua sobre o angiotensinogênio – sintetizado no fígado – dando origem à angiotensina I. Esta é transformada em angiotensina II por ação da ECA (Enzima Conversora de Angiotensina), principalmente no endotélio pulmonar... Assim, devemos ter em mente que, em última análise, o estímulo mais importante para a produção de renina (e consequentemente de aldosterona) é a **hipoperfusão renal!!!** A redução do sódio corporal total promove hipovolemia, que reduz o volume circulante efetivo...

O segundo fator que regula a secreção de aldosterona é o *nível sérico de potássio*. Independente da angiotensina II, pequenos aumentos da calemia já estimulam diretamente a secreção de aldosterona! De fato, a aldosterona é o grande “regulador” do balanço corporal de potássio: combate a hipercalemia, promovendo excreção urinária e, em certas ocasiões (como na insuficiência renal crônica), excreção fecal, ativando também a secreção colônica de potássio... A hipocalemia possui efeito inverso: inibe a secreção de aldosterona, reduzindo ao máximo a excreção urinária e fecal de potássio!

O terceiro fator é o *ACTH*... Ele estimula discretamente a secreção de mineralocorticoide,

sendo pouco importante fisiologicamente! Exemplo claro é o dos pacientes em uso de glicocorticoide exógeno: a despeito de um ACTH suprimido, tais indivíduos apresentam uma resposta normal da aldosterona na vigência de restrição sódica (isto é, o balanço negativo de sódio reduz a volemia, que por sua vez estimula o SRAA)...

7. Fisiologia dos Androgênios Suprarrenais

O principal androgênio adrenal é o *sulfato de diidroepiandrosterona (S-DHEA)*. Em segundo lugar vem a *androstenediona*. A testosterona é sintetizada em pequena quantidade... O S-DHEA é o precursor dos 17-cetosteroides urinários. Em condições como o carcinoma virilizante da suprarrenal e a deficiência de 21-hidroxilase (exemplos de “hiperandrogenismo suprarrenal”), a dosagem urinária de 17-cetosteroides encontra-se aumentada!

Ao contrário da diidroepiandrosterona (DHEA), que tem origem nas gônadas, o sulfato de DHEA (S-DHEA) é quase que exclusivamente produzido pela suprarrenal, servindo como marcador específico da função dessa glândula!!!

MACETE:

“S” de *suprarrenal*

O S-DHEA e a androstenediona são andrógenos *fracos*, necessitando de conversão para testosterona nos tecidos periféricos... A formação de andrógenos na suprarrenal é regulada pelo ACTH, e não pelas gonadotrofinas (LH e FSH), como ocorre nas gônadas.

SÍNDROME DE CUSHING

INTRODUÇÃO

Síndrome de Cushing é o conjunto de sinais e sintomas decorrente da exposição crônica do organismo a um excesso de glicocorticoide. Seu diagnóstico costuma ser *elusivo*, pois além de muitas vezes sequer ser considerado (haja vista o caráter inespecífico de suas manifestações clínicas), a “aparente complexidade” do algoritmo investigativo desestimula os médicos não endocrinologistas no esforço de tentar entender... Veremos nos parágrafos a seguir (de forma bastante *amigável*) a lógica por trás do sistema diagnóstico da síndrome de Cushing! Aprenderemos também os conceitos mais importantes guardando alguns macetes inesquecíveis, de modo a manter nosso senso clínico constantemente apurado e reduzir a chance de “papar mosca” na hora de diagnosticar essa condição...

Antes de prosseguirmos, alguns dados básicos: **a causa mais comum é iatrogênica** (exógena), sendo as etiologias endógenas *bastante infrequentes na prática* (cerca de dois a três casos novos para cada um milhão de habitantes-ano). As causas de Cushing endógeno são divididas em dois grandes grupos, em função dos níveis

de ACTH – **Tabela 1.** As formas ACTH-dependentes se relacionam a doenças do eixo hipotálamo-hipofisário, ou tumores diversos secretores de ACTH/CRH. Já as formas ACTH-independentes ocorrem em consequência a doenças primárias da suprarrenal.

Tab. 1: Classificação e prevalência das diversas causas de Cushing endógeno.

Diagnóstico	% do total
ACTH-Dependente	80%
“Doença de Cushing” (adenoma hipofisário)	68%
Secreção ectópica de ACTH	12%
Secreção ectópica de CRH	< 1%
ACTH-Independente	20%
Adenoma adrenal	10%
Carcinoma adrenal	8%
Hiperplasia adrenal micronodular (pigmentada)	1%
Hiperplasia adrenal macronodular	< 1%

ETIOLOGIA

1. Doença de Cushing

Excluída a forma iatrogênica, a *doença* de Cushing passa a ser a principal etiologia da *síndrome* de Cushing (cerca de 70% dos casos)! O termo “doença” de Cushing se refere ao **corticotropinoma** (*adenoma hipofisário hipersecretante de ACTH*), uma neoplasia na maioria das vezes benigna e de pequenas dimensões (microadenoma, isto é, tumor hipofisário < 10 mm de diâmetro – 90% dos corticotropinomas). Predomina no sexo feminino (8:1), surgindo entre 15-50 anos de idade. Sua progressão costuma ser lenta, com o paciente apresentando os sintomas muitos anos antes da confirmação diagnóstica.

Quando você encontrar uma paciente com doença de Cushing, peça para ver uma foto antiga dela... Em geral, a comparação com uma foto recente suscita uma dúvida inacreditável – *como ninguém havia pensado neste diagnóstico antes???* A paciente era normal e agora está completamente “*cushingoide*”... A explicação reside na evolução arrastada do quadro, que faz o doente, seus familiares e o médico (desavisado) pensarem que se tratava de mera obesidade.

A hipersecreção de ACTH promove *hiperplasia adrenal bilateral*. Raros indivíduos desenvolvem hiperplasia mais de um lado do que do outro, o que causaria confusão com doenças primárias dessa glândula não fosse um importante aspecto laboratorial: na doença de Cushing encontramos altos níveis de ACTH, ao passo que nos tumores adrenais primários o ACTH está suprimido...

É importante saber que os corticotropinomas continuam a produção de ACTH mesmo na presença de hipercortisolemia. Os corticotrofos normais estão atrofiados na doença de Cushing, pois são inibidos tanto pelo hipercortisolismo como pela ausência do CRH (inibição hipotalâmica pelo excesso de cortisol). Entretanto, altas doses de corticoide exógeno conseguem inibir

a produção de ACTH pelos corticotropinomas! Sua sensibilidade ao *feedback negativo*, na realidade, está relativamente reduzida, ao contrário dos tumores que secretam ACTH de forma ectópica (não inibidos por corticoide exógeno mesmo em altas doses)... Esta peculiaridade, como veremos adiante, é muito valorizada no algoritmo diagnóstico (na doença de Cushing OCORRE alguma supressão do ACTH com o teste da dexametasona)!

2. Secreção Ectópica de ACTH e CRH

Diversas neoplasias não hipofisárias são capazes de secretar ACTH... Até metade dos casos se relaciona ao **carcinoma de pequenas células do pulmão** (*oat cell*), mas tumores como os carcinoides brônquicos e tímicos, feocromocitomas, melanoma, carcinoma medular de tireoide, próstata, mama, ovário e vesícula – entre outros – também já foram incriminados como eventuais desencadeadores da síndrome.

Por conta da alta associação com *oat cell*, a secreção ectópica de ACTH predomina no sexo masculino, na faixa etária entre 40-60 anos. No entanto, sabemos que recentemente a incidência no sexo feminino vem aumentando, reflexo das maiores taxas de tabagismo entre as mulheres observadas nas últimas décadas!

É importante destacar algumas particularidades com relação à apresentação clínica... Existem dois padrões evolutivos:

1. Secreção ectópica por tumores agressivos (ex.: *oat cell*);
2. Secreção ectópica por tumores indolentes (ex.: carcinóide brônquico).

No primeiro caso, a evolução é rápida (< 1 ano), sem que haja tempo hábil para o surgimento de manifestações clássicas da síndrome (como a *facies* cushingoide, por exemplo). Assim, de um modo geral, predominam queixas de *perda ponderal*, *hiperpigmentação cutânea*, *hiperglicemia*, *HAS* e *alcalose metabólica hipocalêmica*, além de sintomas de *miopatia proximal* (fraqueza nas cinturas escapular e pélvica).

SAIBA MAIS...

Não se esqueça que a POMC (pró-opiomelanocortina, precursora do ACTH) também origina *hormônio melanotrófico*! Por tal motivo, o paciente pode ter **hiperpigmentação cutânea**... A **alcalose metabólica hipocalêmica** é secundária ao *efeito mineralocorticoide* do excesso de cortisol! A enzima 11-beta-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2 (que destrói o cortisol nas células do túbulo coletor) fica “saturada” na síndrome de Cushing grave.

Nas formas indolentes o paciente se apresenta de maneira semelhante à doença de Cushing: evolução arrastada ao longo de anos (> 1,5 ano), com vários sinais e sintomas clássicos da síndrome!

Já a secreção ectópica de CRH é raríssima... Os tumores mais relacionados são: carcinóide brônquico, carcinoma medular de tireoide e Ca de próstata. Eles podem secretar somente CRH, ou CRH + ACTH. O quadro clínico também apresenta dois padrões evolutivos, à semelhança do que descrevemos anteriormente. Tudo dependerá da agressividade da neoplasia de base...

3. Atividade Suprarrenal Autônoma

Na hierarquia das causas de síndrome de Cushing, a hiperprodução adrenal autônoma de cortisol (isto é, ACTH-independente) chega a ser 5-6 vezes menos frequente que a hiperprodução de ACTH pela adeno-hipófise! Nos pacientes adultos, os adenomas adrenais (benignos) tendem a ser mais prevalentes que os carcinomas (malignos), e mais uma vez predominam em mulheres... Contudo, precisamos abrir aqui um parêntese, a fim de inserir na sua cabeça um conceito fundamental:

Em CRIANÇAS, a história é outra... Diferentemente do que se observa em adultos, na faixa etária pediátrica até **65%** dos casos de síndrome de Cushing possui etiologia adrenal!!! Destes, cerca de METADE se relaciona ao carcinoma adrenal, cujo curso clínico tende a ser mais agressivo, com rápida instalação dos sintomas... Tais pacientes, em geral, apresentam um curioso comemorativo, que se soma às manifestações do Cushing: hiperprodução de androgênios adrenais, o que gera puberdade precoce em meninos e síndrome de virilização em meninas... Os carcinomas adrenais infantis também são mais comuns em meninas.

O que mais eu não posso deixar de saber sobre este tópico? Vamos lá...

- Na investigação de uma lesão adrenal, o TAMANHO é muito significativo! Os **carcinomas** quase sempre são grandes (> 6 cm), ao passo que os **adenomas** costumam ser menores (< 3 cm). Assim como nas crianças, nos adultos os carcinomas tendem a secretar androgênios, além de cortisol. Tal fato justifica queixas de *virilização* associadas à síndrome de Cushing, a ponto de podermos afirmar que “virilização + lesão adrenal grande = carcinoma adrenal até se prove o contrário”...
- Existem duas formas de **hiperplasia nodular autônoma das adrenais**: *micronodular* (nódulos < 5 mm e pigmentados) e *macronodular* (nódulos > 5 mm não pigmentados). Ambas geralmente têm origem familiar (autossômica dominante)... No primeiro exemplo, grande parte dos casos aparece no contexto da **síndrome de Carney**, uma entidade que, além do Cushing por hiperplasia adrenal primária, cursa com *somatotropinoma* (tumor hipofisário secretor de GH), *schwannoma*, *câncer testicular*, *mixoma cardíaco* e *lesões mucocutâneas hiperpigmentadas* (“sardas” na pele e nas mucosas)... Já em relação à forma macronodular, grande parte dos casos estudados apresenta expressão ectópica (no tecido adrenal) de receptores para hormônios tróficos de

outros tecidos... Por exemplo: as células adrenais podem expressar o receptor de vasopressina em sua superfície! Desse modo, a secreção fisiológica de vasopressina acaba estimulando de maneira antifisiológica hiperplasia e hiperfunção da suprarrenal, ocasionando o padrão macronodular e síndrome de Cushing!!! Outros receptores aberrantes já foram igualmente identificados nessa situação (ex.: receptores adrenérgicos).

4. Cushing Iatrogênico

O uso crônico de glicocorticoides é a causa mais comum da síndrome de Cushing! Manifestações *cushingoides* em geral aparecem a partir de doses de prednisona $\geq 7,5$ mg/dia. O hormônio exógeno suprime os níveis séricos de cortisol, ACTH e CRH, por inibição do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. O uso prolongado resulta em *atrofia* (reversível) da suprarrenal...

• O que é Pseudo-Cushing?

Certas condições, por sinal bastante frequentes na prática médica, podem induzir um certo grau de *hipercortisolismo* (por hipersecreção hipotalâmica de CRH) num paciente que já tinha sinais e sintomas compatíveis com síndrome de Cushing (ex.: obesidade, HAS e DM), sem que haja, necessariamente, relação entre uma coisa e outra... O aumento do cortisol nesses casos não passa de *leve a moderado* (ex.: cortisol urinário livre no máximo três vezes o valor de referência)! Os principais exemplos são: **doenças psiquiátricas** (depressão, ansiedade, síndrome do pânico, psicose), **alcoolismo** e **obesidade** (principalmente do tipo “central”, e também a *síndrome dos ovários policísticos*). O tratamento específico das causas de base melhora o hipercortisolismo...

• O Que é Síndrome de Cushing Cíclica?

Raros pacientes apresentam síndrome de Cushing com hipersecreção INTERMITENTE de cortisol, isto é, intercalada com períodos de secreção normal... Nem precisamos dizer o quanto o diagnóstico é difícil nesses casos! Acredita-se que, na maioria das vezes, a etiologia seja uma neoplasia (microadenoma) ou hiperplasia dos corticotrofos hipofisários, mas já foram descritos casos cuja etiologia era a secreção ectópica de ACTH... O conceito importante é: a clínica deve ser soberana! Se suspeitarmos que determinado paciente possa ter um “Cushing cíclico”, a conduta deve ser a *insistência na pesquisa diagnóstica*, repetindo o algoritmo de investigação de tempos em tempos... Um dado curioso (que pode ajudar) é que alguns pacientes demonstram hipersecreção paradoxal de ACTH em resposta ao teste de supressão com dexametasona (ver adiante)...

• Cushing na Gestação

A síndrome de Cushing é raríssima na gestação, pois em geral a mulher adulta se torna

amenorreica em consequência à inibição do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal pelo excesso de cortisol (e, em alguns casos, pelo hiperandrogenismo associado). Já houve casos de “Cushing induzido pela gestação”, que regrediram espontaneamente após o parto (mecanismo desconhecido)... Eventualmente, um médico desavisado acaba sendo ludibriado pelos efeitos da gestação: os níveis de cortisol total aumentam em até três vezes, ao mesmo tempo em que algumas alterações fisiológicas do organismo materno podem se assemelhar aos sinais e sintomas da síndrome de Cushing (ex.: estrias cutâneas abdominais, pré-eclâmpsia, DM gestacional)... A explicação para o aumento do cortisol total é o aumento da CBG (globulina ligadora de cortisol), secundário ao *hiperestrogenismo* gestacional! Seguindo à risca o algoritmo diagnóstico, podemos descartar a existência da síndrome de Cushing na maioria desses casos...

QUADRO CLÍNICO

Veja na **Tabela 2** e na **FIGURA 4** as principais alterações clínicas secundárias à exposição crônica do organismo a um excesso de glicocorticoide. Como você perceberá, muitas delas são **INESPECÍFICAS**, sendo comumente encontradas em indivíduos obesos (ex.: HAS, hiperglicemia, hirsutismo, distúrbios menstruais etc.)...

Felizmente, existem duas “pistas” clínicas que reforçam a suspeita de Cushing, aumentando a *probabilidade pré-teste* deste diagnóstico:

Dados relativamente específicos que nos fazem pensar em síndrome de Cushing

- 1- Desenvolvimento **SIMULTÂNEO** dos múltiplos sinais e sintomas, com piora progressiva de todos eles ao mesmo tempo.
- 2- Presença de: *fraqueza muscular proximal* (cintura escapular e pélvica), *atrofia cutânea*, *estrias violáceas largas (> 1 cm de largura)* e *aumento do panículo adiposo na região supraclavicular*.

A **obesidade centrípeta progressiva** (face, pescoço, tronco e abdome) é um dos mais importantes marcos da síndrome. Comumente as extremidades estão *consumidas* (“braços e pernas finos”), devido ao hipermetabolismo muscular... Também ocorre acúmulo *interno* de gordura: no mediastino, canal espinhal e até

Tab. 2: Manifestações clínicas da Síndrome de Cushing.

Manifestações Gerais
Obesidade centrípeta progressiva.
Face de lua cheia (<i>facies cushingoide</i>).
Gibosidade dorsal e supraclavicular.
Retardo no crescimento linear (crianças).
Cutâneas
Fragilidade capilar acentuada.
Pletora facial.
Estrias cutâneas “largas” (> 1 cm).
Hiperpigmentação (somente no excesso de ACTH).
Musculoesqueléticas
Fraqueza muscular proximal.
Osteopenia/osteoporose (fratura vertebral e de ossos longos).
Osteonecrose.
Metabólicas e Cardiovasculares
<i>Diabetes mellitus</i> .
Alcalose metabólica hipocalêmica.
Hipertensão arterial.
Trombofilia (maior risco de TVP e TEP).
Neuropsiquiátricas
Insônia.
Depressão (com frequência “atípica”, “agitada”).
Labilidade emocional.
Euforia.
Psicose.
Deficit cognitivo.
Alterações Sexuais
Oligo/amenorreia e anovulação.
Virilização/puberdade precoce (hiperandrogenismo associado – carcinoma suprarrenal).
Impotência.
Diminuição da libido em homens.

Obs.: TVP = Trombose Venosa Profunda; TEP = Tromboembolismo Pulmonar.

Fig. 4

SÍNDROME DE CUSHING



Fig. 4A: Síndrome de Cushing. Face de lua cheia, pletora, adiposidade supraclavicular.



Fig. 4B: Síndrome de Cushing. “Corcova de búfalo”, calvície temporal.



Fig. 4C: Síndrome de Cushing. Estrias violáceas largas, obesidade centrípeta.

mesmo no espaço epidural (raramente provocando sintomas neurológicos por compressão). A adiposidade retro-orbitária promove exoftalmia em até 5% dos casos... Em CRIANÇAS, **obesidade generalizada** e **retardo no crescimento** são uma constante!

Toda criança cuja curva de crescimento estatural começa a reduzir de percentil, ao mesmo tempo em que a curva de crescimento ponderal aumenta, deve ser investigada para síndrome de Cushing! Se o diagnóstico for confirmado e o tratamento realizado a tempo (isto é, antes da “fusão” das placas de crescimento ósseo), a criança voltará a crescer normalmente. Caso contrário, não...

Um exame dermatológico bem feito é crucial para o diagnóstico de Cushing! Certas alterações cutâneas e subcutâneas são extremamente sugestivas, uma vez que não são esperadas em indivíduos não expostos a níveis elevados de glicocorticoide... Temos **pele fina**, por atrofia do estrato córneo da epiderme e da gordura subcutânea. Os vasos sanguíneos se tornam visíveis, e a perda de seu tecido de sustentação resulta em **fragilidade capilar** (tendência à formação de equimoses aos mínimos traumas). A cicatrização encontra-se prejudicada, sendo comum a deiscência de suturas... Aparecem múltiplas **estrias violáceas “largas”** (> 1 cm de largura), geralmente em abdome e flancos. Elas decorrem do estiramento cutâneo associado à obesidade, e são violáceas porque a pele fina facilita a visualização dos vasos subjacentes (tal fato também explica a **plethora facial** na ausência de policitemia)...

A **hiperpigmentação cutaneomucosa** só acontece se houver aumento do ACTH (secreção concomitante de hormônio melanotrófico + efeito direto do ACTH nos melanócitos), ou seja, não é esperada na síndrome de Cushing secundária à hiperprodução adrenal de cortisol (tampouco no Cushing exógeno)... O escurecimento da pele tende a ser maior em regiões expostas ao sol e áreas traumatizadas ou de fricção (ex.: cicatrizes e nós dos dedos das mãos, respectivamente). Também é típico o surgimento de máculas hiperpigmentadas nas mucosas bucal e gengival. **Acanthose nigricans** pode ser encontrada!

O excesso de glicocorticoide estimula o catabolismo proteico tecidual (os aminoácidos servem de substrato para a gliconeogênese). Este fenômeno tende a ser mais acentuado nas cinturas escapular e pélvica, gerando **fraqueza proximal** (ex.: dificuldade em subir escadas, erguer-se de uma cadeira etc). A **hipocalcemia**, presente em muitos casos, contribui para a miopatia do Cushing... Os glicocorticoides em excesso também prejudicam a homeostase do cálcio! Ocorre redução da absorção intestinal e da reabsorção renal. Além disso, há estímulo à atividade osteoclástica (maior reabsorção óssea) e inibição da atividade osteoblástica (menor formação óssea). O resultado é o surgimento de **osteopenia/osteoporose**, com elevada incidência de **fraturas patológicas**, por

colapso vertebral (dolorosas) e de ossos longos (ex.: arcos costais). **Osteonecrose** (cabeça do fêmur/úmero) também pode ocorrer... Alguns doentes ainda desenvolvem **hipercalcúria** e tendência à **nefrolitíase**. A **hipercalcemia** raramente é observada.

Aumento da gliconeogênese hepática e indução de resistência periférica à insulina (pelo hipercortisolismo e pela obesidade, respectivamente) são os responsáveis pelas alterações glicêmicas da síndrome de Cushing, que em casos graves se manifestam como franco **diabetes mellitus**... Pacientes previamente diabéticos evoluem com piora do controle glicêmico, quando do surgimento do hipercortisolismo (no DM 1 pode ocorrer cetoacidose diabética).

O efeito mineralocorticoide do excesso de glicocorticoide (saturação da enzima 11 β -HD2 no túbulo coletor) justifica o surgimento de **alcalose metabólica hipocalêmica**. Tal achado é mais grave e frequente na **secreção ectópica de ACTH**, pois de um modo geral as doenças associadas são mais agressivas e secretam quantidades absurdas de ACTH... Portadores de Cushing também desenvolvem mais **hipertensão arterial** (geralmente diastólica) do que seria esperado apenas pela obesidade! Na verdade, a gênese da HAS nesta situação parece multifatorial (ex.: pseudo-hiperaldosteronismo; maior expressão de receptores adrenérgicos; maior síntese de angiotensinogênio pelo fígado, entre outros fatores pouco compreendidos). O risco de **insuficiência cardíaca congestiva** está aumentado, assim como a chance de **tromboembolismo venoso** (maior síntese de fatores de coagulação – como fator VIII e fator de von Willebrand – com menor atividade do sistema fibrinolítico endógeno)...

Até **metade** dos pacientes desenvolve alguma manifestação neuropsiquiátrica. A **insônia** é uma das mais precoces e frequentes, relacionada à ausência de redução do cortisol durante o período noturno... Diversas modalidades de **depressão** podem ser encontradas, com destaque para a forma “agitada” (depressão + ansiedade). O excesso de glicocorticoide altera a estabilidade do humor, cursando com notável **labilidade emocional**. Em crianças, a **euforia/mania** que pode surgir principalmente nos estágios mais iniciais do Cushing faz com que muitos pacientes sejam os melhores alunos da escola!!! Em contrapartida, nos casos graves e tardios é comum o surgimento de **deficit cognitivo**, com redução da **memória**, da capacidade de **aprendizado** e do **coeficiente de inteligência**... Alguns doentes se tornam **psicóticos** (quando os sintomas “perdem o contato com a realidade”).

Mulheres com Cushing apresentam **oligo/amenorreia anovulatória**, pois o excesso de glicocorticoide suprime a secreção de gonadotrofinas (FSH e LH) pelo eixo hipotálamo-hipófise. Tal fato também explica as alterações sexuais em homens adultos (impotência e perda da libido)... Sinais e sintomas de **hiperandrogenismo (síndrome de virilização)** costumam ser observados apenas em mulheres! No sexo masculino, as

crianças podem desenvolver **puberdade precoce**, mas os adultos – por já possuírem altos níveis de androgênio provenientes das gônadas – não desenvolvem mudanças tão dramáticas... Atente para um conceito importante: o hiperandrogenismo é característico dos carcinomas adrenais! Os adenomas e as doenças que aumentam o ACTH (ex.: doença de Cushing) não elevam os androgênios adrenais de forma significativa!!! Dê uma olhada na **Tabela 3**.

Tab. 3: Sinais e sintomas da “síndrome de virilização” no sexo feminino.

Calvície temporal (“alopecia androgênica”)	Aumento da libido
Pelos terminais em lábio superior e queixo (hirsutismo leve)	Aumento do timbre vocal (voz “grossa”)
Pele oleosa e acne (face, pescoço e ombros)	Clitoromegalia

SAIBA MAIS...

Neste momento, você deve estar se perguntando: *no excesso de glicocorticoide não deveria haver IMUNODEPRESSÃO???* A resposta é sim, porém aqui cabe uma ressalva... Infecções oportunistas (por germes de baixa patogenicidade intrínseca) só passam a ser observadas em pacientes com Cushing **EXTREMAMENTE GRAVE**, como nos casos de secreção ectópica de ACTH por tumores altamente malignos! Nos demais pacientes **não é comum** o encontro de franca imunodepressão... Vale lembrar que no câncer a própria doença de base contribui para as alterações no sistema imune.

DIAGNÓSTICO

O algoritmo diagnóstico da síndrome de Cushing envolve duas etapas. O **PRIMEIRO PASSO** consiste em **demonstrar laboratorialmente a existência de um excesso de cortisol**. Três testes são considerados de “primeira linha” com este intuito (*screening*):

- (1) dosagem do cortisol livre na urina de 24h (CLU);
- (2) teste da supressão com dexametasona em dose baixa;
- (3) dosagem do cortisol plasmático ou salivar à meia-noite.

Pelo menos dois dos três testes acima devem ser positivos, a fim de confirmar a existência inequívoca de hipercortisolismo! Na vigência de dois testes com resultados discordantes, um terceiro método deverá ser empregado.

Lembre-se que existe uma situação em que testes normais não descartam o diagnóstico – a **síndrome de Cushing “cíclica”**, que cursa com períodos de secreção **NORMAL** de cortisol!!! Diante de forte suspeita clínica dessa condição, devemos repetir os exames em outro momento... Na ausência de tal suspeita diagnóstica, a normalidade dos testes de *screening* **DESCARTA** o diagnóstico de Cushing.

Vejam agora os principais detalhes acerca dos testes citados...

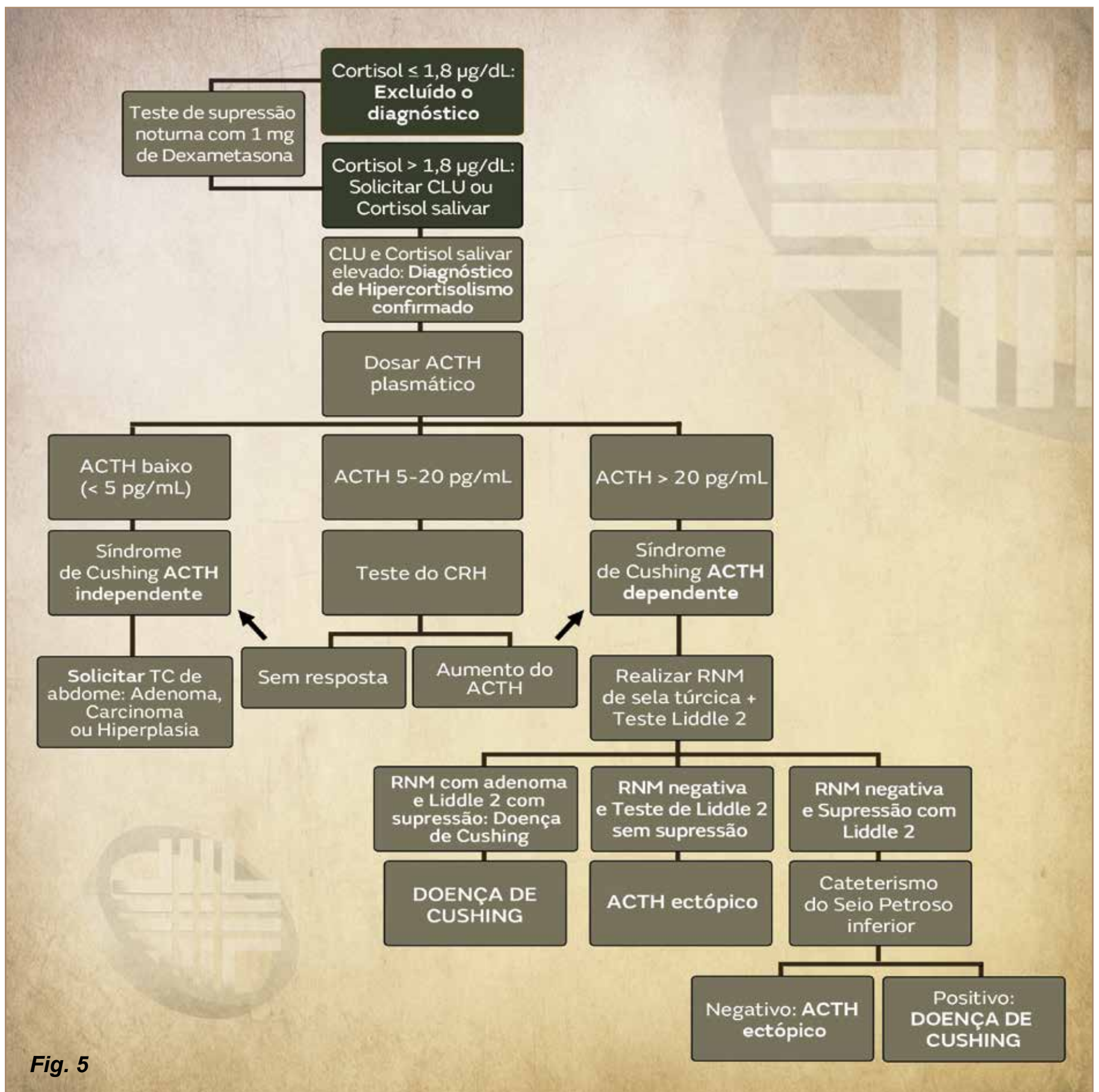
1) Cortisol Livre na Urina de 24h (CLU). O cortisol plasmático *livre* é a forma biologicamente ativa do hormônio, sendo normalmente eliminada na urina em pequena quantidade. Por conseguinte, o CLU reflete diretamente a quantidade de hormônio ativo que circulou ao longo de um dia! Vale lembrar que – como todo exame de urina de 24h – está muito sujeito a erros de coleta por parte do paciente... Desse modo, para que seus resultados sejam considerados fidedignos, devemos repetir o exame em três coletas distintas, esperando valores concordantes. O valor de referência do CLU varia de acordo com o *kit* mas, para ser considerado *inequivocamente positivo*, deverá estar acima de três vezes o Limite Superior da Normalidade (LSN). Valores anormais, porém, $< 3x$ o LSN, não são diagnósticos de síndrome de Cushing, sendo, na realidade, sugestivos de “pseudo-Cushing”...

2) Teste da supressão com dexametasona em dose baixa. O paciente toma 1 mg de dexametasona às 23h e mede o cortisol plasmático às 8-9h da manhã do dia seguinte, em jejum. Valores $< 1,8 \mu\text{g/dl}$ ($< 50 \text{ nmol/l}$) são “suprimidos” (normais), enquanto valores $> 1,8 \mu\text{g/dl}$ ($> 50 \text{ nmol/l}$) são “não suprimidos” (anormais). A finalidade da dexametasona é inibir a secreção de ACTH pela adeno-hipófise (reduzindo assim o cortisol plasmático). Se o cortisol não se reduz, ou há hipersecreção autônoma de ACTH (hipófise ou ectópica), não responsiva ao *feedback negativo* com dose baixa de glicocorticoide, ou há hiperprodução autônoma de cortisol pela adrenal...

3) Cortisol plasmático ou salivar noturno. Fisiologicamente, a secreção de cortisol tem seu *nadir* (valor mais baixo) pouco antes da hora em que a maioria das pessoas vai dormir (por volta de 23h). Nos portadores de Cushing endógeno, esse nadir fisiológico noturno simplesmente não acontece! Como o *cortisol salivar* também reflete diretamente os níveis de cortisol plasmático livre – com a vantagem de poder ser coletado de forma muito menos incômoda para o paciente – valores elevados ($> 130 \text{ nmol/l}$) podem ser usados para demonstrar a presença de hipercortisolismo, e valores repetidamente baixos têm o poder de descartar síndrome de Cushing.

Uma vez confirmado o hipercortisolismo, vamos ao **SEGUNDO PASSO** do algoritmo... O objetivo agora é descobrir a causa da síndrome de Cushing (diagnóstico etiológico). O grande divisor de águas num primeiro momento é a dosagem de ACTH plasmático! Acompanhe pela **FIGURA 5**, que delinea uma sequência diagnóstica bastante utilizada na prática.

Um ACTH SUPRIMIDO aponta para o diagnóstico de patologia primária da suprarrenal. Solicita-se então uma **tomografia computadorizada de abdome superior**, com o intuito de visualizar as glândulas. Não há vantagem



em solicitar uma RNM... Um tumor < 3 cm provavelmente é um adenoma, enquanto um tumor > 6 cm quase que com certeza representa um carcinoma! Lembre-se que a presença de *virilização* em mulheres (ou *puberdade precoce* em meninos) sugere fortemente carcinoma. Os níveis de **S-DHEA plasmático** e **17-cetosteroides urinários** estarão aumentados no carcinoma suprarrenal (que cursa com hiperandrogenismo), mas não no adenoma...

Um ACTH AUMENTADO aponta para o diagnóstico de patologia primária do eixo hipotálamo-hipófise, ou secreção ectópica de ACTH/CRH. Solicita-se então uma **RNM da sela túrcica**, à procura de um *adenoma hipofisário* (etiologia mais comum – veja a **FIGURA 6**)... Lembre-se que 90% dos corticotropinomas são microadenomas (< 10 mm), e cerca de 10% destes não conseguem ser visualizados nem

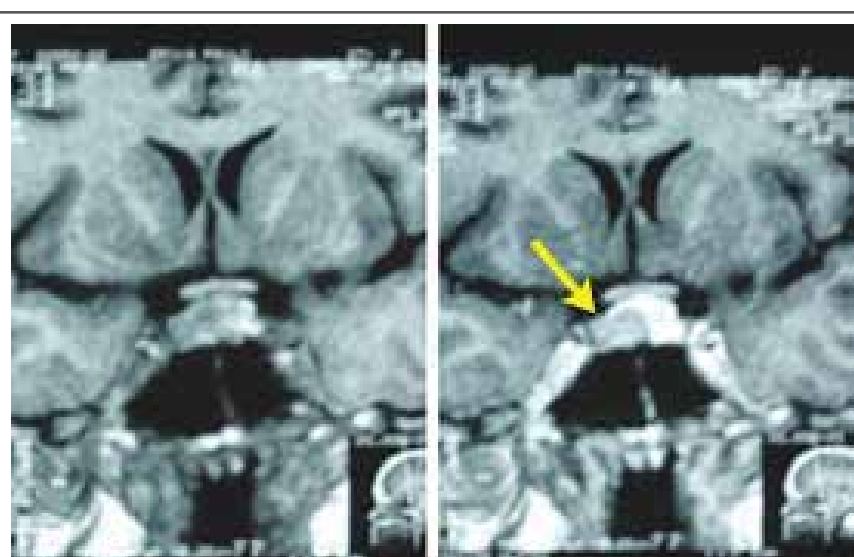


Fig. 6: RNM de sela túrcica, antes e após injeção de contraste (gadólíneo). Observa-se a presença de um macroadenoma hipofisário (perceba o sinal hipointenso na figura da direita).

mesmo pela RNM! O **teste de Liddle 2** é um teste de supressão do ACTH realizado com doses bem mais altas de dexametasona (2 mg VO de 6/6h nas 48h que antecedem a coleta do cortisol plasmático matinal). Seu objetivo é diferenciar o corticotropinoma da secreção ectópica de ACTH...

*Vamos entender como isso é possível? Olha só: a secreção de ACTH pelos corticotropinomas NÃO é inibida por baixas doses de dexametasona (ex.: 1 mg dose única na véspera do exame). No entanto, doses mais elevadas – como no teste de Liddle 2 – conseguem inibir o ACTH e o cortisol plasmático... Vimos no início do capítulo que os corticotropinomas não perdem completamente o *feedback negativo* exercido pelos glicocorticoides, apenas se tornam menos sensíveis a este mecanismo (podendo ainda ser inibidos por doses significativamente mais altas de dexametasona). Já os tumores que secretam ACTH de forma ectópica (ex.: *oat cell* de pulmão) não são inibidos nem mesmo com o teste de Liddle 2!!! Nestes casos, inclusive, os níveis de cortisol plasmático costumam se encontrar numa faixa absurdamente alta, a despeito dos testes de supressão (ex.: cortisol plasmático > 300 µg/dl)...*

Se a RNM de sela túrcica for normal, e não houver supressão do cortisol plasmático com o teste de Liddle 2, o provável diagnóstico é secreção ectópica de ACTH! Dado que 50% dos casos são devidos ao carcinoma de pequenas células do pulmão, o próximo exame a ser

feito é a **TC de tórax e abdome**. Se este for normal, solicitaremos uma **TC de pescoço** (para avaliar o timo, outra fonte possível de tumor secretante de ACTH), e se esta também for normal, tentaremos localizar o tumor com um **octreoscan** (cintilografia com octreotide marcado). O octreotide é um análogo sintético da somatostatina, e os tumores neuroendócrinos possuem receptores para somatostatina (grande parte dos tumores que secretam ACTH são neuroendócrinos, como o oat cell de pulmão e os carcinoides)...

Por outro lado, se a RNM de sela túrcica for normal, mas o Liddle 2 suprimir o cortisol, provavelmente estaremos diante de um adenoma hipofisário extremamente pequeno, devendo-se empregar o **cateterismo do seio petroso inferior!** Neste método, comparamos o ACTH do sangue coletado por cateterismo com o ACTH do sangue coletado na periferia. Duas coletas devem ser realizadas, a primeira sem estímulo e a segunda após administração de CRH exógeno... Uma relação > 2 na primeira coleta (ou > 3 na coleta “estimulada”) confirma a existência de um tumor hipofisário. Caso o ACTH do seio petroso não se modifique após estímulo, estaremos diante de secreção ectópica de ACTH...

Um ACTH “NORMAL” é um dado *inconclusivo*, ainda que na maioria das vezes se associe à doença de Cushing (corticotropinoma)... Diante deste achado, devemos estimular a hipófise com CRH exógeno (ou dDAVP exógeno, na indisponibilidade do primeiro). O dDAVP é igualmente útil porque os corticotrofos também possuem receptores de dDAVP, e respondem com aumento na secreção de ACTH! Nas doenças primárias da suprarrenal, o ACTH não aumenta após estímulo com CRH. Já nas doenças primárias da hipófise (ex.: doença de Cushing) ocorre aumento EXAGERADO do ACTH...

Na secreção ectópica de ACTH não costuma haver resposta positiva ao teste de estimulação com CRH exógeno. Porém, numa parcela significativa dos casos (20% a 50%) o ACTH estranhamente pode subir, sendo a diferenciação com doença primária da hipófise realizada pelo seguimento do algoritmo descrito na **FIGURA 5**.

QUADRO DE CONCEITOS I

- O primeiro passo para o diagnóstico da síndrome de Cushing é a demonstração da existência de *hipercortisolismo*, que deve ser realizada com pelo menos dois de três testes de *screening* (supressão com dexametasona em baixa dose, CLU e cortisol plasmático ou salivar noturno).
- Após confirmação do hipercortisolismo, o próximo passo é dosar o ACTH plasmático.
- ACTH baixo = Cushing ACTH-independente = TC de abdome.
- ACTH alto = Cushing ACTH-dependente = RNM e Liddle 2.

T RATAMENTO

1. Doença de Cushing

O tratamento de escolha é a **ressecção transesfenoidal** do corticotropinoma. Em mãos experientes, cerca de 95% dos casos podem ser curados! Os resultados tendem a ser menos satisfatórios na presença de macroadenomas (pois neste caso com frequência há extensão suprasselar da lesão), bem como nos pacientes pediátricos (uma vez que a doença tem comportamento mais “agressivo” nesta faixa etária, com maior taxa de recidiva). Uma vez resolvido o hipercortisolismo, os sinais e sintomas da síndrome de Cushing melhoram num período entre 2-12 meses...

Nos indivíduos cujo adenoma não pode ser localizado nos exames de imagem (isto é, somente o cateterismo do seio petroso inferior o identifica), está indicada a **hemi-hipofisectomia** do lado em que o gradiente ACTH central/periférico for maior!

As principais complicações da cirurgia transesfenoidal são o **pan-hipopituitarismo** e o **diabetes insipidus central** (este último por lesão da neuro-hipófise).

A **radioterapia** não é um tratamento de primeira linha na doença de Cushing, mas pode ser empregada em casos de doença persistente, recidiva pós-operatória ou quando o risco cirúrgico for proibitivo... Atualmente são utilizadas técnicas estereotáxicas que melhoram a concentração do feixe de raio X sobre a lesão hipofisária (*Gamma Knife*), poupando os tecidos adjacentes (menos risco de pan-hipopituitarismo). A resposta é lenta, podendo levar de 3-4 anos. Muitos autores preferem a radioterapia em vez da cirurgia transesfenoidal nos pacientes pediátricos, pois a taxa de cura com esta técnica tende a ser maior em tal grupo.

Adrenalectomia bilateral é uma opção mais radical para os casos de doença persistente após cirurgia e radioterapia. Obviamente, o paciente se torna definitivamente dependente da reposição exógena de glicocorticóide... Outra desvantagem é o risco de *síndrome de Nelson*.

O que é a síndrome de Nelson?

Trata-se do surgimento de um macroadenoma hipofisário localmente invasivo, que aparece em indivíduos submetidos à adrenalectomia bilateral. O mecanismo etiopatogênico é a perda do *feedback negativo* exercido pelo hipercortisolismo sobre os corticotrofos hipofisários. Acredita-se que alguns desses corticotrofos já seriam neoplásicos, porém encontravam-se inibidos pelo excesso de glicocorticóide... Na ausência de altos níveis de cortisol essas células se proliferam livremente, gerando tumores grandes que podem comprimir o quiasma óptico e invadir o seio cavernoso! É típico o achado de hiperpigmentação mucocutânea, já que o ACTH evolui com níveis extremamente altos (entre 1.000-10.000 pg/ml)...

A maioria dos pacientes com menos de 20 anos de idade submetidos à adrenalectomia bilateral desenvolve a síndrome! Radioterapia profilática pré-operatória parece reduzir sua incidência nesses casos... A cirurgia transesfenoidal da hipófise raramente consegue remover a doença por completo. Em tais casos, a radioterapia adjuvante está indicada.

Os **inibidores da esteroidogênese adrenal** são empregados no tratamento da doença de Cushing para o preparo pré-operatório de casos extremamente graves, e também enquanto se aguarda a resposta à radioterapia. As drogas mais utilizadas nos dias de hoje são: **cetoconazol**, **metirapona** ou **mitotano**, pela via oral, ou **etomidado IV (infusão contínua) em baixas doses (não anestésicas)**... Drogas que reduzem a secreção de ACTH também podem ser tentadas, como agonistas dopaminérgicos (ex.: bromocriptina) e análogos da somatostatina (ex.: octreotida).

2. ACTH Ectópico

Neoplasias agressivas, como o *oat cell* pulmonar, costumam ser diagnosticadas em estágios incuráveis, sendo o tratamento fundamentalmente paliativo... Nos casos com síndrome de Cushing associada, recomenda-se lançar mão de drogas inibidoras da esteroidogênese... O **cetoconazol** é a mais utilizada, na dose de 400-1.200 mg/dia. Ele bloqueia tanto a conversão de colesterol em pregnenolona quanto a conversão do 11-desoxicortisol em cortisol. A **aldosterona** deve ser indicada nos casos acompanhados de sinais e sintomas de *pseudo-hiperaldosteronismo* (hipocalemia + alcalose metabólica). **Adrenalectomia bilateral** é uma alternativa razoável nos casos refratários... Por outro lado, tumores de melhor prognóstico (como os *carcinoides*) quase sempre podem ser ressecados, obtendo-se nesses casos a CURA da síndrome de Cushing!

3. Tumores Suprarrenais

Os adenomas suprarrenais são tratados com remoção cirúrgica, geralmente **adrenalectomia videolaparoscópica unilateral**. Após a retirada do tumor, pode levar meses ou mesmo anos para a glândula contralateral se recuperar... Por conseguinte, deve-se repor 0,5 mg de dexametasona (pela manhã) nos indivíduos submetidos àquela cirurgia! O cortisol basal deve ser monitorizado, e quando alcançar valores acima de 6,5 µg/dl pode-se suspender a dexametasona... Tumores > 6 cm (suspeita de carcinoma) são preferencialmente abordados pela **via cirúrgica laparotômica tradicional**, com acesso anterior através de incisão subcostal bilateral ou na linha média.

O **mitotano** é um derivado do inseticida DDT que suprime a esteroidogênese adrenal. Está indicado em altas doses no carcinoma adrenal metastático (6-12 g/dia), em 3-4 tomadas, promovendo aumento de sobrevida nesta situação. Efeitos adversos são notados em 80% dos pacientes (diarreia, náuseas, vômitos, depressão

e sonolência). Todos os usuários de mitotano devem repor glico e mineralocorticoide! Cerca de 70% consegue controlar o hipercortisolismo e o hiperandrogenismo, e em 35% dos casos se observa algum grau de redução do tumor.

4. Hiperplasias Adrenocorticais Primárias

A abordagem inicial pode ser feita com **drogas inibidoras da esteroidogênese adrenal**, a fim de controlar o hipercortisolismo antes do tratamento definitivo. Este último deve ser levado a cabo por uma **adrenalectomia bilateral**.

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

INTRODUÇÃO

O *hiperaldosteronismo primário* ocorre quando há produção excessiva de aldosterona pela suprarrenal, de maneira independente da estimulação normal pelo sistema renina-angiotensina. Deve ser diferenciado do *hiperaldosteronismo secundário*, decorrente de um estímulo fisiológico à secreção de aldosterona, como acontece na vigência de redução do volume circulante efetivo (ex.: ICC, hipovolemia)... Lembre-se ainda que existe um tipo especial de hiperaldosteronismo (também secundário, porém sem redução do VCE): estenose de artéria renal (hipertensão renovascular)...

Os níveis de renina permitem separar esses subtipos de hiperaldosteronismo. No tipo “primário” há supressão da renina (*feedback* negativo) e no tipo “secundário” há hiper-reninemia...

Hiperaldosteronismo primário	Aldosterona alta, renina baixa
Hiperaldosteronismo secundário	Aldosterona alta, renina alta

O excesso de aldosterona exacerba a reabsorção de sódio no túbulo coletor, levando à hipervolemia e, conseqüentemente, à *hipertensão arterial*. Como vimos anteriormente, o hiperaldosteronismo também aumenta a excreção renal de potássio e hidrogênio. O resultado final é *hipocalemia*, um dos marcos da síndrome, associada à *alcalose metabólica*. O hiperaldosteronismo primário é mais comum em **mulheres** (2:1), em geral se apresentando na faixa etária entre **30-50 anos**.

ETIOLOGIA

As principais causas de aldosteronismo primário são o **Adenoma Produtor de Aldosterona (APA)** e a **Hiperplasia Adrenal Bilateral Idiopática (HAI)**. Historicamente, o APA (também chamado de *aldosteronoma*) era considerado mais prevalente. No entanto, atualmente se acredita que a HAI seja mais comum que o APA, representando a principal etiologia

de aldosteronismo primário! Outras causas menos frequentes são: *hiperplasia adrenal unilateral*, *carcinoma adrenal*, *produção ectópica de aldosterona* (por tumores de ovário), *hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoides* e *hiperaldosteronismo familiar*. Quando o quadro é secundário à presença de um aldosteronoma, recebe a denominação de *síndrome de Conn*.

Outros Estados de Hiperfunção Mineralocorticoide

ATENÇÃO: a dupla *hipertensão arterial + alcalose metabólica hipocalêmica* pode ser vista em outras entidades que não o hiperaldosteronismo primário... Curiosamente, em alguns casos os níveis plasmáticos e urinários de aldosterona encontram-se reduzidos, apesar do “efeito mineralocorticoide” exacerbado...

Vejamos alguns exemplos. *Tumores adrenais produtores de DOC* (desoxicorticosterona) podem justificar a síndrome, pois o DOC exerce algum efeito mineralocorticoide... O *pseudo-hiperaldosteronismo primário (síndrome de Liddle)* é uma doença genética autossômica dominante onde os canais luminiais de sódio do túbulo coletor estão constitutivamente ativados, independentemente do estímulo pela aldosterona, sendo inibidos apenas por diuréticos poupadores de potássio que atuam em tais canais (amilorida e triamtereno). A rara síndrome do “*excesso aparente de mineralocorticoide*” decorre de um defeito genético na 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase, enzima que degrada cortisol nas células tubulares renais. Sem esta enzima, o cortisol pode exercer efeito mineralocorticoide pleno...

A *síndrome de resistência primária ao cortisol*, um distúrbio genético raríssimo, caracteriza-se pela presença de um receptor de glicocorticoide defeituoso, não responsivo ao cortisol. Como o *feedback negativo* hipotálamo-hipofisário pelo cortisol está prejudicado, o ACTH permanece em níveis elevados, estimulando a produção de DOC e corticosterona pela suprarrenal.

A ingestão crônica de grandes quantidades de substâncias contendo *alcaçuz* (ácido glicirrízico), como certos doces e tabacos, cursa com hipertensão e alcalose hipocalêmica, devido ao efeito inibitório deste alcaloide sobre a enzima 11- β -hidroxiesteroide desidrogenase.

Finalmente, uma causa de hiperplasia adrenal congênita, a deficiência de 17- α -hidroxilase, cursa com aumento da produção suprarrenal de mineralocorticoides – ver adiante.

SAIBA MAIS...

O *hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoides* é um raro distúrbio autossômico dominante que ocorre devido à expressão de um gene quimérico, produto da fusão de dois outros genes: o gene da 11- β -hidroxilase 1 e o da aldosterona sintetase...

A região promotora do primeiro gene se funde ao segundo gene de modo que ocorre expressão de aldosterona sintetase na camada fasciculada da adrenal (o que normalmente só acontece na camada glomerulosa). Assim, o ACTH passa a controlar a produção de aldosterona, em detrimento do sistema renina-angiotensina... O quadro clínico se caracteriza por HAS e AVC em idades jovens... A secreção normal de ACTH leva à produção excessiva de aldosterona e de “esteroides híbridos” como o 18-hidroxicortisol e 18-oxicortisol. O tratamento é feito com a administração de glicocorticoide, que reduz a síntese de aldosterona ao inibir a secreção hipofisária de ACTH (por *feedback negativo*).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A principal é a *hipertensão arterial*, geralmente grave e refratária. Curiosamente, ao contrário do que seria esperado, tais pacientes NÃO costumam apresentar edema periférico... Tal fato é explicado pelo fenômeno do “*escape da aldosterona*”! Veja: após a retenção hidrossalina inicial, o aumento da pressão arterial estimula a natriurese pressórica, e também a liberação de peptídeo atrial natriurético... Assim, o rim do paciente aumenta a eliminação de sódio e água, impedindo a formação do edema!!! Isto quer dizer que, no hiperaldosteronismo primário, ocorre uma retenção hidrossalina inicial capaz de causar hipertensão, mas que não evolui a ponto de causar franco edema periférico...

Complicações cardiovasculares (ex.: IC, AVE, DRC) são mais frequentes no hiperaldosteronismo primário do que na HAS idiopática, mesmo para um nível idêntico de hipertensão arterial... O motivo é o efeito tóxico direto da própria aldosterona nos tecidos!

Fraqueza muscular pode ser vista por causa da *hipocalêmia* grave. Alguns doentes inclusive apresentam episódios de *paralisia muscular*... A deficiência de potássio também provoca lesão nos túbulos renais (proximal = nefropatia hipocalêmica vacuolar/distal = diabetes insípido nefrogênico), resultando em *poliúria* e *polidipsia*, além de tendência ao agravamento da própria hipocalêmia...

Exames Complementares Inespecíficos

Já vimos que um dos achados mais clássicos do “hiperaldo” primário é a *hipocalêmia*, com níveis de potássio comumente < 3 mEq/L... Já vimos também que a *alcalose metabólica* é outro comemorativo típico. Alguns doentes apresentam leve *hipernatremia*, principalmente nos casos que se acompanham de nefropatia hipocalêmica (a poliúria promove perda hídrica). Também pode haver *microalbuminúria* ou franca *proteinúria* (nefropatia hipertensiva), e até 15% dos casos evolui com algum grau de *azotemia*.

O ECG, por sua vez, pode mostrar sobrecarga do ventrículo esquerdo (pela HAS) e presença

de ondas U proeminentes (pela hipocalemia). Extrassístoles atriais/ventriculares são comuns, assim como episódios de taquiarritmia.

DIAGNÓSTICO

O primeiro passo da avaliação diagnóstica consiste em estabelecer a presença de hiperaldosteronismo, através da medida da relação aldosterona/renina no plasma (hoje em dia pode-se dosar tanto a atividade da renina plasmática quanto a concentração de renina – o “rastreo bioquímico”). Excetuando-se os casos onde a relação aldosterona/renina é superior a 50 (situação onde o diagnóstico já pode ser estabelecido, sem necessidade de exames adicionais), para confirmar que o hiperaldosteronismo encontrado é devido a uma hiperprodução autônoma pela suprarrenal é preciso demonstrar que a produção de aldosterona não é suprimível, o que requer exames adicionais (segundo passo do algoritmo diagnóstico – os “testes confirmatórios”). Posteriormente, utilizaremos exames específicos para o diagnóstico diferencial, a fim de determinar se o problema é a presença de um APA (tratamento cirúrgico) ou a HAI (tratamento clínico)...

1. Diagnóstico Bioquímico

Rastreo – no método tradicional (mais disponível nos laboratórios comerciais), dosa-se a *Concentração de Aldosterona Plasmática* (CAP) e a *Atividade de Renina Plasmática* (ARP), entre 8 e 10 horas da manhã, tendo o paciente corrigido previamente a hipocalemia com reposição de potássio. De posse dos resultados, determina-se a relação CAP/ARP. Veja no **Quadro** abaixo as principais indicações de realização desse rastreo...

QUANDO INVESTIGAR HIPERALDO PRIMÁRIO?

- HAS + hipocalemia sem causa aparente, ou induzida por diuréticos em baixas doses.
- HAS “refratária”, isto é, ausência de resposta ao uso de três drogas anti-hipertensivas em dose máxima (sendo uma delas um diurético).
- Indivíduos com HAS + *incidentaloma* adrenal.
- Indivíduos com HAS + história familiar de HAS de início precoce ou AVE antes dos 40 anos.
- Em todos os familiares de 1º grau de pacientes com HAP confirmado, desde que hipertensos.
- HAS grave: PA sistólica > 160 mmHg e/ou PA diastólica > 100 mmHg.
- HAS de início precoce (< 40 anos).

OBS.: Não se recomenda o rastreamento em pacientes idosos normocalêmicos ou em contextos onde o diagnóstico não mudará a conduta...

Observe agora a interpretação dos resultados:

- Relação < 30, com CAP > 12 ng/dl e ARP > 1 ng/ml/h DESCARTA o diagnóstico;

- Relação > 50, com CAP > 20 ng/dl e ARP < 0,1 ng/ml/h CONFIRMA o diagnóstico;

- Relação entre 30 e 50 indica a necessidade de testes adicionais.

OBS.: Para dosar a relação CAP/ARP devemos obrigatoriamente interromper o uso de espirolactona 4-6 semanas antes. Outros anti-hipertensivos, como BB e IECA/BRA, até podem interferir no teste, porém, a princípio, NÃO necessitam de suspensão! O que acontece é que os BB promovem redução da ARP (chance de falso-positivo), ao passo que os IECA e os BRA aumentam a ARP (chance de falso-negativo). Logo, um resultado positivo em quem usa BB, ou negativo em quem usa IECA ou BRA, deve levar à repetição do teste na ausência dessas drogas por pelo menos duas semanas...

Testes de Confirmação

- **Teste da sobrecarga ORAL de sódio:** realizado pelo acréscimo de 3 g de NaCl em cada uma das três refeições diárias, por três dias consecutivos. No terceiro dia, coleta-se uma urina de 24h para dosagem de aldosterona, sódio e creatinina... Aldosterona urinária > 12 mcg/24h, na presença de excreção urinária de sódio compatível com “sobrecarga salina” (Na urinário > 200-250 mEq) é compatível com HAP! Durante a realização do teste, é preciso monitorar a PA e a calemia, medindo-os com frequência (o excesso de sódio na presença de HAP pode agravar a HAS e a hipocalemia)... Este teste discrimina com grande precisão entre HAP e HAS essencial (sensibilidade = 96% e especificidade = 93%).

- **Teste da sobrecarga INTRAVENOSA de sódio:** realizado através da infusão de 2 L de SF 0,9% IV em quatro horas, com o paciente deitado. A concentração de aldosterona plasmática deve ser obtida antes e depois da expansão intravascular... Em indivíduos normais, a expansão volêmica promove queda na produção de aldosterona (CAP < 5 ng/dl). Por outro lado, nos portadores de HAP, a aldosterona plasmática não se altera ou cai muito pouco (permanecendo com a CAP > 10 ng/dl)... Obviamente, o teste está contraindicado em pacientes com ICC ou HAS grave e mal controlada!

- Os testes alternativos para confirmação do hiperaldosteronismo são: **teste de supressão com captopril** – no qual se administra 50 mg de captopril ao paciente deitado e mede-se a aldosterona e ARP basal e após duas horas. O teste é positivo se ocorre ausência de supressão da aldosterona (redução < 10% do basal) ou aldosterona plasmática pós-teste > 5ng/dl; e **teste com fludrocortisona** – nesse teste, administra-se 0,1 mg de fludrocortisona, de 6/6h e durante quatro dias, medindo-se a aldosterona plasmática basal e após quatro dias. A ausência de supressão da aldosterona é caracterizada pelos mesmos parâmetros do teste com captopril.

Tab. 4: Possíveis causas de erro na análise dos exames usados no rastreamento do HAP.

Parâmetro	Valores reduzidos	Valores aumentados
Atividade Plasmática de Renina (APR)	Temperatura ambiente, demora para separação, β -bloqueadores, idade avançada, insuficiência renal (falso-positivos para HAP).	Diuréticos tiazídicos, hemorragia, desidratação, glicocorticoides, IECA ou BRA, estrogênios, gravidez (falso-negativos para HAP).
Relação aldosterona/APR	Estrogênios, IECA ou BRA (falso-negativos para HAP).	β -bloqueadores, idade avançada, insuficiência renal (falso-positivos para HAP).
K sérico	Diuréticos tiazídicos, laxativos, dieta rica em sódio e/ou pobre em K (falso-positivos para HAP).	Dieta assódica, suplemento de KCl, garroteamento, hemólise, taponagem venosa (falso-negativos para HAP).

2. Diagnóstico por Imagem

Após confirmação laboratorial do hiperaldosteronismo, o próximo passo é estabelecer a etiologia... O primeiro exame a ser solicitado então é a **TC de alta resolução do abdome superior**, que diferencia entre hiperplasia adrenal bilateral e adenoma/carcinoma unilateral. Aqui, lesões > 4 cm já são sugestivas de carcinoma... A grande limitação do método é que os adenomas < 1 cm podem não ser visualizados! Outro problema é que alguns portadores de lesão unilateral (sugerindo adenoma) na verdade possuem hiperplasia bilateral assimétrica! Na suspeita de casos assim, devemos realizar a **dosagem de aldosterona nas veias adrenais**. A cateterização percutânea transfemoral permite a coleta de sangue de ambas as suprarrenais para a dosagem de aldosterona e cortisol... Uma relação aldosterona/cortisol > 4:1 indica hiperaldosteronismo proveniente daquele lado (se os dois lados forem positivos, trata-se de hiperplasia bilateral)!

Uma opção para os casos de APA de pequenas dimensões é a **cintilografia com ^{131}I -iodo-colesterol**. A hipercaptação unilateral numa glândula aparentemente normal indica a presença de um aldosteronoma...

Outro teste descrito para o diagnóstico diferencial entre APA e HAI é o **teste da postura ereta**. Neste, o sangue é coletado para dosagem de aldosterona com o paciente deitado (por no mínimo 40 minutos), seguindo-se outra coleta após duas horas de caminhada dentro do laboratório... Se o paciente tiver um APA, não haverá elevação dos níveis de aldosterona (o tumor não possui receptores de angiotensina II, logo, não responde ao aumento deste hormônio induzido pela ortostase). No caso de HAI, ocorre aumento de 3-4 vezes na aldosterona, pois nesses casos a resposta à angiotensina II encontra-se preservada...

T R A T A M E N T O

1. Adenoma Adrenal

O tratamento é cirúrgico, por meio da **adrenalectomia unilateral por via laparoscópica**. Devemos no pré-operatório corrigir o potássio sérico, por meio de suplementos, e iniciarmos

a **espironolactona** em altas doses, 300-400 mg/dia (controle da PA), no intuito de diminuirmos as complicações anestésicas. Podemos ainda associar a amilorida na dose de 20-40 mg/dia.

O controle da pressão arterial com espironolactona geralmente nos indica uma possibilidade de cura após cirurgia. Os fatores associados a uma não resposta à adrenalectomia incluem comprometimento renal, sexo masculino, idade maior do que 50 anos e presença de múltiplos nódulos.

Vale a pena ressaltar que, diferentemente da cirurgia para a síndrome de Cushing, a reposição de glicocorticoides não se torna necessária. Um estado de hipoaldosteronismo pode surgir como complicação pós-operatória (decorrente da supressão crônica do sistema renina-angiotensina-aldosterona), por isso é importante monitorar a PA e o potássio semanalmente nas primeiras seis semanas após a cirurgia. Pode ser necessária a reposição de fludrocortisona (mineralocorticoide sintético) até a recuperação funcional da zona glomerulosa contralateral (três meses em média).

Somente cerca de **2%** dos aldosteronomas são malignos.

2. Hiperplasia Adrenal Idiopática

O tratamento de escolha da hiperplasia adrenal idiopática é medicamentoso. A droga recomendada é a **espironolactona** (100-400 mg/dia). Devido à sua ação antiandrogênica, a espironolactona pode causar disfunção erétil, diminuição da libido, ginecomastia e irregularidades menstruais. A **eplerenona** (100-200 mg/dia) é um antagonista específico do receptor da aldosterona que pode ser utilizado como alternativa à espironolactona nos pacientes com intolerância. A eplerenona não possui afinidade pelos receptores androgênicos e não causa os efeitos colaterais da espironolactona. A restrição de sódio, a manutenção do peso ideal e a prática de atividade física regular constituem outras medidas adequadas. A **amilorida** (20-40 mg/dia) é um diurético poupador de potássio que pode ser utilizado como alternativa para os pacientes que não toleram a espironolactona e a eplerenona.

A adrenalectomia raramente é realizada, pois a cura é obtida em menos de 25% dos pacientes.

Porém, nos casos de hipopotassemia refratária à terapêutica, o procedimento cirúrgico encontra-se indicado.

QUADRO DE CONCEITOS II

- A principal causa de hiperaldosteronismo primário é a hiperplasia adrenal bilateral idiopática.
- O primeiro passo para o diagnóstico do hiperaldosteronismo é a relação CAP/APR. Valores > 50 confirmam o diagnóstico; valores < 30 excluem o diagnóstico; e valores intermediários necessitam de confirmação (ex.: teste de sobrecarga intravenosa de sódio).
- Após confirmação laboratorial, solicita-se uma TC de alta resolução do abdome.
- O tratamento dos adenomas é cirúrgico (adrenalectomia laparoscópica), e o da hiperplasia é medicamentoso (espironolactona ou eplerenona).

INSUFICIÊNCIA SUPRARRENAL

INTRODUÇÃO

A insuficiência adrenocortical pode ser **primária** (doença de Addison), consequente à destruição do córtex adrenal ou falência metabólica na produção hormonal, ou **secundária**, ocorrendo por deficiência na produção de ACTH pela hipófise (Tabela 5).

A **doença de Addison** é pouco frequente e com prevalência desconhecida em nosso meio. É mais encontrada em **mulheres**, na proporção de **2,6:1**, sendo habitualmente diagnosticada entre **20-40 anos**. A **insuficiência adrenal secundária** é mais comum. Apesar da raridade da hipofunção do córtex adrenal, devemos sempre ficar atentos para o seu diagnóstico, uma vez que se trata de uma doença potencialmente fatal. Muitas vezes o atra-

so diagnóstico se deve à natureza pouco específica de seus sintomas, sendo estes inicialmente atribuídos a outras condições como infecções virais, fadiga crônica ou depressão.

ETIOLOGIA

1. Doença de Addison

A etiologia da doença de Addison tem variado com o tempo. Nos EUA, até a década de vinte do século passado, a tuberculose era a causa mais frequente. Desde 1950, a adrenalite autoimune responde pela maioria dos casos (**75-85%**). A maior parte dos casos restantes (10-20%) é ainda devido à tuberculose. No Brasil, a tuberculose, por ser muito prevalente, ainda é responsável por uma proporção de casos de doença de Addison significativamente maior do que a encontrada nos países industrializados. No entanto, devemos lembrar que a principal causa de insuficiência adrenal é a forma secundária (ACTH baixo), decorrente do uso crônico de glicocorticoides exógenos.

Embora quase metade dos pacientes com atrofia autoimune (adrenalite) possua anticorpos circulantes, a destruição da glândula se dá pela ação de linfócitos citotóxicos. Em alguns raros casos observa-se a presença de anticorpos contra receptores do ACTH que bloqueiam a ação deste hormônio hipofisário sobre o córtex da suprarrenal. Mutações no gene do receptor também têm sido descritas.

As suprarrenais são as glândulas endócrinas mais frequentemente acometidas em pacientes com **Aids**. O envolvimento pode ser secundário a infecções oportunistas (tuberculose, citomegalovírus, micobactérias atípicas, micoses etc.), ao uso de determinadas drogas (rifampicina, cetoconazol etc.) e a lesões metastáticas (sarcoma de Kaposi, linfomas).

Tab. 5: Causas de insuficiência suprarrenal.

I – Insuficiência Adrenal Primária (doença de Addison)	
1 - Destruição Anatômica da Glândula	
- Atrofia adrenal idiopática: adrenalite autoimune (associada ou não à síndrome poliglandular).	
- Infecções: tuberculose, hanseníase, micoses (paracoccidiodomicose, histoplasmose, criptococose etc.), infecções virais – especialmente CMV na Aids.	
- Doenças infiltrativo-neoplásicas: metástases (pulmão, mama, rim), linfomas.	
- Doenças infiltrativo-metabólicas: amiloidose e hemocromatose.	
- Hemorragia adrenal: trauma, cirurgia, uso de anticoagulantes, síndrome antifosfolípido primária, sepse, metástases etc.	
- Remoção cirúrgica: adrenalectomia bilateral.	
2 - Falência Metabólica da Produção Hormonal	
- Hiperplasia suprarrenal congênita.	
- Inibidores enzimáticos (metirapona, cetoconazol, aminoglutetimida, etomidato).	
- Agentes citotóxicos.	
3 - Anticorpos Antirreceptores do ACTH	
4 - Mutação no Gene do Receptor do ACTH	
5 - Causas Genéticas: hipoplasia adrenal congênita, adrenoleucodistrofia, síndrome de Kearns-Sayre, síndrome de Smith-Lemli-Opitz etc.	
II – Insuficiência Adrenal Secundária	
1 - Supressão do Eixo Hipotálamo-Hipofisário (uso de glicocorticoides exógenos).	
2 - Hipopituitarismo	
- Congênito.	
- Adquirido (síndrome de Sheehan, tumores hipofisários e hipotalâmicos, apoplexia hipofisária, hipofisite linfocítica etc).	

O envolvimento adrenal pelo *Paracoccidioides brasiliensis* tem sido observado em regiões brasileiras onde esta micose é endêmica (Sul, Sudeste e Centro-Oeste).

Independente da etiologia, para que a insuficiência adrenal primária se manifeste, é necessário que mais de 90% do córtex adrenal seja afetado. *Este fenômeno justifica a raridade de insuficiência suprarrenal na presença de metástases bilaterais provenientes de carcinomas de pulmão, mama, rim ou intestino.* Drogas que inibem a esteroidogênese adrenal (cetoconazol, metirapona e aminoglutetimida) ou aumentem o *clearance* metabólico dos esteroides adrenais (rifampicina) usualmente só causam insuficiência adrenal se administradas em altas doses ou na presença de uma patologia adrenal de base que limite a reserva secretória da glândula.

Na hiperplasia adrenal congênita, observa-se deficiência de enzimas (principalmente a **21-hidroxilase**), importantes nas vias biossintéticas da adrenal; o resultado é o hipocortisolismo.

A *adrenoleucodistrofia*, uma doença rara ligada ao cromossomo X, compromete a adrenal e o sistema nervoso central. Esta desordem deve ser considerada quando a insuficiência adrenal acometer um indivíduo jovem do sexo masculino que apresente distúrbios neurológicos, como espasticidade de membros inferiores e/ou distúrbios das funções vesical e sexual.

SAIBA MAIS...

A síndrome de Kearns-Sayre é uma rara condição que resulta de deleções do DNA mitocondrial. O quadro é composto por miopia, surdez, baixa estatura, hipogonadismo, diabetes, hipoparatiroidismo, hipotireoidismo e insuficiência adrenal. Arritmias cardíacas e BAV total podem ocorrer.

A síndrome de Smith-Lemli-Opitz resulta da mutação de uma enzima que catalisa a etapa final da síntese de colesterol (Δ -7-redutase). A síndrome se caracteriza por insuficiência adrenal, retardo mental, microcefalia, anormalidade cardíacas, sindactilia do segundo e terceiro dedos dos pés, desenvolvimento incompleto da genitália em meninos e fotosensibilidade. A suplementação de colesterol parece ser benéfica para estes pacientes.

Tab. 6: Doença poliglandular autoimune.

“Doença Poliglandular Autoimune” ou “Síndrome de Deficiência Endócrina Múltipla”	
Tipo I	Tipo II
Hipoparatiroidismo ————— 90%	Insuficiência adrenal (Addison) ————— 100%
Candidíase mucocutânea ————— 75%	Hipotireoidismo (Hashimoto) ————— 60%
Insuficiência adrenal (Addison) ————— 60%	Diabetes mellitus tipo 1 ————— 50%
Hipogonadismo primário ————— 45%	Hipogonadismo primário ————— 10%
Síndromes disabsortivas ————— 20%	Doença de Graves ————— 10%
Anemia perniciosa ————— 16%	Vitiligo ————— 4%
Hipotireoidismo (Hashimoto) ————— 12%	
Hepatite autoimune ————— 10%	
Vitiligo ————— 4%	
*Apresenta-se em média aos 12 anos, herança autossômica recessiva.	*Apresenta-se em média aos 24 anos, herança autossômica recessiva ou dominante, associada ao HLA DR3/DR4 .

Síndromes Poliglandulares Autoimunes...

Em 50 a 60% dos pacientes, a doença de Addison pode vir associada a um ou mais distúrbios autoimunes endócrinos e não endócrinos, caracterizando as síndromes poliglandulares autoimunes.

- **Síndrome Poliglandular Autoimune do tipo I (APS I):** uma síndrome rara, de transmissão autossômica recessiva (mutações no gene AIRE – *autoimmune regulator 21q22.3*), mais comum em mulheres, finlandeses e judeus iranianos, caracterizada por candidíase mucocutânea crônica, hipoparatiroidismo (que são os primeiros sintomas e aparecem por volta dos cinco anos de idade) e doença de Addison autoimune (aparece por volta 10-15 anos). Outros achados incluem: falência gonadal prematura (ocorre em até 60% dos casos), anemia perniciosa, hepatite e hipotireoidismo.

- **Síndrome Poliglandular Autoimune do tipo II (APS II),** também conhecida como *síndrome de Schmidt*: é mais frequente que a do tipo I, ocorrendo em adultos e estando associada a certos alelos do HLA (DR3 e DR4). É caracterizada por doença de Addison autoimune (sempre presente), doença tireoidiana autoimune (Hashimoto ou Graves) e *diabetes mellitus* do tipo 1. Outras desordens autoimunes não endócrinas podem ser encontradas, como vitiligo, miastenia *gravis*, síndrome de Sjögren, artrite reumatoide etc.

2. Insuficiência Suprarrenal Secundária

Tem como etiologia mais comum o uso de **glicocorticoides seguido de suspensão abrupta da droga.** Indivíduos que utilizam glicocorticoide em doses superiores a 7,5 mg/dia de prednisona e por tempo prolongado (> 15 dias) apresentam reserva adrenal bastante diminuída devido à inibição crônica da produção de ACTH pela hipófise, havendo por vezes real atrofia da glândula.

Outras causas incluem a necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan), os tumores pituitários e hipotalâmicos, bem como o tratamento destes através de cirurgia ou radioterapia. Na hipofisite linfocítica, a deficiência de ACTH é a alteração hormonal mais comum. Este assunto será visto no capítulo 3.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1. Doença de Addison

As manifestações da insuficiência adrenal primária refletem a deficiência de glicocorticoides (astenia, perda de peso, anorexia, náuseas e vômitos, hipotensão arterial etc.), mineralocorticoides (avidez por sal, hipovolemia, hipotensão, hipotensão ortostática, hiponatremia, hipercalcemia e acidose metabólica leve) e androgênios adrenais (redução da pilificação axilar e corporal em mulheres) – **Tabela 7**.

Hiperpigmentação cutaneomucosa é um clássico achado do exame físico na doença de Addison, uma vez que decorre do excesso de ACTH, β -lipotrofina e β -MSH, todos componentes da Macromolécula Pró-Opiomelanocortina (POMC). Esta hiperpigmentação pode ser generalizada ou notada somente em torno dos lábios, gengiva, linhas da palma da mão, leito ungueal, mamilos, aréolas, em áreas expostas ao sol e em locais sujeitos a pressões, como dedos dos pés, cotovelos e joelhos. Cicatrizes formadas após a instalação da doença tornam-se igualmente hiperpigmentadas.

As anormalidades da função gastrointestinal podem ser as manifestações iniciais. Náuseas, vômitos, anorexia com perda ponderal e dor abdominal são os principais achados. Esta última pode ser tão intensa que simula, em alguns casos, um abdome agudo.

Sintomas psiquiátricos, como depressão, psicose, alteração de memória e confusão mental, podem estar presentes.

Achados Laboratoriais

O laboratório inespecífico auxilia muito na suspeita diagnóstica. Ele revela hiponatremia +

Tab. 7: Principais manifestações da doença de Addison.

Principais Sintomas e Sinais da Doença de Addison
Sintomas/Frequência
Fraqueza, astenia e perda de peso (97-100%). Astenia (90-100%). Sintomas gastrointestinais (92%): - Náuseas (86%); - Vômitos (75%); - Constipação (33%); - Dor abdominal (30-35%); - Diarreia (16%). Avidez por sal (20%). Sintomas posturais (12%). Mialgias ou artralguas (6-13%). Amenorreia (20-25%).
Sinais/Frequência
Perda de peso (100%). Hiperpigmentação (92-94%). Hipotensão (PS < 110 mmHg) (88-94%). Vitiligo (10-20%). Calcificação auricular (5%).

hipercalcemia + tendência à hipoglicemia, além de anemia normocítica normocrômica, eosinofilia, basofilia e linfocitose relativa, bem como uma discreta neutropenia. A hipoglicemia, embora não seja muito comum, pode acometer indivíduos durante jejum prolongado, ou intercorrências como náuseas/vômitos e infecção.

Crise Adrenal Aguda ou Crise Addisoniana

Representa um estado de insuficiência adrenal aguda que pode ocorrer em pacientes com doença de Addison expostos ao estresse de infecções, cirurgia ou desidratação (por privação de sal, diarreia ou vômitos), seja por falta do diagnóstico prévio da doença, seja porque não se fez o ajuste adequado das doses do glicocorticoide necessário para essas situações.

Pode também ocorrer em indivíduos com hipotireoidismo autoimune com insuficiência adrenal primária, caso a reposição dos hormônios tireoidianos seja feita sem a administração concomitante do glicocorticoide. **O hipotireoidismo reduz o catabolismo do cortisol; a normalização da função tireoidiana, ao restaurar o catabolismo hormonal, pode revelar o estado de hipoadrenalismo.**

Crise adrenal aguda também pode ser secundária à apoplexia suprarrenal (**hemorragia adrenal bilateral**), como manifestação da síndrome de Waterhouse-Friederichsen (necrose hemorrágica associada à sepse por Gram-negativos ou à meningococemia). Hemorragia adrenal pode ser vista no recém-nascido (parto laborioso ou diátese hemorrágica) ou ser secundária ao uso de anticoagulantes, trauma ou cirurgia abdominal, leucemia, trombose de veia adrenal, metástase ou venografia bilateral. Uma das principais causas é a síndrome do anticorpo antifosfolípideo primária.

Como manifestações clínicas podemos citar: febre alta (do hipocortisolismo), anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal de forte intensidade (pseudo-abdome agudo), fraqueza, apatia, depressão, confusão mental (podendo evoluir e chegar ao coma), hipotensão e choque. A hiperpigmentação, quando presente, nos facilita o diagnóstico. Na síndrome de Waterhouse-Friederichsen, podem estar evidentes petéquias e equimoses.

PRINCIPAIS ACHADOS LABORATORIAIS DA DOENÇA DE ADDISON

Achados/Frequência

Hiponatremia (88%).
Hipercalcemia (64%).
Hipercalcemia (6%).
Azotemia (55%).
Anemia (40%).
Eosinofilia (17%).

SAIBA MAIS...

A síndrome de Waterhouse-Friderichsen refere-se à hemorragia adrenal, causando insuficiência adrenal, em consequência a uma infecção grave. Apesar de ter sido descrita inicialmente em pacientes com meningococemia, alguns relatos colocam a **pseudomonas aeruginosa** como a principal causa desta síndrome. Outros agentes infecciosos também já foram associados: *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*, *E. coli*, *H. influenzae* e *S. aureus*.

Outros achados incluem: uremia, hiponatremia, hipercalcemia (se houver hipoaldosteronismo), linfocitose, eosinofilia, basofilia e hipoglicemia. A hipercalcemia, por razões desconhecidas, pode estar presente em 10-20% dos casos.

Qualquer paciente que apresente dor abdominal ou em flanco inexplicáveis, colapso vascular, hiperpirexia, vômitos ou hipoglicemia, deve ser tratado empiricamente e investigado para insuficiência adrenal aguda.

2. Insuficiência Adrenal Secundária

O quadro é semelhante à doença de Addison, porém não há hiperpigmentação (o ACTH está reduzido), nem hipercalcemia (a aldosterona está normal). No entanto, em casos de evolução crônica, pode haver deficiência de mineralocorticoides na insuficiência adrenal secundária, demonstrando que o ACTH também desempenha algum papel no trofismo da camada glomerulosa. A hiponatremia pode existir pelo hipocortisolismo.

QUADRO DE CONCEITOS III Insuficiência Adrenal Secundária

- Não cursa com hiperpigmentação cutânea (a secreção de ACTH é deficiente).
- A secreção de mineralocorticoides geralmente é normal (portanto, o indivíduo não apresenta sintomas de desidratação e hipercalcemia).

DIAGNÓSTICO

O cortisol sérico plasmático deve ser o primeiro exame a ser solicitado. Um valor do cortisol plasmático às oito horas da manhã menor do que 10 µg/dl é muito sugestivo, e um valor inferior a 3-5 µg/dl é quase patognomônico de insuficiência adrenal, enquanto um cortisol superior a 18-20 µg/dl torna o diagnóstico bastante improvável. Níveis intermediários não possibilitam a definição da reserva adrenal, tornando necessária a realização do teste de estímulo com ACTH (teste da cortrosina).

O exame mais importante para confirmar a insuficiência adrenal é o **teste de estimulação rápida com ACTH**. Este teste consiste na administração de um ACTH humano sintético (cortrosina ou cosintropina), na dose de 250 µg

por via IM ou IV, seguida da dosagem do cortisol sérico após 30 e 60 minutos. Este exame pode ser realizado a qualquer hora do dia. Um pico de cortisol $\leq 18-20$ µg/dl confirma o diagnóstico de insuficiência adrenal, que pode ser primária ou secundária com atrofia adrenal, dúvida esta resolvida pela dosagem do ACTH plasmático. Uma resposta normal (pico de cortisol $> 18-20$ µg/dl) exclui tanto a insuficiência adrenal primária como franca insuficiência adrenal secundária com atrofia adrenal. *Não descarta, contudo, a possibilidade de insuficiência adrenal secundária sem atrofia da glândula (deficiência parcial de ACTH)*. Alguns autores defendem a realização desse teste com a dose de 1 µg de cortrosina, advogando que assim se conseguiria aumentar a sensibilidade do teste por diagnosticar disfunção adrenal pré-clínica (ou seja, se o indivíduo recebesse a dose padrão de 250 µg de cortrosina, poderia responder, deixando passar o diagnóstico de disfunção pré-clínica). O teste da cortrosina não se faz necessário para os casos em que o cortisol basal já está baixo o suficiente ($< 3-5$ µg/dl, dependendo da bibliografia usada) para fornecer o diagnóstico de insuficiência adrenal. Outro teste que pode ajudar na diferenciação entre causas primárias e secundárias é o Teste de Tolerância à Insulina (ITT), descrito adiante.

O próximo passo é solicitar a dosagem do **ACTH plasmático**. Na doença de Addison, este hormônio caracteristicamente excede o limite superior do normal (VR 10-60 pg/ml) e usualmente está acima de 200 pg/ml. A elevação dos níveis é precoce, podendo estar presente em uma fase em que as adrenais ainda respondam normalmente ao teste de estímulo com ACTH, ou seja, a dosagem do ACTH plasmático poderia servir como um importante *screening* para insuficiência adrenal primária... Na insuficiência adrenal secundária, o ACTH encontra-se baixo ou normal.

Se o teste da estimulação rápida com ACTH for negativo e o ACTH plasmático for normal, podemos ainda estar diante de uma insuficiência adrenal secundária sem atrofia da glândula (deficiência parcial de ACTH). Portanto, em casos clinicamente suspeitos, vale a pena solicitar exames que testam diretamente a capacidade hipofisária de secretar ACTH. Vejamos quais são estes exames...

Teste de tolerância à insulina: *consiste na dosagem do cortisol basal, 30 a 60 minutos após a administração da insulina regular na dose de 0,05 U/kg por via venosa. Este teste baseia-se no fato de que a hipoglicemia induz uma resposta de estresse do sistema nervoso central, aumenta a liberação do CRH e, conseqüentemente, a secreção de ACTH e cortisol. A resposta normal do cortisol plasmático é um incremento > 8 mg/dl e um pico > 18 mg/dl. Uma resposta do cortisol normal exclui insuficiência adrenal e baixa reserva pituitária. É necessário que a glicemia caia para menos de 40 mg/dl para uma interpretação adequada do teste. Este teste está contraindicado em pacientes idosos, pacientes que apresentam doença cardiovascular ou cerebrovascular,*

ou patologias que cursem com convulsões. Nestes casos, deve-se optar pelo teste da metirapona ou do glucagon.

Teste do glucagon: administra-se 1 mg de glucagon (em pacientes obesos 1,5 mg) por via SC. Depois o cortisol é dosado com 0, 90, 120, 150, 180 e 240 minutos. Os critérios para a resposta do cortisol são os mesmos esperados com o teste de tolerância à insulina, porém, por se tratar de um estímulo menos potente, está mais sujeito a produzir resultados equivocados. O teste é mais seguro do que o teste da insulina, tendo como efeito colateral apenas náuseas.

Teste de metirapona: a metirapona bloqueia a síntese do cortisol, inibindo a enzima 11-beta-hidroxilase, que converte o 11-desoxicortisol em cortisol. Isso estimula a secreção do ACTH que, por sua vez, estimula a secreção do 11-desoxicortisol, assim como a concentração urinária dos 17-hidroxicorticosteroides. Administra-se 30 mg/kg à meia-noite e dosa-se o 11-desoxicortisol e ACTH na manhã seguinte. Uma resposta normal consiste em um nível de 11-desoxicortisol > 7 mcg/dl e um ACTH > 100 pg/ml. Valores menores confirmam a insuficiência adrenocortical.

Pode-se realizar a dosagem de Anticorpos Anticórtex Adrenal (ACA), que podem ser encontrados em 60-80% dos pacientes com doença de Addison autoimune. A enzima 21-hidroxilase parece ser o principal antígeno reconhecido pelos ACA.

A imagem das adrenais, preferencialmente por TC, pode revelar dados sugestivos como glândulas de tamanho normal ou reduzido no caso de doença autoimune, adrenais aumentadas podendo apresentar calcificações nas etiologias infecciosas (ex.: tuberculose), além de poder revelar a presença de hemorragias, tumores primários e metástases.

Meninos com insuficiência adrenal sem evidência de adrenalite autoimune ou causas infecciosas devem ser investigados para adreno-leucodistrofia, com a determinação dos ácidos graxos de cadeia muito longa.

T R A T A M E N T O – ver Tabela 8

1. Insuficiência Adrenal Aguda

A crise adrenal, por ser uma condição potencialmente fatal, requer tratamento adequado e imediato. Objetiva-se inicialmente reverter a hipotensão e corrigir a desidratação, hipoglicemia e distúrbios eletrolíticos. Devem ser infundidos grandes volumes de solução fisiológica a 0,9% e solução glicosada a 10%. Para que a hiponatremia não seja agravada, evita-se a administração de solução fisiológica hipotônica.

As doses preconizadas de hidrocortisona já possuem efeito mineralocorticoide, não sendo necessária nas fases iniciais o uso de fludrocortisona.

2. Insuficiência Adrenal Crônica

A reposição de glicocorticoide deve se iniciar com a administração de 5 mg pela manhã e 2,5 mg à tarde de prednisona ou 15 a 20 mg pela manhã e 5 a 10 mg à tarde de hidrocortisona. Glicocorticoides de longa ação (como a dexametasona) devem ser evitados pelo maior risco de síndrome de Cushing exógena. Independente da droga escolhida, sua dose deve ser duplicada em caso de infecções do trato respiratório, amigdalites ou em caso de extração dentária. Na presença de diarreia e vômitos persistentes, a hospitalização está indicada, para que a medicação seja administrada por via parenteral (endovenosa). Em cirurgias de maior porte, o paciente deve receber 100 mg EV de 8 em 8 horas, até a estabilização do quadro. Reduzir a dose para a anterior em três a cinco dias.

DOENÇA DE ADDISON

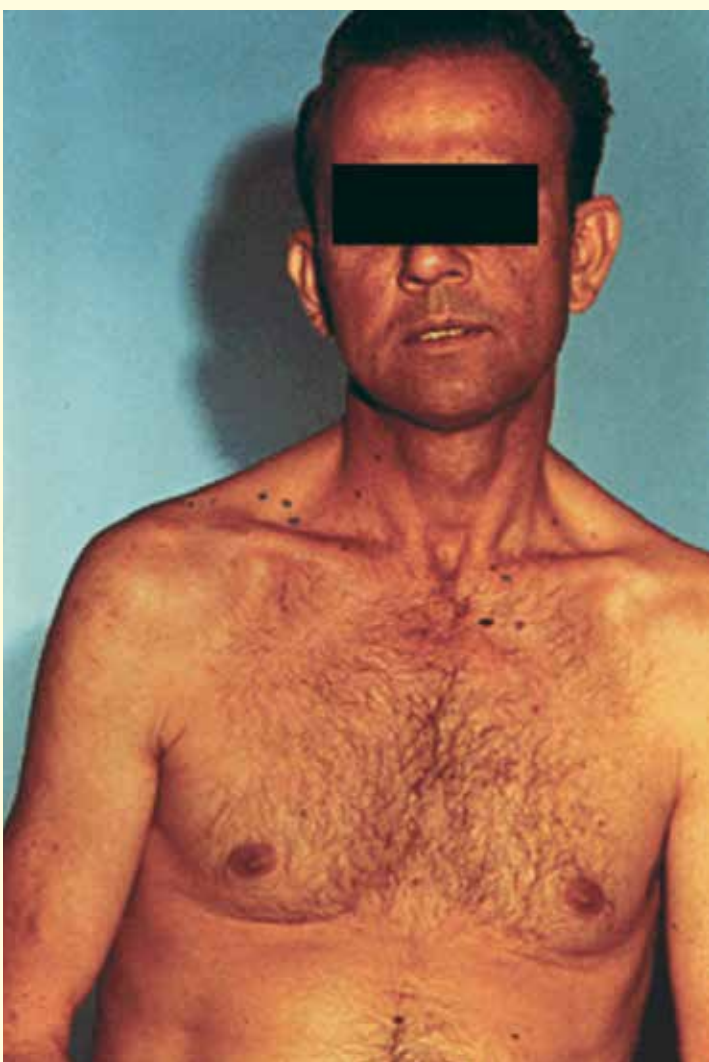


Fig. 7A: Doença de Addison.
Hiperpigmentação cutânea.



Fig. 7B: Doença de Addison.
Hiperpigmentação bucal e labial.



Fig. 7C: Doença de Addison.
Hiperpigmentação ungueal – compare com as unhas de uma pessoa normal.

Tab. 8

Tratamento da Crise Adrenal Aguda	
Reposição de Glicocorticoides	
1-	Administrar hidrocortisona, 100 mg EV de 6/6 horas, durante 24 horas ou após a primeira dose de 100 mg começar infusão contínua de 10 mg/h.
2-	Reduzir a dose para 50 mg EV de 6/6 horas, quando o paciente estabilizar.
3-	No quarto ou quinto dia, iniciar terapia de reposição e acrescentar fludrocortisona, conforme a necessidade.
4-	Caso as complicações persistam, as doses de hidrocortisona devem ser aumentadas para 200-400 mg/dia.
Medidas de Apoio	
1-	Corrigir a depleção de volume, desidratação, distúrbios eletrolíticos e hipoglicemia.
2-	Tratar infecção ou outros fatores precipitantes.
Tratamento de Manutenção da Insuficiência Adrenal Crônica	
1-	Prednisona 5-7,5 mg às 8h e 2,5-5 mg às 16h VO. ou Hidrocortisona 15-20 mg às 8h e 5-10 mg às 16h VO.
2-	Fludrocortisona 0,05-0,2 mg às 8h VO – necessária apenas na insuficiência adrenal primária.
3-	Seguimento clínico: manter peso, PA e eletrólitos normais e o paciente assintomático.
4-	Uso, pelo paciente, de cartão de identificação que informe que o paciente é usuário de glicocorticoide.
5-	Duplicação da dose do glicocorticoide durante estresse (infecções, cirurgias etc.).

Os melhores indicadores clínicos de reposição adequada de glicocorticoides são sintomas referidos pelo paciente, como apetite e bem-estar. Níveis suprimidos de ACTH podem indicar uma dose de reposição excessiva.

Em caso de cirurgias de emergência, IAM, septicemia etc., devemos tratar o paciente de acordo com as recomendações do item “insuficiência adrenal aguda”.

Reposição de Mineralocorticoide

Necessária apenas para pacientes com doença de Addison, porém cerca de 10-20% destes podem ser manuseados somente com glicocorticoide e adequada ingestão de sódio. Iniciar Fludrocortisona (Florinefe®), na dose de 0,1 mg/dia pela manhã. A dose requerida depende de cada paciente, variando em geral de 0,05 a 0,2 mg/dia pela manhã. A necessidade de aumento da dose evidencia-se por hipotensão, hipotensão ortostática e/ou hiperpotassemia persistentes, enquanto hipertensão, hipopotassemia e edema implicam a redução da dose. Na insuficiência adrenal secundária raramente é necessária a reposição de mineralocorticoides. A resposta ao tratamento é monitorada pelos sintomas, pesquisa de hipotensão postural, potássio sérico e APR.

Reposição de Androgênios

Pode ser indicada no caso de mulheres jovens, com a intenção de melhorar o bem-estar e res-

taurar a libido. É feita com a administração de DHEA manipulada na dose de 25-50 mg/dia. Em homens não costuma ser necessária, devido à produção de androgênios pelos testículos...

É sempre importante lembrar que os indivíduos com insuficiência adrenal devem ser informados da necessidade de tratamento contínuo com corticoides e do ajuste da dose em casos de estresse, bem como devem possuir um cartão de identificação com as orientações para situações de risco.

HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA

PATOGÊNESE

A Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC) é um distúrbio autossômico recessivo na esteroidogênese adrenal, caracterizado por uma deficiência de cortisol. Os baixos níveis plasmáticos deste hormônio promovem aumento na síntese e liberação de ACTH pela hipófise devido à redução do *feedback* negativo exercido sobre o eixo hipotálamo-hipofisário.

O ACTH elevado estimula a adrenal, levando à sua hiperplasia e a um acúmulo de metabólitos intermediários.

A deficiência de **21-hidroxilase (CYP21A2)** é responsável por **90%** dos casos. Como vimos na **FIGURA 3**, esta enzima está presente tanto na via glicocorticoide (convertendo a 17- α -hidroxipro-gesterona em 11-desoxicortisol) quanto na via mineralocorticoide (convertendo a progesterona em 11-desoxicorticosterona). Desse modo, na forma completa da síndrome (deficiência enzimática profunda), ocorre choque circulatório hipovolêmico e hiponatremico nos primeiros dias após o nascimento (deficiência de cortisol + aldosterona). Em formas incompletas (deficiência enzimática parcial), tal desfecho dramático pode não acontecer.

Algumas síndromes de HAC se acompanham de virilização no sexo feminino e androgenização prematura nos meninos. Isso se deve à presença de teores elevados de ACTH, que acabam estimulando em excesso a única via da suprarrenal que está íntegra: a via androgênica. O *screening* para deficiência de C-21 hidroxilase é feito durante o “teste do pezinho”, através da dosagem de 17-hidroxiprogesterona (17OHP).

Devemos nos lembrar, no entanto, que condições como estresse perinatal, doenças graves intercorrentes, o baixo peso ao nascer (< 2.500 g) e a prematuridade (< 36 semanas) tendem a elevar os níveis de 17OHP – ver Tabela 9.

A deficiência de **11- β -hidroxilase (CYP11B1)** representa cerca de 5-8% dos casos de HAC. Nos reportando mais uma vez à **FIGURA 3**, vemos que esta enzima é responsável, na via glicocorticoide, pela conversão de desoxicortisol em cortisol e, na via mineralocorticoide, pela conversão de Desoxicorticosterona (DOC) em

Tab. 9: Valores de 17-OH progesterona no diagnóstico da HAC (teste do pezinho, em papel de filtro).

Recém-nascido a termo	17-OH progesterona < 10 ng/ml – normal. 17-OH progesterona 10-15 ng/ml – duvidoso. Repetir em papel de filtro. 17-OH progesterona > 15 ng/ml – confirmar o diagnóstico com dosagem sérica.
Recém-nascido prematuro	17-OH progesterona < 15 ng/ml – normal. 17-OH progesterona 15-20 ng/ml – duvidoso. Repetir em papel de filtro. 17-OH progesterona > 20 ng/ml – confirmar o diagnóstico com dosagem sérica.

corticosterona. Nesta variedade não ocorre perda de sal, e sim aumento na reabsorção renal de sal (e consequente hipertensão arterial). O motivo é que o DOC em excesso estimula o receptor mineralocorticoide, tal qual a aldosterona.

Outras raríssimas deficiências enzimáticas incluem a da 3-β-hidroxiesteroide desidrogenase, a hiperplasia adrenal lipóide (resultante da deficiência de StAR, sendo que o nome lipóide é derivado do acúmulo de colesterol dentro das adrenais) e a deficiência de 17-α-hidroxilase (CYP17).

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os achados clínicos na HAC possuem correlação direta com a enzima específica que se encontra deficiente. Como vimos acima, a causa mais comum desta desordem é a deficiência de C-21-hidroxilase. Esta variedade se apresenta numa forma clássica (perdedora de sal e não perdedora de sal) e outra não clássica. Vamos estudá-las a seguir...

1. Deficiência de 21-Hidroxilase

1.1 Forma Clássica Virilizante Simples

O **menino** encontra-se normal ao nascimento, porém sinais de puberdade precoce isossexual aparecem nos primeiros seis meses e, em casos mais arrastados, nos quatro a cinco primeiros anos de vida. Estes sinais incluem aumento do pênis, escroto e próstata; aparecimento de pelos pubianos; surgimento de acne e alteração no timbre da voz. Observamos músculos desenvolvidos e a idade cronológica óssea está adiantada (os androgênios em excesso aceleram a idade óssea, favorecendo o fechamento das epífises). Na verdade, hoje se sabe que são os estrogênios formados pela aromatização dos androgênios nas placas de crescimento dos ossos longos os grandes responsáveis pela aceleração da idade óssea e fechamento precoce das epífises. Apesar do crescimento rápido inicial, as epífises se fecham antes do normal, justificando a baixa estatura na idade adulta em indivíduos não diagnosticados durante a infância.

Nas meninas, encontramos pseudo-hermafroditismo feminino (ou seja, o cariótipo é 46 XX). Como esta deficiência enzimática se inicia no período fetal, já ao nascimento observamos, no recém-nato, hipertrofia do clitóris e graus variados de fusão labial (formando uma “pseudobolsa escrotal”, pois os grandes lábios possuem a mesma origem embriológica da bolsa escrotal).

Eventualmente a vagina e a uretra possuem abertura comum, caracterizando o seio urogenital, e a hipertrofia do clitóris pode ser tão significativa que este órgão eventualmente passa a ser confundido com um pênis. Com a uretra pouco visível, não é raro diagnósticos como criptorquidia e hipospádia.

Em alguns casos, o fenótipo masculino é tão evidente que o indivíduo possui comportamento sexual e leva a vida como uma pessoa do sexo masculino, apresentando, na realidade, genótipo feminino. Acredita-se atualmente que a exposição crônica intraútero a níveis elevados de hormônios sexuais masculinos possa causar um *inprint* (uma espécie de marca) cerebral que leva o indivíduo a se comportar socialmente como homem, mesmo tendo genótipo feminino.

O achado de aumento da Atividade de Renina Plasmática (ARP) em alguns indivíduos com a forma virilizante simples (não perdedora de sal) pode ser justificado pelo efeito natriurético (e, portanto, espoliador de volume, cursando com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona) da 17OHP. O aumento da angiotensina II atua em nível central, estimulando a liberação de CRH e de ACTH, que, estimulando a suprarrenal, promovem aumento ainda maior dos precursores de ação natriurética, acentuando a perda de sal e volume. O sódio urinário encontra-se inapropriadamente elevado, em comparação com os valores elevados de ARP. Em função da perda urinária de sódio nesses pacientes, pode-se associar mineralocorticoides ao tratamento com glicocorticoides, o que muitas vezes possibilita até reduções da dose desses últimos.

Pacientes do sexo masculino com a forma virilizante simples ou com a forma não clássica podem apresentar envergadura maior que a altura (devido ao fechamento precoce das epífises) e oligospermia, que pode ser revertida com o tratamento com reposição de glicocorticoides.

Nas gestações de risco para fetos com HAC (gestações em famílias com indivíduos sabidamente afetados) deve-se iniciar dexametasona na dose de 20 mcg/kg de peso VO assim que for confirmada a gestação, o que deve ser feito idealmente antes de sete semanas de gestação. A dexametasona atravessa a barreira placentária e reduz a virilização dos fetos femininos afetados. Posteriormente, realiza-se uma biópsia do viló coriônico (a partir de 9ª semana) ou amniocentese (entre 16ª e 20ª semana) para análise do DNA fetal. Caso o feto seja masculino, o tratamento pode ser

suspenso. Possível complicação do tratamento com glicocorticoides é o surgimento de prejuízo no desenvolvimento somático e cerebral dos fetos expostos. Pelo lado materno, podem surgir hipertensão arterial, edema, hiperglicemia e ganho excessivo de peso. Os riscos e benefícios sempre devem ser compartilhados com os pais da criança.

O grau de virilização da genitália pode ser clinicamente avaliado pela escala de Prader, mostrada na **FIGURA 8**. Da esquerda para a direita temos uma genitália externa feminina normal, genitálias com graus de virilização (clitoromegalia, fusão dos grandes lábios parcial formando o seio urogenital, fusão total, fusão total com orifício único na base ou corpo do pênis) e uma genitália externa masculina normal.

1.2 Forma Clássica Perdedora de Sal

Nessa variedade de HAC, os sintomas aparecem ao nascimento, com perda ponderal progressiva, desidratação, vômitos, anorexia, distúrbios no ritmo cardíaco, cianose e dispneia. Sem diagnóstico e tratamento, a criança evolui para o óbito. A forma clássica perdedora de sal, ao contrário do que muitos pensam, corresponde à maioria dos casos de deficiência de 21-hidroxiase (cerca de 66%), enquanto a forma virilizante simples responde por aproximadamente 32% dos casos. Esta forma também está associada à virilização nas meninas e à puberdade precoce nos homens.

A crise adrenal que ocorre na forma perdedora de sal pode ser fatal, com choque hipovolêmico ocorrendo geralmente na segunda semana de vida. Este problema parece ser ainda mais crítico em meninos, pois eles não apresentam alterações da genitália ao nascimento (como no caso das meninas, que apresentam graus variados de genitália ambígua), de modo que o pediatra pode não estar atento à possibilidade de HAC.

1.3 Forma Não Clássica

Nesta forma, as manifestações de virilização nas meninas não ocorrem ao nascimento, pois as mutações no gene CYP21A2 permitem uma atividade enzimática residual. Os pacientes com esta forma geralmente apresentam pubarca

precoce durante a infância e sinais de hiperandrogenismo durante a adolescência.

No entanto, diante de uma criança com pubarca precoce, o diagnóstico mais provável (por ser o mais comum) é de adrenarca precoce (a maturação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal ocorreu antecipadamente, levando à produção de androgênios suprarrenais, responsáveis pela pilificação das mulheres após a puberdade, nas regiões androgênio dependentes), ocorrendo em 70-80% dos casos. Por outro lado, em mulheres adultas que apresentam hiperandrogenismo (como aquelas com queixa de hirsutismo e acne), a causa mais comum é a síndrome dos ovários policísticos, que sempre deve ser pesquisada. A HAC por deficiência de 21-hidroxiase responde por apenas cerca de 10% dos casos...

2. Deficiência da 11- β -Hidroxiase

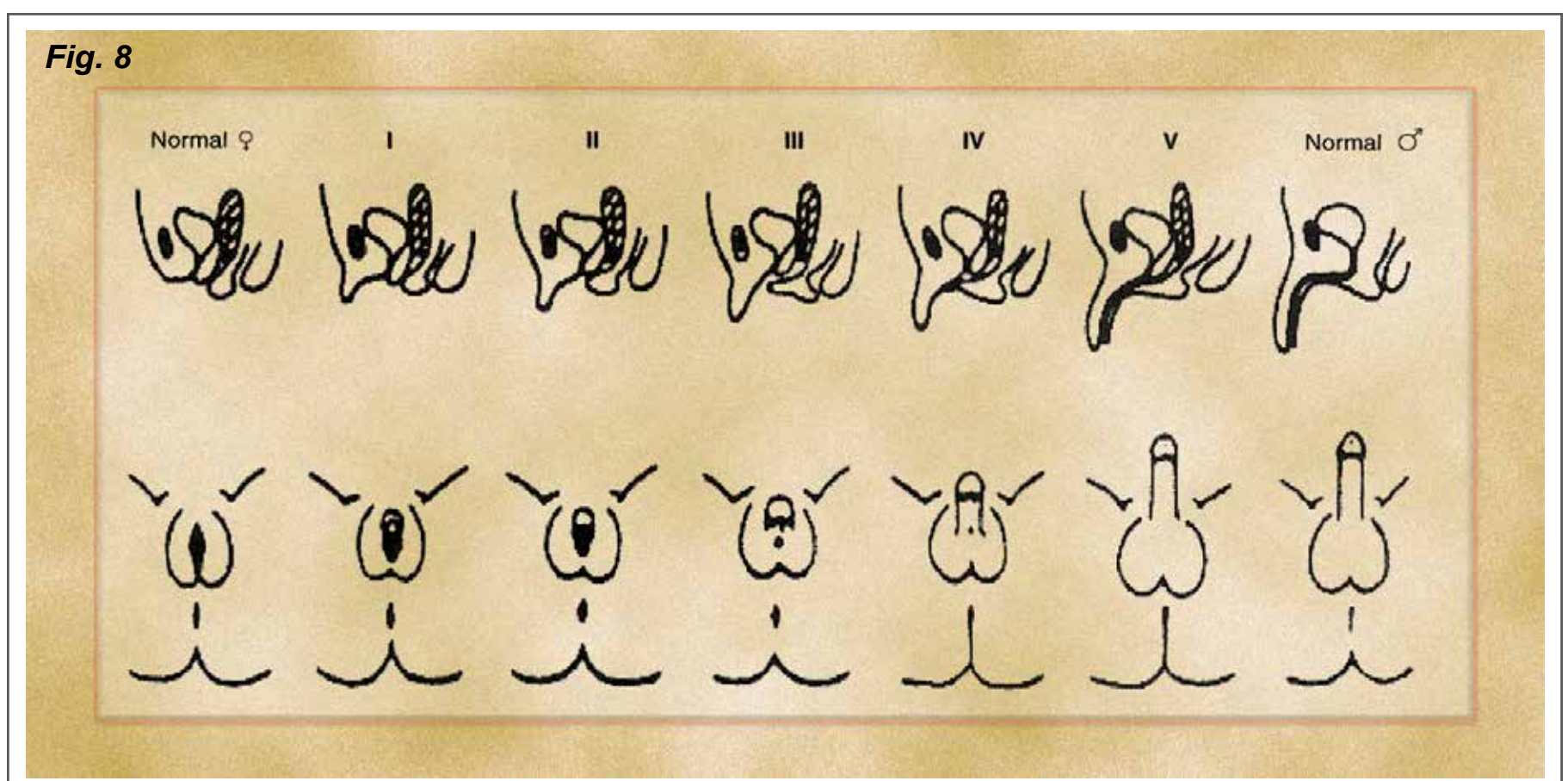
Esta forma de HAC compromete a síntese de cortisol, e o excesso de ACTH produz um estímulo crônico das vias de síntese androgênica e de precursores com ação mineralocorticoide. O quadro clínico é semelhante à forma virilizante simples, porém há hipertensão e hipocalcemia.

3. Deficiência da 17- α -Hidroxiase

Cursa com deficiência leve de glicocorticoides e deficiência acentuada de esteroides sexuais. É causa de ambiguidade genital no sexo masculino (as meninas afetadas apresentam genitália externa normal ao nascimento). O diagnóstico geralmente é suspeitado pelo atraso de desenvolvimento puberal. A produção de mineralocorticoides não está prejudicada e justifica o achado de hipertensão e hipocalcemia nesses pacientes.

4. Deficiência da 3 β HSD e da StAR

A deficiência da 3 β HSD impede a formação de progesterona e, portanto, de toda a linhagem mineralocorticoide e glicocorticoide. A única via preservada leva à formação de DHEA, que é um androgênio fraco e não costuma virilizar completamente a genitália externa masculina. A genitália externa feminina pode ser ambígua. A deficiência da StAR leva à deficiência de todos os esteroides adrenais e ao acúmulo de colesterol no parênquima da glândula.



ACHADOS LABORATORIAIS

O que diferencia a forma clássica de deficiência de 21-hidroxilase, que por sua vez pode ser subdividida entre as formas virilizante simples e forma perdedora de sal, da forma não clássica é o grau de *deficit* na atividade enzimática. Em ambas as formas clássicas, o diagnóstico é realizado pela mensuração do principal marcador sérico da doença, os níveis de 17-OH progesterona (17-OHP). Assim, na dosagem basal deste composto, iremos encontrar, geralmente...

Forma clássica perdedora de sal	17-OHP > 20.000 ng/dl
Forma clássica virilizante simples	17-OHP > 10.000 ng/dl
Forma não clássica	17-OHP > 500 ng/dl

Como nas formas não clássicas os níveis dos precursores metabólicos não são muito elevados, estaria indicado o teste da cortrosina (250 mcg de ACTH, com dosagem hormonal basal e 60min após estímulo). Seria esperado se encontrar nas formas não clássicas valores de 17- α -OHP > 1.000 ng/dl (embora valores > 1.500 ng/dl sejam mais específicos) e de 21-desoxicortisol > 200 ng/dl após estímulo com ACTH.

Na forma clássica da deficiência, encontramos níveis séricos muito elevados de 17-OH progesterona. Em crianças prematuras sem HAC, este metabólito também se encontra elevado, entretanto tende a cair no 2º ao 3º dia após o nascimento. Por outro lado, nos bebês com HAC, a 17-OH progesterona se eleva *progressivamente*, sobretudo após as primeiras 48 a 72 horas de vida.

Outros achados incluem níveis baixos de cortisol, atividade de renina plasmática elevada (decorrente dos baixos níveis de aldosterona). Recém-natos com a forma perdedora de sal se apresentam com baixos teores de sódio e cloro no plasma e valores elevados de ureia e potássio.

As crianças com deficiência de 11-hidroxilase se apresentam com valores plasmáticos altos de 11-desoxicorticosterona (DOC), e 11-desoxicortisol e atividade de renina plasmática e aldosterona suprimidas.

T RATAMENTO

Em pacientes com a forma clássica é necessária a reposição de glicocorticoides para o resto da vida, sendo iniciada logo após o diagnóstico. A droga empregada é a hidrocortisona, na dose de 10 a 20 mg/m²/24h administrada por via oral em duas a três doses. A dose noturna deve ser maior, para suprimir o aumento fisiológico do ACTH noturno. O suporte mineralocorticoide é oferecido por meio da fludrocortisona (0.05 a 0,3 mg/dia), sendo importante a reposição de cloreto de sódio (1 a 3 g/dia). Nos casos de dúvida entre a forma perdedora de sal e virilizante simples, devem-se acompanhar semanalmente os níveis de eletrólitos e ARP. Caso haja

modificação, principalmente com elevação da ARP > 10 ng/ml/h, deve-se associar mineralocorticoide ao glicocorticoide já em uso.

O bom controle terapêutico se reflete na ausência de sinais de Cushing, velocidade de crescimento adequada e maturação óssea compatível com a idade. Laboratorialmente, o principal critério indicador de bom controle terapêutico é a normalização dos níveis de androstenediona e testosterona, já que os níveis de 17-OHP não se normalizam, apesar de um bom controle. Isso tem importância terapêutica: diante de valores normais de 17-OHP, podemos afirmar que a dose de glicocorticoide usada está sendo alta e o paciente poderá apresentar futuramente sinais de Cushing. Devemos, portanto, reduzir a dose do glicocorticoide nesses casos...

Em situações de estresse (como febre e infecção), que aumentam a necessidade de glicocorticoides, deve-se dobrar a dose de reposição, sem alterar a dose do mineralocorticoide. Em caso de vômitos, diarreia ou desidratação, deve-se administrar hidrocortisona venosa além da hidratação. Todos os pacientes devem trazer consigo relatório médico de sua doença e dos cuidados em caso de situações de estresse, para que seja instituído o rápido tratamento em situações de emergência.

A cirurgia de ressecção clitorial e a vaginoplastia são empregadas nas meninas com pseudo-hermafroditismo.

QUADRO DE CONCEITOS IV

- A principal forma de HAC é a deficiência da 21- hidroxilase.
- A deficiência da 21-hidroxilase possui três formas: forma clássica virilizante simples; forma clássica perdedora de sal; e forma não clássica.
- A deficiência da 11- β -hidroxilase cursa com hipertensão e hipocalcemia.
- O diagnóstico é feito através da demonstração dos níveis elevados da 17-OHP. Valores limítrofes indicam a realização do teste da cortrosina.

FEOCROMOCITOMA

I NTRODUÇÃO

Até o momento, estudamos as doenças do córtex adrenal. Dentre as patologias da medula da suprarrenal destaca-se apenas o feocromocitoma... Para melhor compreensão dos mecanismos patogênicos deste tumor, faremos inicialmente um breve resumo das relações funcionais e anatômicas entre a medula adrenal (composta basicamente por células cromafins) e o sistema nervoso simpático.

As simpatogônias, originadas embriologicamente da crista neural, são os precursores celulares deste sistema e se diferenciam em dois tipos de

células: os simpatoblastos, que dão origem às células ganglionares simpáticas (neurônios simpáticos), e os feocromoblastos, que migram para a medula da suprarrenal e se diferenciam no feocromócito ou célula cromafim.

As simpatogônias também migram para formar os paragânglios que, na verdade, são coleções de células cromafins em ambos os lados da aorta. O órgão de Zuckerkandl representa o maior desses agrupamentos periaórticos, sendo encontrado na emergência da artéria mesentérica inferior. Estes paragânglios regridem no período pós-natal, mas remanescentes destes tecidos podem permanecer na vida adulta e dar origem a tumores (feocromocitomas extra-adrenais) – **FIGURA 9** (página seguinte), também conhecidos como **paragangliomas**.

As catecolaminas (noradrenalina e adrenalina) são, portanto, sintetizadas nas células cromafins da medula adrenal, no sistema nervoso central e nos neurônios adrenérgicos pós-ganglionares simpáticos e atuam como neurotransmissores e hormônios circulantes. Uma medula normal secreta muito mais adrenalina (90%) do que noradrenalina, devido à atividade da enzima Feniletanolamina N-Metiltransferase (PNMT), presente nas células cromafins e encarregada de converter noradrenalina em adrenalina.

Os pequenos tumores intra-adrenais secretam predominantemente adrenalina, enquanto os tumores maiores produzem, sobretudo, noradrenalina. Por outro lado, os feocromocitomas extra-adrenais produzem apenas noradrenalina, pois a maioria dos paragangliomas não possui a enzima PNMT...

DEFINIÇÃO

O feocromocitoma é uma neoplasia das células cromafins, de ocorrência rara (dois casos/milhão), com incidência semelhante em ambos os sexos e predomínio entre 30-50 anos. Na grande maioria dos casos (90%) são benignos, unilaterais e de origem não familiar. São tumores hipervascularizados e de tamanhos variados,

podendo conter em seu interior áreas hemorrágicas ou císticas. A conhecida “regra dos 10” ajuda na memorização das frequências aproximadas do feocromocitoma, apesar de recentes estudos demonstrarem que na verdade estes valores podem variar muito.

REGRA DOS “10” DO FEOCROMOCITOMA

10%	dos tumores são bilaterais.
10%	dos tumores são extra-adrenais.
10%	dos tumores extra-adrenais localizam-se no tórax.
10%	dos pacientes têm menos de 20 anos de idade.
10%	são malignos (esse percentual aumenta se incluirmos os paragangliomas).
10%	cursam sem hipertensão.
10%	recidivam após a retirada cirúrgica.
10%	se apresentam como incidentalomas adrenais.

O órgão de Zuckerkandl, já descrito, é a localização mais comum dos tumores extra-adrenais (paragangliomas), porém outros locais podem ser acometidos (ver **FIGURA 10**).

Os feocromocitomas podem ter origem esporádica (de causa ainda não conhecida) ou

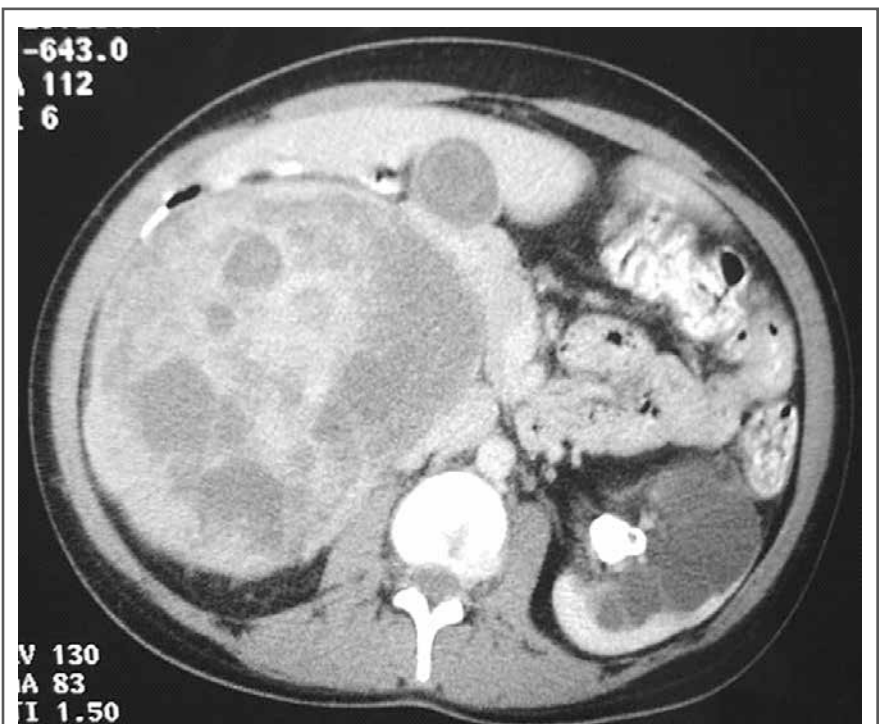


Fig. 10: TC de abdome revelando a presença de volumosa massa suprarrenal direita. A investigação bioquímica e o histopatológico revelaram o diagnóstico de feocromocitoma. O exame ainda revela cálculo coraliforme no rim esquerdo associado à hidronefrose e atrofia do córtex renal ipsilateral.

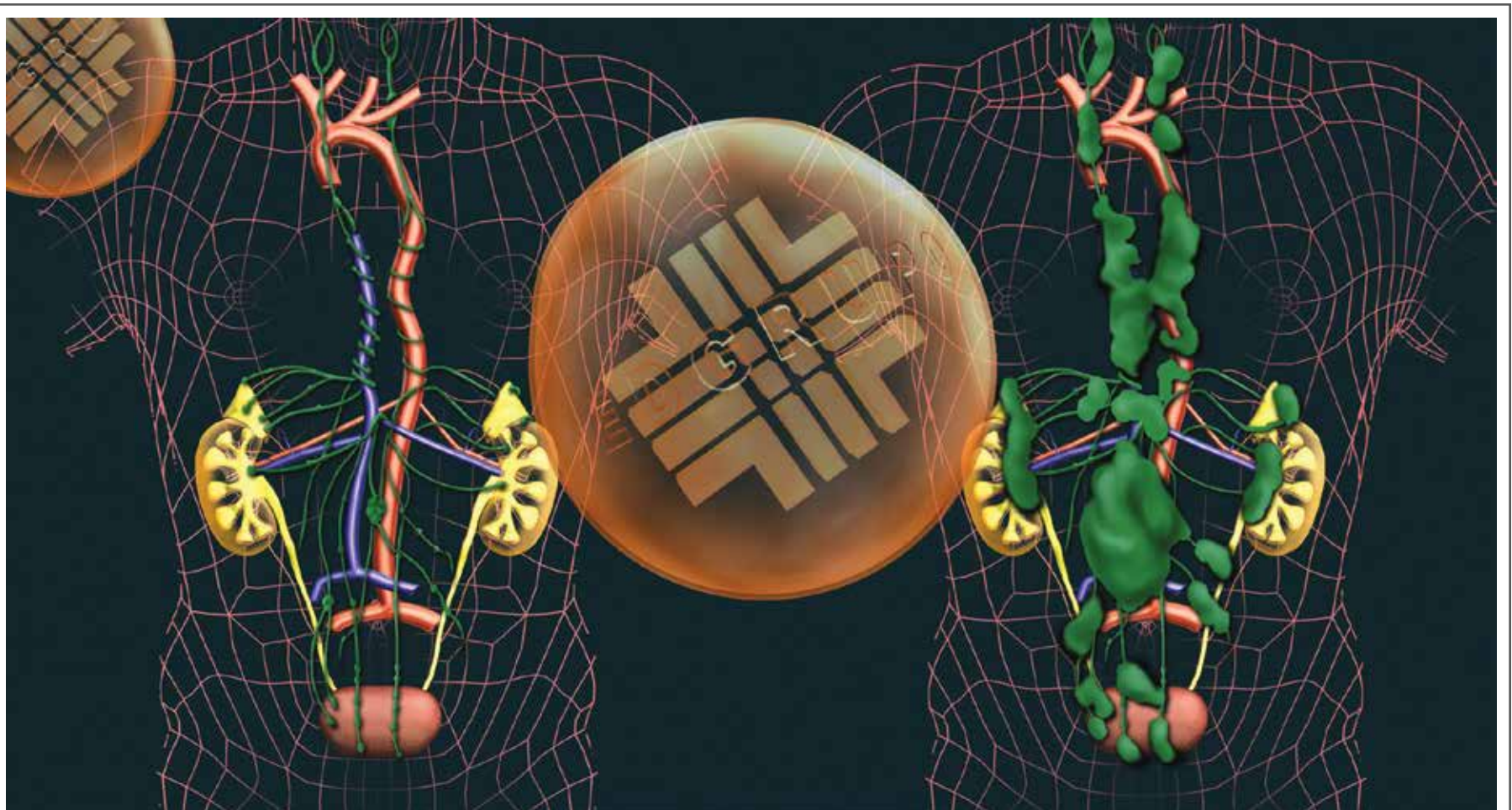


Fig. 9: Distribuição do tecido cromafim extra-adrenal no recém-nascido (A) e possíveis localizações de feocromocitomas extra-adrenais (B).

familiar (10% dos casos). Estes últimos são geralmente bilaterais e tendem a aparecer em idades mais precoces.

Os principais distúrbios hereditários relacionados ao feocromocitoma são:

I - NEM

Neoplasias Endócrinas Múltiplas (NEM)	
NEM 2A	Feocromocitoma + carcinoma medular da tireoide + hiperparatireoidismo primário.
NEM 2B*	Feocromocitoma + carcinoma medular da tireoide + neuromas de mucosa e fenótipo marfanoide.

* Alguns autores chamam a NEM 2B de "NEM 3".

O feocromocitoma que ocorre em até 50% dos pacientes com NEM 2A e NEM 2B (NEM 3) apresenta algumas peculiaridades: (1) são bilaterais; (2) raramente são malignos; (3) apresentam localização invariavelmente adrenal; e (4) produzem tipicamente epinefrina (adrenalina).

II - Síndrome de Von-Hippel Lindau:

Feocromocitoma + angioma retiniano + hemangioblastoma cerebelar + cistos e carcinomas renais (hiper nefroma) + cistos pancreáticos + cistadenoma do epidídimo.

III - Neurofibromatose Hereditária tipo 1 (doença de von Recklinghausen):

feocromocitoma + neurofibroma + manchas café com leite.

Pacientes com feocromocitomas apresentam-se classicamente com crises paroxísticas de hipertensão arterial acompanhadas de cefaleia, sudorese profusa, palpitações, palidez e sensação de morte iminente. Em cerca de **60%** dos casos os pacientes apresentam hipertensão mantida com elevações ainda maiores e paroxísticas dos níveis tensionais. Nos outros **40%**, os indivíduos são normotensos entre as crises, evoluindo episodicamente com paroxismos hipertensivos. Apesar do feocromocitoma ser caracteristicamente uma causa de hipertensão arterial (secundária), vale ressaltar que estes pacientes são bastante hipovolêmicos, devido à constrição de todo o sistema vascular. Esses pacientes fazem frequentemente hipotensão postural e podem evoluir para o choque, que só responde à vigorosa reposição volêmica. Isso é importante, pois o preparo pré-operatório deve incluir uma hidratação generosa para evitar a hipotensão que se desenvolve após o clampeamento da veia suprarrenal do lado do tumor (ocorre rápida queda dos níveis de catecolaminas circulantes, com vasodilatação sistêmica).

A piora da hipertensão arterial com o uso de antagonistas beta-adrenérgicos é uma importante pista para o diagnóstico e se deve ao bloqueio do estímulo beta-2 de vasodilatação muscular; de forma inversa, a utilização de antagonistas alfa-adrenérgicos está relacionada com queda dramática da PA, revelando mais uma vez o estado de hipovolemia encontrado nesses pacientes.

Outros sinais e sintomas menos frequentes são: tonteira, tremor, náusea/vômito, dor torácica e abdominal, dispneia, massa abdominal, febre, insuficiência cardíaca e anormalidades ao ECG (principalmente sobrecarga ventricular esquerda).

Obs.: além das catecolaminas, o tumor pode secretar produtos biologicamente ativos tais como: DOPA, dopamina, neuropeptídeos, encefalinas, VIP, eritropoietina, renina, ACTH, PTH e interleucina-6, modificando o quadro clínico de maneira significativa. Ocasionalmente, tumores malignos podem secretar preferencialmente dopamina.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS DO FEOCROMOCITOMA

ACTH	Síndrome de Cushing
Interleucina 6	Febre
Eritropoietina	Policitemia
Amina vasoativa	Hipotensão postural
PTHrp	Hipercalemia
VIP	Síndrome de Werner-Morrison (diarreia aquosa + hipocalcemia)

Outro dado que deve ser mencionado é a possibilidade do desencadeamento de crises paroxísticas sem que haja manipulação do tumor, como pode ocorrer em casos de hipoglicemia, indução anestésica, durante o parto vaginal etc. Esse fato parece ser devido à liberação das catecolaminas estocadas nas terminações nervosas simpáticas e não devido à liberação direta pelo feocromocitoma. Ocorre que os níveis de catecolaminas cronicamente elevados levam à sua maior recaptação pelas terminações nervosas simpáticas pré-sinápticas. Assim, em pacientes com

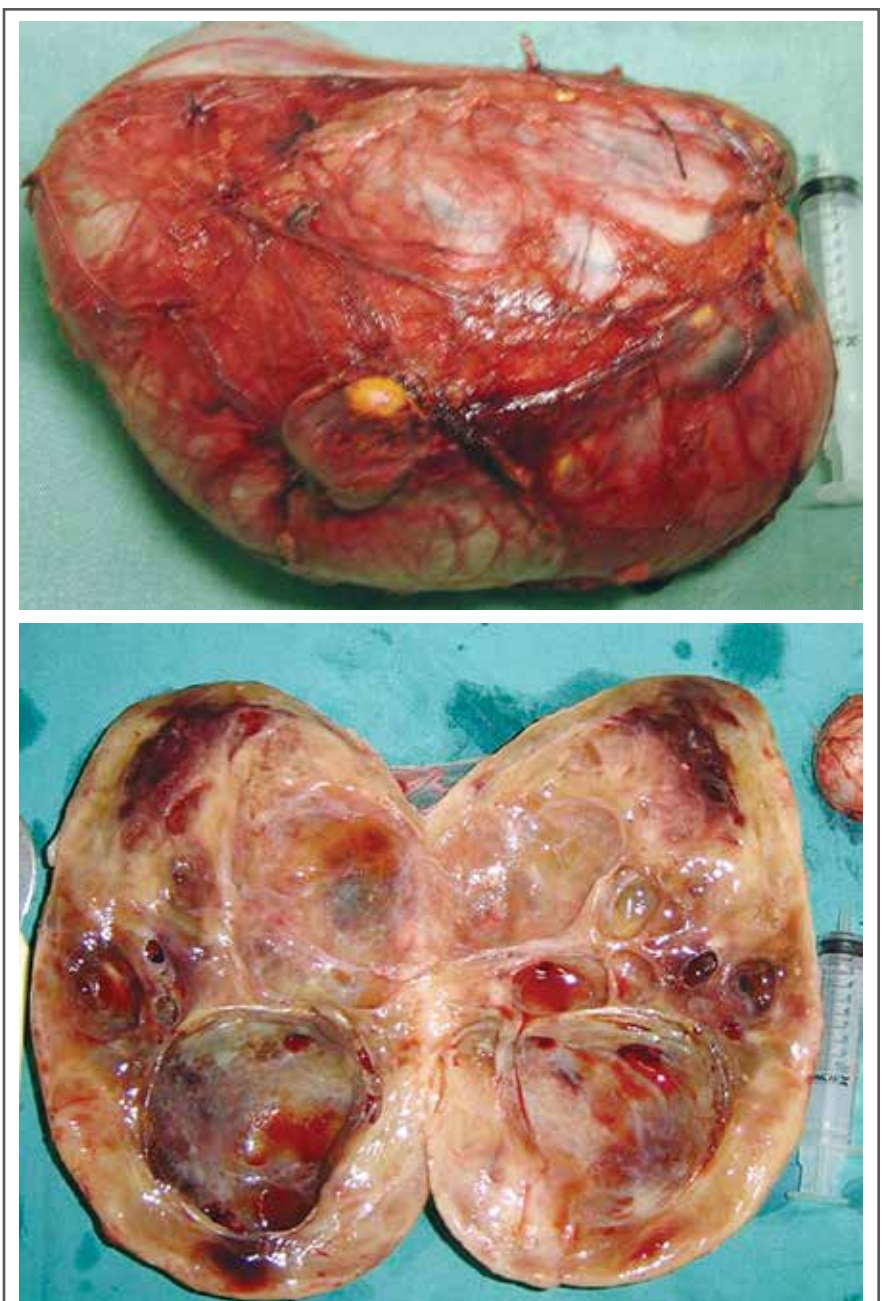


Fig. 11: Peça cirúrgica de um volumoso feocromocitoma retirado de um paciente portador de NEM 2B (mesmo tumor do exame de imagem anterior).

feocromocitoma, esses estoques são muito maiores que os de um indivíduo normal. Quando estimuladas pelo sistema nervoso simpático, essas terminações liberam nos tecidos todo o excesso de catecolaminas estocado, o que promove os sintomas hiperadrenérgicos característicos (ex.: taquicardia, sudorese, hipertensão, midríase etc.). Curiosamente, os níveis de catecolaminas circulantes durante as crises podem não estar muito elevados, pois são recaptados e degradados rapidamente nos tecidos periféricos inervados pelo sistema simpático, sem que ocorra passagem significativa de catecolaminas para a circulação sanguínea. Há relatos de feocromocitomas da parede vesical que desencadeiam crises durante a micção.

A presença de hipotensão pode ser observada em tumores produtores exclusivos de adrenalina, pois essa catecolamina se liga com maior afinidade aos receptores β -2-adrenérgicos, causando vasodilatação. No entanto, quando em grandes quantidades, liga-se também aos receptores alfa-adrenérgicos, causando vasoconstrição.

DIAGNÓSTICO

Em virtude da grande prevalência de hipertensão arterial na população geral e do fato de ser o feocromocitoma sua causa em apenas **0,2%** dos casos, a investigação laboratorial específica só deverá ser realizada quando houver suspeita clínica desta condição.

QUANDO SUSPEITAR DE FEOCROMOCITOMA?

- Pacientes com paroxismos adrenérgicos.
- Hipertensão arterial resistente ao tratamento.
- História familiar de NEM 2 ou 3, neurofibromatose ou von Hippel-Lindau.
- História familiar de feocromocitoma.
- Incidentaloma de adrenal.
- Hipertensão em pacientes jovens.
- Choque ou graves respostas pressóricas com cirurgia, indução anestésica e procedimentos invasivos.
- Pacientes com miocardiopatia dilatada idiopática.

1. Diagnóstico Bioquímico

O primeiro passo diante da suspeita de feocromocitoma consiste na dosagem de catecolaminas e metanefrinas (metabólitos das catecolaminas), o que pode ser feito no plasma e/ou na urina. A demonstração de um aumento inequívoco dessas substâncias ($> 3x$ o LSN) essencialmente sela o diagnóstico, independentemente do método laboratorial utilizado... O passo subsequente quando o rastreio bioquímico é positivo, conforme veremos adiante, consiste na localização do tumor com o uso de métodos de imagem.

Pode-se medir catecolaminas e metanefrinas “totais” ou “fracionadas”. A diferença é que, na dosagem fracionada, especificam-se valores para cada substância individual, por exemplo: (1) catecolaminas fracionadas = adrenalina, noradrenalina e dopamina; (2) metanefrinas fracionadas = metanefrina e normetanefrina. A dosagem “fracionada”, por se basear em métodos laboratoriais mais modernos e precisos, proporciona maior sensibilidade diagnóstica, sendo, por conseguinte, preferível à dosagem “total”.

É importante mencionar que as catecolaminas fracionadas sofrem flutuações expressivas em seus níveis séricos, dada a secreção errática pelo tumor. Logo, valores reduzidos não são suficientes para afastar o diagnóstico... Por outro lado, as células do feocromocitoma apresentam um “vazamento contínuo” de metabólitos das catecolaminas (metanefrinas), o que faz os níveis séricos destas substâncias serem mais estáveis e, portanto, mais sensíveis para o diagnóstico!

Atualmente, o método mais sensível para o diagnóstico bioquímico de feocromocitoma é a dosagem plasmática de metanefrinas fracionadas (sensibilidade $\sim 100\%$). Valores normais permitem afastar o diagnóstico... O ideal é que a coleta seja feita por meio de cateter venoso periférico instalado previamente há pelo menos 30min (a fim de evitar o “estresse” da punção venosa no momento da coleta), com o paciente deitado e calmo. O grande problema é sua especificidade relativamente baixa: cerca de 10-20% dos resultados positivos são na verdade “falso-positivos”, principalmente quando os aumentos são discretos ($< 3x$ o LSN). Isso pode estar relacionado a diversos fatores (ver **Tabela 10**).

Desse modo, recomenda-se que um resultado positivo na dosagem plasmática de metanefrinas fracionadas seja confirmado pela dosagem urinária de metanefrinas/catecolaminas fracionadas, um método muito mais *específico* (ver adiante). Exceção é feita aos casos com elevada suspeita clínica e níveis plasmáticos extremamente altos de metanefrinas – nesta situação pode-se partir direto para a segunda etapa do algoritmo, que é a localização do tumor por métodos de imagem. Observe os valores plasmáticos de metanefrinas fracionadas que sugerem feocromocitoma:

Metanefrina	> 0.3 nmol/l
Normetanefrina	> 0.66 nmol/l

Outra opção diante da suspeita de resultado falso-positivo é repetir a dosagem plasmática, eliminando os fatores de interferência identificados. Se isso não for possível, a repetição pode ser feita com o **teste de supressão com clonidina** (coletar o sangue 3h após administrar 0,3 mg de clonidina via oral). A clonidina bloqueia os centros simpáticos no SNC (efeito “simpatolítico”), logo, a persistência de metanefrinas aumentadas nesse contexto se reveste de maior valor preditivo positivo para a presença de um feocromocitoma.

Tab. 10

Fatores que Interferem no Rastreo Bioquímico do Feocromocitoma (causas de “falso-positivo”)		
DROGAS	ALIMENTOS	MISCELÂNEA
Acetaminofeno	Abacaxi	Ansiedade
Anfetaminas	Banana	Apneia do sono
Anestésicos	Cafeína	Dor intensa
Broncodilatadores	Nozes	Eclâmpsia
Buspirona	Pimenta	Esclerose lateral amiotrófica
Captopril		Extremos de idade
Cimetidina		Frio (inverno)
Cocaína		Guillain-Barré
Codeína		HAS essencial
Contraste iodado		Hipoglicemia
Descongestionantes nasais		IAM (fase aguda)
Fenfluramina		Insuficiência renal
Fenoxibenzamina		Lesões cerebrais
IMAO		Porfiria aguda
ISRS		Psicoses
Isoproterenol		Quadriplegia
Labetatol		Saturnismo
Levodopa		Síndrome carcinoide
Metildopa		Síndrome de abstinência (álcool, drogas)
Mesalamina		Tabagismo
Metoclopramida		
Nitroglicerina		
Sotalol		
Sulfassalazina		
Tricíclicos		

A dosagem plasmática de metanefrinas fracionadas possui duas grandes vantagens: (1) maior sensibilidade diagnóstica; (2) maior conveniência (é mais fácil coletar uma amostra de sangue do que uma “urina de 24h” – em particular nas crianças pequenas). Sua principal desvantagem é a baixa especificidade, principalmente quando o aumento é discreto, já que diversos fatores são capazes de justificar tal achado... Exceção é feita quando os níveis de metanefrinas encontram-se extremamente altos, o que é considerado patognomônico de feocromocitoma!

Diferentes técnicas laboratoriais podem ser utilizadas para a dosagem de catecolaminas/metanefrinas, por exemplo: *ensaio imunoenzimático (ELISA)*, *cromatografia líquida de alta performance com detecção eletroquímica (HPLC-ECD)*, *espectrometria de massa in tandem (MS/MS)*. Este último é o mais preciso na determinação da dosagem “fracionada”, e sofre menor influência do uso de medicamentos, sendo o método de escolha na atualidade.

A dosagem de **metanefrinas e catecolaminas fracionadas na urina de 24h** também é bastante sensível, e tem como vantagem o fato de ser mais específica do que a dosagem plasmática (98% de sensibilidade e especificidade), fora o fato de ser mais amplamente disponível. O frasco de coleta deve ter um conservante ácido... Tradicionalmente, este tem sido o método mais empregado em nosso meio para o *screening* de feocromocitoma. Na realidade, as recomendações acerca de como iniciar o *screening* variam de acordo com a referência bibliográfica e a experiência de cada serviço, sendo aceitável utilizar um ou outro método.

Podemos iniciar o algoritmo diagnóstico solicitando tanto a dosagem plasmática quanto a dosagem urinária de catecolaminas/metanefrinas, preferencialmente “fracionadas”. Autores modernos preconizam duas etapas: (1) metanefrinas fracionadas no plasma (método mais sensível = triagem); (2) metanefrinas/catecolaminas fracionadas na urina de 24h, caso a dosagem plasmática seja positiva (método mais específico = confirmação), exceto se a dosagem plasmática estiver extremamente elevada, o que já permite o diagnóstico...

Observe os valores de catecolaminas e metanefrinas fracionadas na urina de 24h que sugerem feocromocitoma:

Adrenalina	> 35 mcg/24h
Noradrenalina	> 170 mcg/24h
Dopamina	> 700 mcg/24h
Metanefrina	> 400 mcg/24h
Normetanefrina	> 900 mcg/24h

Cumpramos ressaltar que já existem protocolos onde a dosagem urinária pode ser feita numa coleta mais curta, por exemplo: *urina de 12h* ou mesmo amostra urinária isolada. Em tais casos, a quantificação é baseada na correlação entre metanefrinas, catecolaminas e creatinina. Por exemplo: relação > 2.2 mcg de metanefrinas totais para cada miligrama de creatinina ou > 135 mcg de catecolaminas totais para cada grama de creatinina confirmaria o diagnóstico. Existem críticas a esta metodologia, pois, como vimos, a atividade tumoral costuma ser errática, podendo não ocorrer secreção dos mediadores num dado momento pontual (o que aumenta a

chance de resultado falso-negativo, mesmo para a dosagem de metanefrinas).

Antigamente, dosava-se na urina de 24h um metabólito das catecolaminas chamado **Ácido Vanilmandélico (VMA)**, porém, tal método caiu em desuso, dada sua menor sensibilidade em comparação aos demais.

ATENÇÃO: raramente um feocromocitoma será “não secretor”... Neste caso, as dosagens de metanefrinas e catecolaminas serão negativas! O diagnóstico bioquímico, no entanto, pode ser confirmado pela detecção de outro marcador: *metoxitiramina plasmática*.

Em cerca de 90% dos feocromocitomas esperam-se níveis aumentados de **cromogranina A (CgA)** no sangue, havendo correlação entre a magnitude desse aumento e a carga tumoral (logo, valores muito altos sugerem doença metastática). A **Enolase Neurônio-Específica (NSE)** é outro marcador que pode aumentar no feocromocitoma, sendo seu aumento associado a uma chance maior de malignidade.

2. Localização Anatômica

A localização do feocromocitoma é fundamental para o planejamento cirúrgico. Em cerca de 95% das vezes, o tumor é intra-abdominal. As lesões podem ser visualizadas com precisão pela Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM).

Tumores intratorácicos são identificados pela TC de tórax ou mesmo pela radiografia simples. Os tumores abdominais podem ser topografados tanto com TC quanto com RNM. A cintigrafia com o ^{131}I -metaiodobenzilguanidina (**MIBG**) é recomendada quando todos os outros exames falham em localizar o sítio tumoral. Trata-se de uma molécula análoga das catecolaminas, sendo captada pelo tumor, porém sem efeito farmacológico. É muito importante no diagnóstico dos paragangliomas.

São achados sugestivos de feocromocitoma na TC de abdome: lesão adrenal hiperdensa (> 10 UH), com ávida captação de contraste e *wash-out* tardio. Já na RNM, são achados sugestivos a presença de sinal hiperintenso em T2, e hipointenso em T1. É importante mencionar que o contraste utilizado na TC deve ser do tipo “não iônico”, a fim de evitar o estímulo à secreção tumoral. Na RNM, nenhum contraste é necessário.

O PET-*scan* (Tomografia com Emissão de Pósitrons) fornece imagens de maior resolução anatômica que a cintigrafia com MIBG, e também pode ser usado para a detecção de paragangliomas. O octreoscan (cintigrafia com octreotida marcado com o In^{111}) é especialmente útil em casos de feocromocitoma maligno, na investigação de metástases.

O cateterismo venoso seletivo das adrenais é utilizado em casos de pacientes com evidências laboratoriais de feocromocitoma, porém sem tumor identificado nos métodos de imagem.

É importante frisarmos que a aspiração com agulha fina está formalmente contraindicada em uma lesão adrenal se a suspeita é de feocromocitoma – a PAAF pode desencadear uma crise hiperadrenérgica fatal!!!

T R A T A M E N T O

A cirurgia, com retirada total de todos os focos de tecido tumoral, constitui o único tratamento definitivo para o feocromocitoma.

O preparo pré-operatório adequado com drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas reduziu de maneira importante o risco cirúrgico desses pacientes.

Controle Pré-Operatório: é realizado bloqueio alfa adrenérgico por um período de 10 a 14 dias antes do procedimento cirúrgico; a droga empregada é um bloqueador alfa não seletivo, a fenoxibenzamina oral, 20-240 mg/dia (não disponível no Brasil). Os bloqueadores alfa-1 seletivos (prazosina, terazosina e dexazosina) são mais utilizados em nosso meio, apresentando como características: ausência de taquicardia reflexa, ação mais curta e menor incidência de hipotensão no pós-operatório. Neste período a ingestão de sódio deve ser liberada para restaurar o volume intravascular depletado. O surgimento de hipotensão arterial é o sinal clínico de que o bloqueio alfa está sendo efetivo.

No preparo pré-operatório com a fenoxibenzamina, caso surjam paroxismos de hipertensão, estes devem ser manejados com prazosin (bloqueador alfa-1 seletivo) ou fentolamina (bloqueador alfa não seletivo) parenteral.

O betabloqueador deve ser iniciado somente após o bloqueio alfa ser conseguido. A administração isolada desta droga (sem bloqueio alfa prévio) pode induzir elevações intensas da pressão arterial, uma vez que a ação vasodilatadora mediada pelos receptores beta-2 (sobretudo no músculo) é perdida.

Os bloqueadores dos canais de cálcio podem ser boas opções terapêuticas para se evitarem doses muito elevadas dos betabloqueadores e alfabloqueadores, contribuindo para reduzir os efeitos colaterais.

A via de acesso de eleição para realização de adrenalectomia unilateral é a laparoscópica. Nos casos de feocromocitomas bilaterais (que podem estar presentes nos casos associados à NEM tipo 2), uma opção cirúrgica é a adrenalectomia que poupa o córtex adrenal, retirando somente a medula bilateralmente. Essa conduta evita a ocorrência de insuficiência adrenal, que ocorre em 100% dos pacientes submetidos à adrenalectomia bilateral, reduzindo-se assim a morbimortalidade, uma vez que os óbitos por insuficiência suprarrenal parecem estar superando aqueles secundários a complicações cirúrgicas, devido ao melhor preparo que vem sendo adotado nos últimos anos.

Controle Operatório: as elevações intraoperatórias da PA são tratadas geralmente com fentolamina, nitroprussiato de sódio intravenoso ou propranolol em caso de taquicardia ou ectopia ventricular.

Controle Pós-Operatório: os principais problemas no pós-operatório são:

(1) hipotensão: resulta de hipovolemia e responde à infusão de solução salina.

(2) hipertensão: pode resultar dos níveis ainda presentes de catecolaminas circulantes, da presença de tumor residual ou dano renal prévio. A determinação das catecolaminas urinárias duas semanas após a retirada do tumor geralmente define o diagnóstico.

O tratamento do feocromocitoma maligno (10% dos casos) consiste no bloqueio alfa e beta adrenérgico e na utilização de um inibidor tirosina hidroxilase (alfametilparatirosina) nos casos refratários. Os locais mais comuns de metástases incluem o retroperitônio, osso, linfonodos e fígado. Quimioterapia e radioterapia possuem valor secundário no tratamento desses pacientes. A sobrevida em cinco anos é inferior a 50%.

QUADRO DE CONCEITOS V

- Os feocromocitomas extra-adrenais secretam preferencialmente noradrenalina.
- Os feocromocitomas associados às NEM são bilaterais, raramente malignos, intra-adrenais e secretam adrenalina.
- O melhor exame de triagem é a dosagem das metanefrinas urinárias.
- O tratamento do feocromocitoma é cirúrgico: adrenalectomia laparoscópica.
- O controle pré-operatório é realizado com drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas (fenoxibenzamina e prazosina).

INCIDENTALOMAS

O que são os incidentalomas? São massas adrenais > 1 cm assintomáticas, encontradas por acaso em exames de imagem realizados por algum motivo. A maioria dos incidentalomas adrenais é benigna (adenoma) e clinicamente não funcionante (60-85%). Entre os funcionantes, os mais frequentes são: adenoma produtor de cortisol (causando, em geral, uma síndrome de Cushing subclínica, devido aos baixos níveis de cortisol secretados), feocromocitoma e adenoma produtor de aldosterona. Apenas 2-5% dos casos representam um carcinoma adrenocortical primário! Em 15%, em média, a lesão representa uma metástase de outro tumor... Logo, o tipo mais comum de *incidentaloma maligno* é a metástase de tumores à distância (principais: mama e pulmão).

Diante de um paciente com incidentaloma devemos fazer duas perguntas:

- *A lesão é funcionante?*

- *A lesão é maligna?*

Para responder à primeira pergunta, realizamos alguns exames de rastreamento:

- (1) dosagem das metanefrinas e catecolaminas urinárias;
- (2) cortisol pós 1 mg de dexametasona; e
- (3) Relação CAP/ARP.

Para responder à segunda pergunta, utilizamos alguns parâmetros da imagem... Lesões maiores que 4-6 cm sugerem fortemente malignidade (carcinoma), enquanto lesões menores que 4 cm são compatíveis com adenoma. Outros aspectos que sugerem malignidade são: imagem irregular, calcificações tumorais, valores de atenuação > 20 HU na TC; atraso na lavagem (*wash-out*) do contraste e intensidade aumentada da imagem em T2 (RNM).

Caso o rastreio bioquímico aponte alguma etiologia (Cushing, feocromocitoma ou aldosteronoma), a investigação seguirá de acordo com a doença em questão (conforme descrito neste capítulo), e o tratamento final será cirúrgico. Quando a avaliação laboratorial é negativa, estamos frente a um incidentaloma não funcionante. A principal dúvida aqui é saber se há ou não indicação cirúrgica. Devido à alta probabilidade de carcinoma suprarrenal, a adrenalectomia é recomendada para tumores não funcionantes maiores do que 4 cm de diâmetro. Lesões menores que 4 cm, mas com características malignas, também devem ser operadas.

As massas císticas podem e devem ser aspiradas sob guia da TC. A biópsia por agulha fina pode ser válida em pacientes com neoplasias extra-adrenais já diagnosticadas, porém não é utilizada para diagnóstico de neoplasias suprarrenais primárias e é contraindicada no feocromocitoma (risco de crise hipertensiva fatal).

As lesões menores que 4 cm e que não apresentam sinais sugestivos de malignidade devem ser acompanhadas com exames laboratoriais e imagem periódicos. Se houver surgimento de hiperatividade endócrina ou crescimento tumoral significativo está indicada a cirurgia.

Outras causas de incidentaloma incluem miolipomas, cistos simples e hemorragias da suprarrenal (ex.: sepse, uso de cumarínicos).

CARCINOMA ADRENOCORTICAL

O carcinoma adrenocortical é uma neoplasia rara, com incidência aproximada de um caso a cada 1 milhão de pessoas/ano; entretanto, há relato de risco dez vezes maior na população de crianças da região Sul do Brasil, onde quase 100% dos casos apresenta a *mutação R337H no gene TP53* (de etiologia desconhecida). No carcinoma adrenocortical infantil em outras partes do mundo, a referida mutação ocorre em cerca de 25% dos casos apenas... Apesar de poder acometer qualquer faixa etária, a

doença possui uma distribuição bimodal: antes dos 5 anos e na 4^a-5^a década de vida.

A maioria dos carcinomas adrenocorticais é esporádica, porém, às vezes aparecem no contexto de síndromes hereditárias de câncer, como a síndrome de Li-Fraumeni (câncer de mama, sarcomas, tumores cerebrais e carcinoma adrenocortical), a **síndrome de Beckwith-Wiedemann (tumor de Wilms**, neuroblastoma, hepatoblastoma e carcinoma adrenocortical), a NEM1 (Neoplasia Endócrina Múltipla do tipo 1: tumores de hipófise, paratireoide, tumores neuroendócrinos pancreáticos e adenomas ou carcinomas adrenais) e síndrome SBLA (sarcoma, câncer de mama, câncer de pulmão e carcinoma adrenocortical).

Aproximadamente 60% são secretantes, sendo mais comum a secreção de glicocorticoides (gerando **síndrome de Cushing**) e androgênios (**virilização**). Os carcinomas costumam ser maiores que 4 cm (os adenomas geralmente são menores que 4 cm) e podem ser diagnosticados pela TC. A RNM é superior na avaliação de invasão locorregional (ex.: invasão da veia cava). *Vale dizer que a biópsia da lesão é contraindicada na suspeita de malignidade!!!* Tanto a PAAF guiada por imagem quanto a biópsia laparoscópica rompem a cápsula tumoral e contribuem para a disseminação da doença. Além do mais, o estudo citológico não permite confirmar o diagnóstico, que só pode ser feito por meio da análise histopatológica da peça anatômica inteira (para diferenciar entre tumor benigno x maligno é pre-

ciso demonstrar alterações na arquitetura do tecido, como indícios microscópicos de invasão vascular). O tratamento do câncer adrenocortical envolve: (1) cirurgia aberta tradicional, que é a única modalidade potencialmente curativa; e (2) drogas adrenocorticolíticas como o mitotano (que nestes casos deve ser feito em altas doses). A recidiva ou a progressão da doença podem ser abordadas com quimioterapia (*esquema Berrutti* = cisplatina, etoposídeo, doxorrubicina e mitotano). De um modo geral, a sobrevida do carcinoma adrenocortical não é boa, girando em torno de 30-40% em cinco anos.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis, MA. et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. McGraw-Hill, 2017.
2. Hay, WW. et al. *Current Diagnosis and Treatment Pediatrics*, 23rd ed. McGraw-Hill, 2016.
3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
7. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.





Cap. 2

DOENÇAS DA PARATIREOIDE

DOENÇAS DA PARATIREOIDE

(DISTÚRBIOS DO EQUILÍBRIO MINERAL)

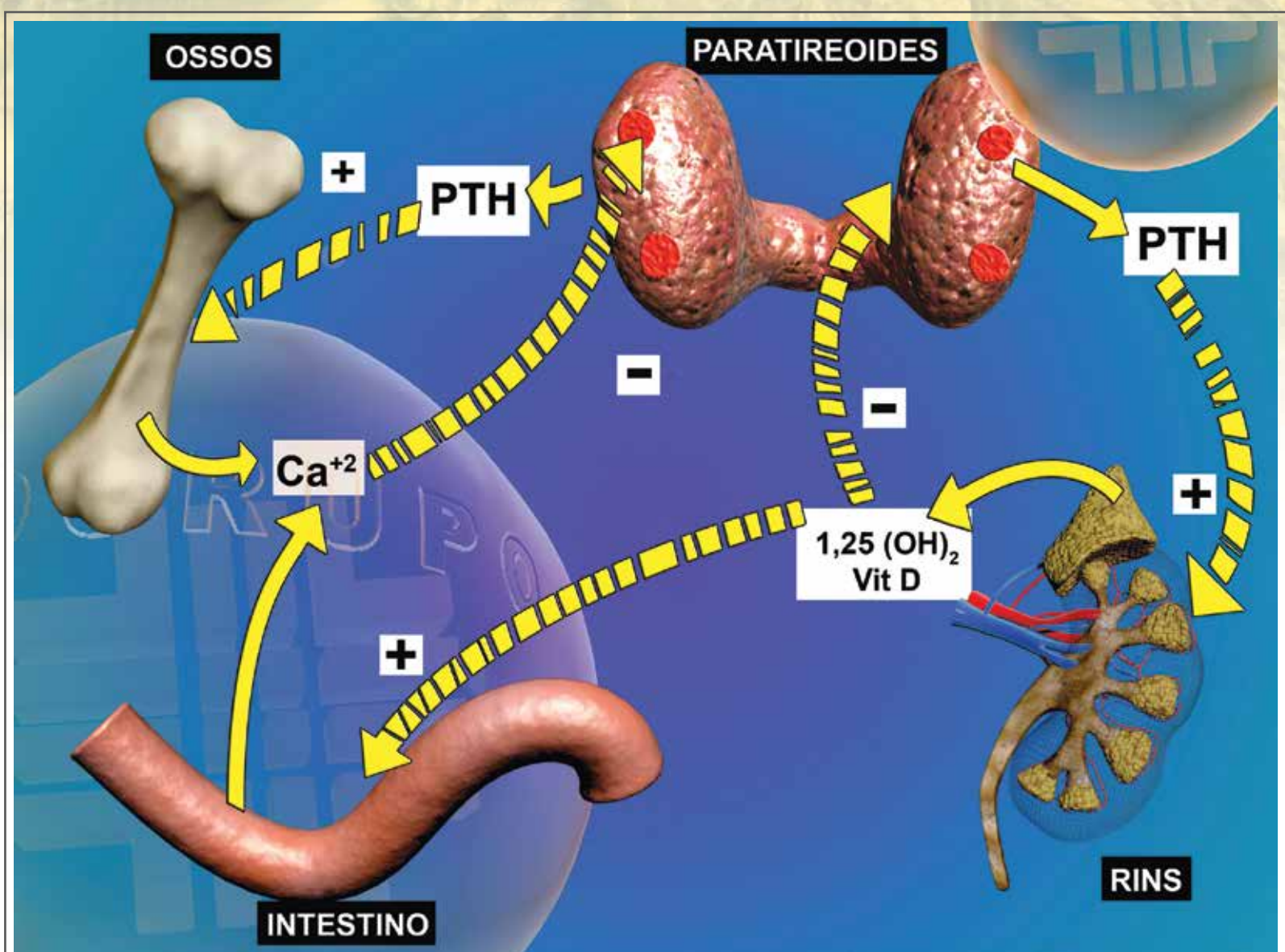


Fig. 1: Regulação do cálcio pelo sistema PTH-1,25 (OH)₂ vitamina D. Observe as duas “alças de feedback negativo” – a primeira entre paratireoide e o cálcio, e a segunda entre a paratireoide e a própria 1,25 (OH)₂ vitamina D. Este mecanismo de retroalimentação negativa é semelhante ao que ocorre entre a hipófise e a tireoide.

EQUILÍBRIO CÁLCIO-FÓSFORO-MAGNÉSIO

1. Equilíbrio do Cálcio

Para que serve o cálcio? Cerca de 99% do cálcio corporal encontra-se nos ossos e apenas 1% distribui-se entre os compartimentos extracelular e celular. O osso é formado por proteínas (osteóide) e depósitos minerais de cálcio e fósforo – os cristais de hidroxiapatita, representados pela fórmula química $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$. Além da função estrutural, o cálcio, na sua forma iônica (Ca^{+2}), é um importante mediador de reações químicas no citoplasma das células, servindo como “mensageiro” de estímulos hormonais e farmacológicos, e como “gatilho” para a contração muscular. O cálcio iônico é mantido em concentrações supersaturadas no líquido extracelular e em compartimentos intracelulares, com uma concentração cerca de 10.000 vezes superiores a do citossol. Quando a célula recebe o estímulo adequado (elétrico, hormonal ou farmacológico), os canais de cálcio são abertos, permitindo a entrada deste íon no ambiente citossólico, dando início aos processos bioquímicos cálcio-dependentes.

O cálcio não é um elemento estático. Mesmo o cálcio do osso está sendo constantemente renovado. Os níveis séricos de cálcio (a calcemia) são determinantes para o metabolismo ósseo e para a função celular. O cálcio plasmático circula de três formas: uma parte ligada à albumina (40-50% do total), uma parte na forma livre ionizada (50-60% do total) e outra parte ligada a ânions inorgânicos (5-10% do total). Ao medir os seus níveis séricos, é importante especificar o cálcio total e o cálcio ionizado.

	Valores plasmáticos normais		
	mg/dl	mM	mEq/L
Cálcio total	8,5-10,2	2,15-2,5	4,3-5,0
	mg/dl	mM	mEq/L
Cálcio ionizado	4,5-5,3	1,15-1,30	2,3-2,6
	mg/dl	mM	mEq/L

* Para passar de mg/dl para mM é só dividir por 4.

* Para passar de mM para mEq/L é só multiplicar por 2.

Qual é o cálcio importante para a fisiologia – o cálcio total ou o cálcio ionizado?

É o cálcio ionizado. Os seus níveis são finamente regulados por sistemas hormonais, principalmente pelo PTH (ou paratormônio), produzido nas glândulas paratireóides, e pela forma ativa da vitamina D – o 1,25 (OH)₂ vitamina D (ou calcitriol), secretado pelas células tubulares renais. Por outro lado, os níveis séricos de cálcio total acompanham as variações da concentração de albumina. Em média, a cada 1 g/L de variação na albuminemia, temos uma alteração de **0,8 mg/dl** na calcemia total. Assim, para cada 1 g/L de queda da albumina abaixo de 4 g/L, devemos aumentar o cálcio em 0,8 mg/dl. Os níveis plasmáticos de albumina não influem na concentração de cálcio ionizado.

Regulação Fisiológica do Cálcio Ionizado

Observe a **FIGURA 1** – atente para a relação recíproca entre o PTH e o cálcio. O PTH estimula o aumento da calcemia, que então inibe a produção e liberação de PTH. Este é o famoso mecanismo de *feedback* negativo (ou retroalimentação negativa), típico dos sistemas endócrinos. Este sistema mantém a calcemia

numa faixa estreita, apesar de uma grande variação da ingestão de cálcio diária. Ele pode ser comparado à relação entre o TSH (hormônio hipofisário) e o T4 (hormônio tireoidiano) – o TSH estimula a tireoide a aumentar a secreção de T4, que então inibe a produção e liberação de TSH pela hipófise.

Como o organismo se defende contra a queda da calcemia? Quando os níveis séricos de cálcio ionizado começam a cair (hipocalcemia), as paratireoides estão estimuladas a produzir e liberar mais PTH. Este hormônio age aumentando os níveis de cálcio, trazendo-os de volta ao normal. E a defesa contra a hipercalcemia? O aumento dos níveis séricos de cálcio ionizado (hipercalcemia) suprime a produção de PTH. A redução deste hormônio então permite a queda dos níveis de cálcio, que então voltam a se normalizar.

QUADRO DE CONCEITOS I

- O cálcio plasmático circula: ligado à albumina (40-50%), livre/ionizado (50-60%) e ligado a outros ânions (5-10%).
- O cálcio ionizado é o cálcio que importa para as funções fisiológicas.
- O cálcio total deve ser corrigido pelo nível de albumina: a cada **1 g/L** de variação na albuminemia, temos uma alteração de **0,8 mg/dl** na calcemia total.

Como veremos adiante com mais detalhes, o PTH age de três formas para aumentar a calcemia: (1) retirando cálcio do osso – reabsorção óssea; (2) reduzindo a excreção renal de cálcio; e (3) estimulando a produção do calcitriol ou $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D pelas células renais, por estimular a enzima *1- α -hidroxilase*. Este é o metabólito ativo da vitamina D e tem como principal ação o aumento da absorção intestinal de cálcio. Na verdade, o calcitriol age como um hormônio, e não propriamente como uma vitamina. Como você também observa na **FIGURA 1**, existe uma relação de *feedback* negativo entre a $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D e o PTH. Quando há aumento do PTH e consequente aumento da produção de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D, esta substância inibe a secreção do próprio PTH, um mecanismo fisiológico de autocontrole. Na verdade, parece que esse *feedback* entre a vitamina D e o PTH é exercido principalmente pela $25(\text{OH})$ vitamina D, que é formada no fígado (25-hidroxilação hepática). Além disso, é esse metabólito da vitamina D que deve ser medido para se diagnosticar a carência vitamínica, por sofrer menos variação.

A **calcitonina** é um hormônio envolvido no metabolismo do cálcio, produzido pelas células parafoliculares ou células C, que são provenientes da crista neural e localizam-se no interstício da glândula tireoide. A calcitonina diminui a reabsorção tubular de cálcio e inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos. A calcitonina apresenta um importante papel na regulação do cálcio em outros animais; no homem seu papel é incerto.

Ao contrário do fosfato e do magnésio, o equilíbrio do cálcio no organismo é regulado muito mais pela absorção intestinal e pelo metabolismo ósseo do que pela excreção renal. Só para exemplificar: no balanço normal de cálcio, dos 15 mg/kg/dia de cálcio ingerido, apenas 3 mg/kg/dia são efetivamente absorvidos pelo intestino (cerca de 20% do total), levando a uma perda fecal de 12 mg/kg/dia – quatro vezes maior que a perda renal de 3 mg/kg/dia. O metabolismo ósseo troca 8 mg/kg/dia de cálcio com o compartimento extracelular.

2. Equilíbrio do Fósforo

Para que serve o fósforo? O fósforo, em sua forma iônica – PO_4^{-3} (fosfato) –, é um importante componente estrutural do mineral ósseo, além de ter funções cruciais na homeostase celular. O fosfato é o principal ânion intracelular, servindo como transportador e armazenador de energia (na ligação do terceiro fosfato do ATP), substância tampão e mediador de reações de fosforilação enzimática. Cerca de 86% do fósforo encontra-se nos ossos, 14% nas células e apenas 0,03% no compartimento extracelular.

A maior parte das moléculas de fosfato que circulam na corrente sanguínea não está ligada a proteínas. Elas estão na sua forma ionizada – H_2PO_4^- (fosfato diácido) ou HPO_4^{-2} (fosfato monoácido) – ou ligados a cátions. A dosagem sérica é representada em termos da concentração do elemento fósforo inorgânico.

	Valores plasmáticos normais		
	mg/dl	mM	mEq/L
Fósforo (adultos)	2,5-4,5 mg/dl	0,8-1,45 mM	1,45-2,5 mEq/L
Fósforo (crianças)	4,0-7,0 mg/dl	1,3-2,25 mM	2,35-4,0 mEq/L

*Para passar de mg/dl para mM é só dividir por **3,1**.

*Para passar de mM para mEq/L é só multiplicar por **1,8**.

Regulação Fisiológica do Fosfato

O fosfato tem uma regulação fisiológica menos eficaz do que o cálcio, por isso os seus níveis séricos oscilam mais durante o dia do que os níveis de cálcio, sendo menores pela manhã (entre 9h e 12h) e maiores no final da tarde. O principal hormônio regulador do equilíbrio do fosfato é a $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D (calcitriol). Tal como o PTH e o cálcio, existe uma relação recíproca de *feedback* negativo entre o calcitriol e o fosfato. A queda do fosfato sérico (hipofosfatemia) aumenta diretamente a produção e liberação de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D pelas células renais. Este hormônio age aumentando os níveis de fosfato, trazendo-os de volta ao normal. O aumento dos níveis de fosfato produz o efeito inverso, pela supressão da produção de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D.

O calcitriol, ou $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D, age de duas formas para aumentar os níveis séricos de fosfato: (1) aumenta a absorção intestinal deste ânion; e (2) inibe a produção de PTH. Como veremos adiante, o PTH promove maior excreção renal de fosfato (efeito fosfatúrico do PTH)

– assim, com menos PTH, mais fosfato é retido nos rins. Apesar de ter influência no equilíbrio do fosfato, o PTH é um hormônio eminentemente regulador do cálcio. É o nível sérico de cálcio (e não de fosfato) o principal fator determinante da secreção de PTH pelas paratireoides. Ao contrário do cálcio, o equilíbrio de fosfato no organismo é regulado principalmente pela excreção renal. Só como exemplo de um balanço de fosfato normal, dos 20 mg/kg/dia ingeridos na dieta, cerca de 13 mg/kg/dia são efetivamente absorvidos pelo intestino (cerca de 65% do total), sobrando apenas 7 mg/kg/dia a serem eliminados pelas fezes – uma perda bem inferior à renal de 13 mg/kg/dia.

3. Equilíbrio do Magnésio

Para que serve o magnésio? Tal como o cálcio, o magnésio tem função fisiológica como cátion divalente – Mg^{+2} (o de maior concentração intracelular). O magnésio também participa da constituição mineral óssea, sendo que cerca de 54% de todo o magnésio corporal é encontrado nos ossos. O restante é distribuído entre o intracelular (45% do total) e o extracelular (1% do total). As funções do magnésio ionizado não são totalmente conhecidas, mas sabe-se que este cátion é um importante cofator de várias reações enzimáticas, algumas implicadas na formação e utilização do ATP. O magnésio também é fundamental na regulação de outros eletrólitos, como o potássio e o cálcio. A depleção de magnésio pode causar hipocalcemia e hipocalcemia. O primeiro distúrbio se deve ao aumento da perda renal de potássio, enquanto o segundo ocorre como consequência à supressão transitória da secreção de PTH. Ainda não se sabe ao certo sobre os sistemas hormonais reguladores da magessemia. Em um indivíduo normal, cerca de 1,5 mg/kg/dia é absorvido pelo intestino dos 4 mg/kg/dia ingeridos (cerca de 37% do total). Os rins se encarregam de eliminar estes 1,5 mg/kg/dia.

	Valores plasmáticos normais		
	mg/dl	mM	mEq/L
Magnésio	1,5-2,5 mg/dl	0,65-1,0 mM	1,3-2,0 mEq/L

* Para passar de mg/dl para mM é só dividir por 2,4.

* Para passar de mM para mEq/L é só multiplicar por 2.

PARATORMÔNIO (PTH)

O paratormônio, ou PTH, é um peptídeo produzido, armazenado e secretado pelas paratireoides. Estas são em número de quatro, localizando-se na região posterior da glândula tireoide, duas de cada lado – **FIGURA 2**. Apesar de ser um peptídeo formado por 84 aminoácidos, somente o fragmento aminoterminal (aminoácidos 1-34) é responsável pelo efeito biológico do hormônio. O PTH é inicialmente sintetizado como uma grande molécula de 115 aminoácidos, denominada pré-pró-PTH. São necessárias duas clivagens para formar o hormônio final – a primeira resultando no pré-PTH, um peptídeo de 90 aminoácidos, e a segunda originando o PTH biologicamente ativo.

O principal estímulo para a síntese e liberação de PTH é a queda dos níveis séricos de cálcio ionizado! Existe um **sensor de cálcio** na membrana celular. Rápidas variações da calcemia (minutos) já podem alterar a secreção de PTH, por secreção do hormônio pré-formado que estava armazenado nos grânulos citoplasmáticos. Variações mais lentas e permanentes da calcemia acabam por influenciar a síntese do hormônio, inclusive promovendo efeitos tróficos sobre a glândula! Além de responder ao cálcio, as paratireoides também são diretamente influenciadas pelos níveis plasmáticos de *calcitriol* ou $1,25(OH)_2$ vitamina D. Um aumento desta substância suprime a produção e liberação de PTH...

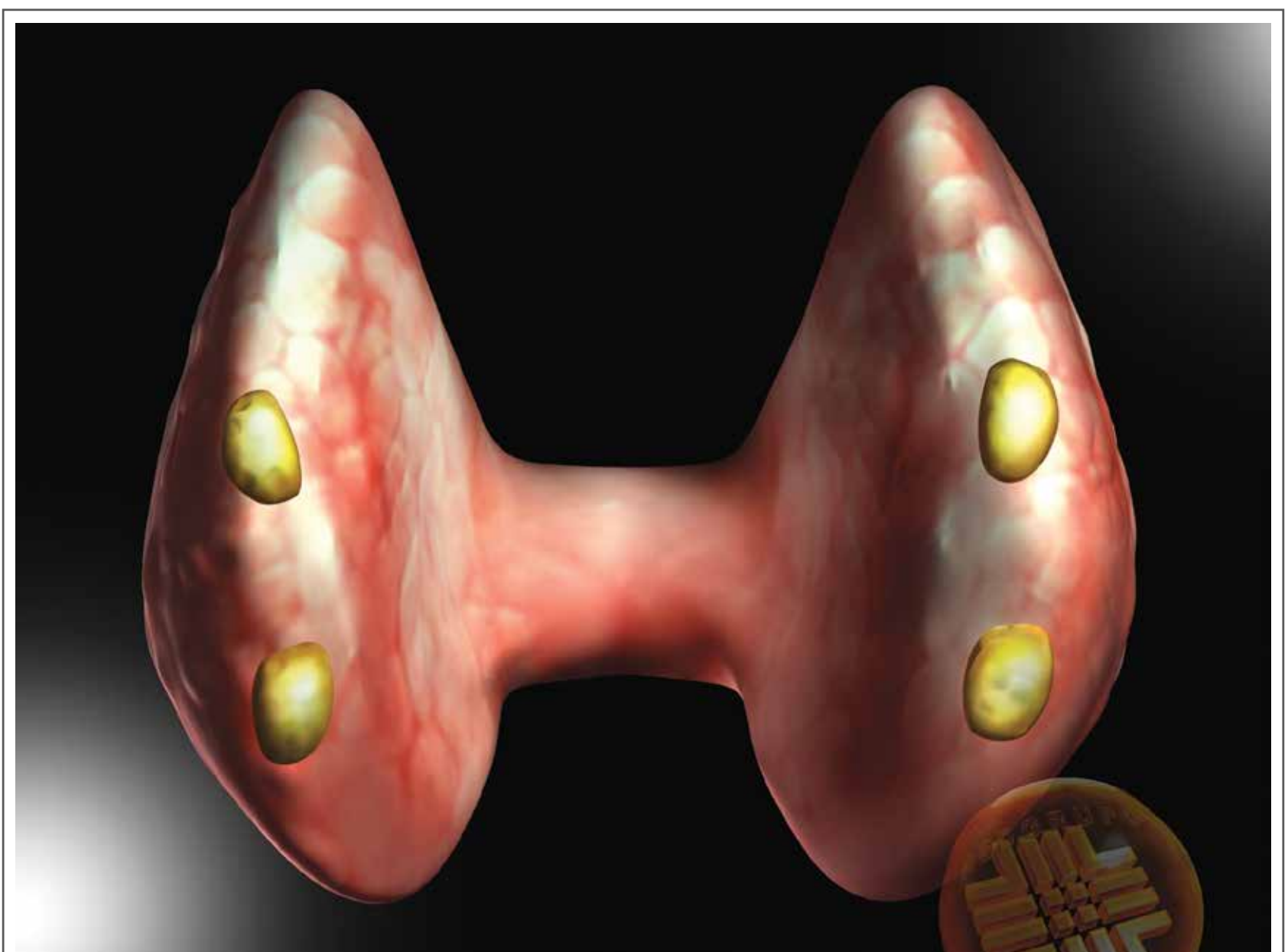


Fig. 2: Paratireoides. Observe as quatro glândulas na região posterior dos lobos tireoidianos – geralmente são duas superiores e duas inferiores.

O PTH circula no sangue como *hormônio intacto e fragmentos biologicamente inativos*. Os métodos de dosagem do PTH sérico se baseiam no reconhecimento do peptídeo por anticorpos específicos (testes imunológicos). Um problema inerente aos métodos mais antigos é a incapacidade de diferenciar o PTH intacto (forma ativa) dos fragmentos biologicamente inativos... O desenvolvimento dos métodos de “imunoreatividade em dois sítios da molécula” (ensaio radioimunométrico) aumentou sobremaneira a acurácia da dosagem deste hormônio. Por este último método, os valores normais são: **10-65 pg/ml**.

Para exercer seu efeito sobre as células-alvo, o PTH se liga a um receptor de membrana específico, presente nos *osteoblastos e células tubulares renais* de alguns segmentos do néfron. Por intermédio da proteína Gs, a ligação do hormônio ao seu receptor estimula a adenilciclase – enzima formadora do AMPc intracelular. O resultado é a estimulação de diversas reações de fosforilação, em última análise, responsáveis pelo efeito hormonal.

Efeitos do PTH

1- No osso – estimula a atividade de osteoblastos e osteoclastos. Os efeitos sobre os osteoclastos são INDIRETOS (mediados pela ativação osteoblástica), já que estas células não possuem receptores para PTH... O metabolismo ósseo torna-se acelerado – ativação dos processos de reabsorção e neoformação do osso. O resultado final é a extração de cálcio para o plasma.

2- No rim – são quatro efeitos importantes: (1) aumenta a reabsorção de cálcio no túbulo contorcido distal; (2) aumenta a produção e liberação de $1,25(OH)_2$ vitamina D (ou calcitriol) nas células tubulares proximais, por estimular a enzima *alfa-1-hidroxilase*; (3) inibe a reabsorção de fosfato no túbulo proximal; e (4) inibe a reabsorção de bicarbonato no túbulo proximal. Como resultado final, temos: retenção renal de cálcio, excreção renal de fosfato (fosfatúria) e de bicarbonato (bicarbonatúria).

HIPERPARATIREOIDISMO

1- Introdução

O hiperparatireoidismo é frequente (1 a 4 casos

por 1.000 pessoas), e representa a **causa mais comum de hipercalcemia**. Existem três formas da doença: hiperparatireoidismo primário, secundário e terciário. O *hiperparatireoidismo primário* responde pela maioria dos casos, predominando no sexo feminino, nos idosos (pico na sétima década de vida) e nos negros.

Na realidade, o hiperparatireoidismo pode se manifestar em qualquer faixa etária... Quanto mais precoce seu início, maior a probabilidade de uma origem *familiar*, isto é, maior a chance de associação com alguma síndrome genética.

2- Etiologia

A principal causa de hiperparatireoidismo primário é o **adenoma solitário esporádico**, onde apenas uma das paratireoides alberga a doença (80%). A *hiperplasia de duas ou mais glândulas* responde por quase todo o restante (~ 20%). Menos de 1% dos casos são devidos à presença de um carcinoma paratireoidiano.

O único fator de risco conhecido para adenoma esporádico da paratireoide é a história de *exposição à radiação ionizante*. Acredita-se que esses tumores possam evoluir com degeneração maligna ao longo do tempo, seguindo uma “sequência adenoma-carcinoma” de displasia progressiva.

As estatísticas mudam quando se trata de pacientes jovens: se a doença se manifestar antes dos 30 anos de idade (maior prevalência de etiologia genética), mais de 1/3 dos casos serão por hiperplasia multiglandular, com a incidência de câncer ultrapassando 5%.

Normalmente existem quatro paratireoides, uma atrás de cada polo dos lobos tireoidianos. Contudo, seu número pode variar, e sua localização pode ser anômala... Já foi descrita a presença de *paratireoides ectópicas* no interior da tireoide, no timo, na bainha carotídea, no espaço retroesofágico, no mediastino e na região cervical alta (ex.: submandibular). É importante ter em mente que em 1-5% das vezes uma ou mais glândulas ectópicas serão a fonte do hiperparatireoidismo (por adenoma, hiperplasia ou mesmo câncer)!

As principais síndromes genéticas associadas ao hiperparatireoidismo primário são (**Tabela 1**):

Tab. 1

Hiperparatireoidismo Primário Familiar	
NEM 1	Hiperplasia multiglandular. O hiperparatireoidismo geralmente representa a primeira manifestação da doença, afetando > 90% dos portadores.
NEM 2A	Hiperplasia multiglandular. O hiperparatireoidismo tende a ser mais brando e menos prevalente do que na NEM 1.
Síndrome de Hiperparatireoidismo-Tumor de Mandíbula	Rara condição autossômica dominante caracterizada pela presença de <u>adenoma cístico</u> numa paratireoide, associado a fibromas ossificantes da mandíbula ou maxila, além de lesões renais (cistos, hamartomas e/ou tumor de Wilms). Em 15% dos casos existe um carcinoma paratireoidiano. A hipercalcemia tende a ser grave, surgindo na adolescência ou idade adulta jovem.
Hiperparatireoidismo Familiar Isolado	Seu exato mecanismo ainda não foi totalmente esclarecido.

NEM = Neoplasia Endócrina Múltipla.

Como lembrete, na **Tabela 2** descrevemos com mais detalhes as síndromes de *Neoplasia Endócrina Múltipla* – um grupo de doenças genéticas caracterizado pela reunião de várias neoplasias endócrinas num mesmo paciente.

3- Fisiopatologia

O que caracteriza todas as formas de hiperparatireoidismo é a secreção excessiva de PTH (níveis séricos > 65 pg/ml).

O termo “primário” se refere à doença que começa na própria glândula, com o surgimento de hiperplasia, adenoma ou câncer. O termo “secundário” é utilizado nos casos em que algum fator sistêmico estimula a hipersecreção de PTH, como *hiperfosfatemia*, *deficiência de vitamina D* e *doença renal crônica* (este último engloba os dois primeiros). A correção de tais fatores resolve o quadro de hiperparatireoidismo secundário, porém, se os mesmos persistirem por muito tempo, é esperado um processo de hiperplasia glandular progressiva que pode culminar em transformação neoplásica tardia... O termo “hiperparatireoidismo terciário” se refere justamente a esta situação: um hiperparatireoidismo secundário em que o tecido glandular cronicamente estimulado sofreu transformação neoplásica, tornando a secreção de PTH *autônoma*, isto é, mesmo que a doença de base seja resolvida, o hiperparatireoidismo é mantido e progride (como se fosse um hiperpara primário “complicando” um hiperpara secundário de longa data)...

Hiperpara PRIMÁRIO = a doença começa em uma ou mais glândulas.

Hiperpara SECUNDÁRIO = alguma condição sistêmica estimula as paratireoides. O controle da doença de base elimina o hiperparatireoidismo.

Hiperpara TERCIÁRIO = uma ou mais glândulas cronicamente estimuladas (hiperpara secundário) evoluem com transformação neoplásica e produção *autônoma* de PTH. O controle da doença de base NÃO elimina o hiperparatireoidismo.

Cumpramos ressaltar que a reversibilidade do hiperparatireoidismo secundário nem sempre é imediata... Na doença renal crônica, por exemplo, mesmo após um transplante renal bem-sucedido, é comum que leve certo tempo até que a hipercalcemia espontânea desapareça! Isso se deve ao fato de as paratireoides estarem hipertrofiadas, em particular nos quadros que duraram longos períodos antes do efetivo controle da doença de base. Lembre-se que a gênese do hiperpara secundário na DRC está relacionada a dois fenômenos: (1) retenção renal de fosfato (a hiperfosfatemia inibe a enzima 1-alfa-hidroxilase presente nas células do túbulo proximal, responsável pela ativação da vitamina D); (2) queda na produção renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (a forma ativa da vitamina D inibe a secreção de PTH; além disso, a vit. D promove absorção intestinal de cálcio, logo, existe uma tendência à hipocalcemia nesta situação, o que também estimula a secreção de PTH).

Os PRINCIPAIS ALVOS orgânicos do hiperparatireoidismo são os **ossos** e os **rins**.

No esqueleto, o excesso de PTH promove um aumento do *turnover* ósseo, quer dizer, tanto a reabsorção (atividade osteoclástica) quanto a formação de osso novo (atividade osteoblástica) encontram-se aumentadas... Todavia, ocorrem dois grandes desequilíbrios: (1) a matriz osteoide do osso neoformado não é corretamente mineralizada, pois o excesso de PTH faz com que o cálcio seja removido do tecido e lançado na circulação sistêmica; (2) a matriz osteoide do osso neoformado é estruturalmente defeituosa, pois o excesso de PTH desorganiza a produção de fibras colágenas de tal sorte que elas acabam ficando “entrelaçadas” (**FIGURA 3**), o que gera o chamado *woven bone*. Nos quadros avançados surgem cistos intraósseos (*osteíte fibrosa cística*) e o risco de fraturas patológicas aumenta. Observe também as **FIGURAS 4 e 5**.

Nos **rins**, o grande problema é a ocorrência de nefrolitíase de repetição. O PTH estimula a excreção renal de fosfato, gerando *hiperfosfatúria*. A reabsorção tubular de cálcio está aumentada por efeito do hormônio, contudo,

Tab. 2

Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM)		
NEM-1 (Síndrome de Wermer)	Autossômica dominante (mutações no gene <i>MEN1</i>)	Hiperparatireoidismo primário (90-100%). Tumor de ilhota pancreática (Gastrinoma 40%; Insulinoma 10-35%; Glucagonoma 5%; VIPoma 2%). Adenomas hipofisários (10-60%): + Tumores do córtex adrenal (adenomas em 20-40%); + Tumores carcinoides; + Lipomas; + Angiofibromas; + Colagenomas.
NEM-2A (Síndrome de Sipple)	Autossômica dominante (mutações no gene <i>RET</i>)	Carcinoma medular de tireoide (90%). Feocromocitoma (40-50%). Hiperparatireoidismo primário (10-35%).
NEM-2B	Autossômica dominante (mutações no gene <i>RET</i>)	CMT (> 90%). Feocromocitoma (40-50%). Hábito marfanoide (> 95%). Neuromas de mucosa (quase 100%).

Alguns autores chamam a NEM 2A apenas de “NEM 2”, e a NEM 2B de “NEM 3”.

a hipercalcemia aumenta tanto a quantidade de cálcio filtrada nos glomérulos que a capacidade de reabsorção tubular é suplantada. O resultado final é a *hipercalciúria*... Ora, hipercalciúria + hiperfosfatúria = formação de cálculos de cálcio! Estima-se que 5% das urolitíases sejam causadas por hiperparatireoidismo, e até 20% dos portadores dessa doença desenvolvem cálculos urinários! Outro problema (menos frequente) é a *nefrocalcinose*, uma forma de nefrite intersticial crônica associada à deposição de fosfato de cálcio no parênquima renal.

4- Diagnóstico

O diagnóstico de hiperparatireoidismo requer apenas a demonstração laboratorial de hipercalcemia acompanhada de aumento do PTH, independentemente da presença de sintomas. Métodos de imagem NÃO são obrigatórios, mas na prática costumam ser realizados quando se opta pelo tratamento cirúrgico, uma vez que podem nos auxiliar na programação de uma abordagem menos invasiva (ex.: ressecção exclusiva de um adenoma unilateral previamente identificado, em vez de paratireoidectomia subtotal). Outros exames devem ser solicitados, sendo importantes para o diagnóstico diferencial e para a avaliação de complicações da doença – ver adiante.

4.1. Manifestações Clínicas

Nos dias de hoje, graças à frequente realização de testes laboratoriais “de rotina”, a maior parte dos casos de hiperparatireoidismo é detectada por acaso (hipercalcemia isolada) em pacientes aparentemente *assintomáticos*.

Destacamos a palavra “assintomáticos” de propósito... Na verdade, boa parte desses doentes POSSUI sintomas, mas estes só são descobertos através de uma anamnese dirigida detalhada. O paciente em geral já está tão acostumado com tais alterações (discretas e insidiosas) que as considera como sendo o seu “normal”!

Os adenomas e a hiperplasia NÃO costumam produzir nódulos palpáveis no pescoço. Se um nódulo cervical for encontrado num paciente com hiperparatireoidismo, o mais provável é que se trate de nódulo *tireoidiano*. Já o carcinoma de paratireoide se apresenta como nódulo palpável em até 75% das vezes – contudo, trata-se de condição extremamente rara, portanto bem menos provável (maiores detalhes adiante)...

A seguir, descreveremos as principais manifestações clínicas observadas.

MANIFESTAÇÕES OSTEOARTICULARES. Casos leves a moderados não cursam com desmineralização óssea significativa, e desse modo o paciente pode ser assintomático do ponto visto osteoarticular. Por outro lado, nos casos

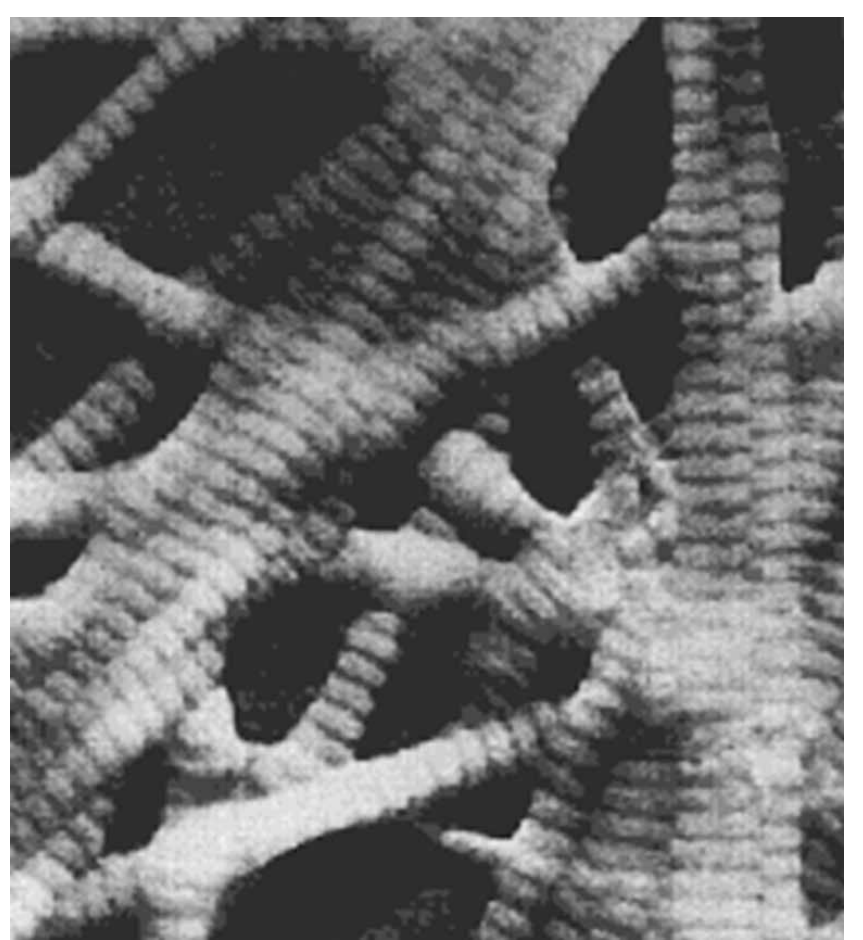


Fig. 3: Fibras colágenas entrelaçadas. No osso normal, essas fibras estariam dispostas em camadas paralelas superpostas (“osso lamelar”).

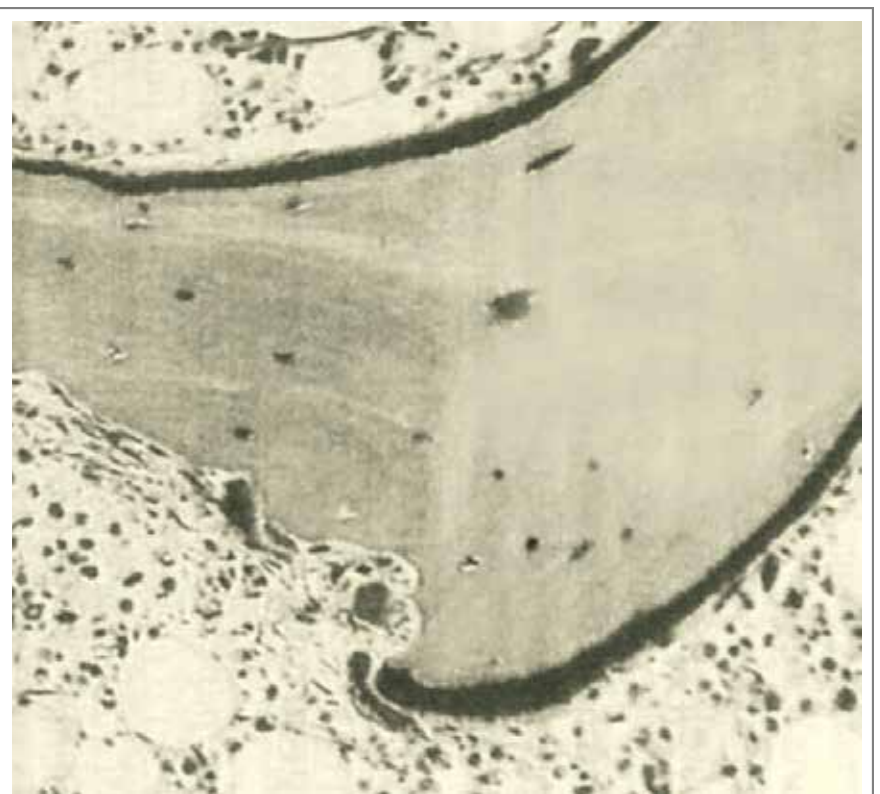


Fig. 4: Osso normal. Observe nesta biópsia de crista ilíaca uma trabécula óssea (área central) entremediada por medula óssea (acima e abaixo) normal. A superfície da trabécula é coberta por uma linha escura – representando o osteoide não mineralizado. O osso mineralizado é toda a parte cinza claro da trabécula. As células no interior do osso (osteócitos) são os pequenos “pontos pretos”.

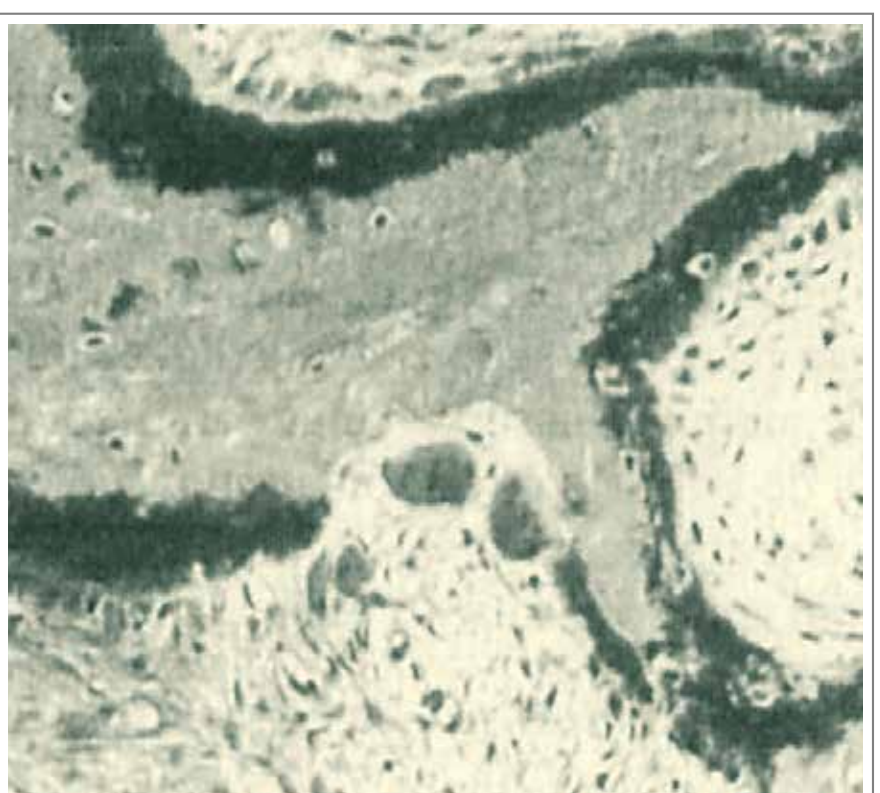


Fig. 5: Osteíte fibrosa cística. Observe nesta biópsia de crista ilíaca uma trabécula com aumento da celularidade e da espessura da linha osteoide não calcificada (parte mais escura). Na parte de baixo, há uma grande área de reabsorção óssea (lacuna de Howship) com dois osteoclastos. A medula óssea contém áreas de fibrose (canto inferior esquerdo).

mais graves, queixas como dor e deformidades ósseas podem se acompanhar dos achados radiográficos clássicos da **osteíte fibrosa cística**, o que é esperado em **2-15% dos casos** (ver adiante, em “Exames de Imagem”).

O hiperparatireoidismo também pode afetar as articulações, promovendo **condrocalcinosose** (deposição de *pirofosfato de cálcio* na cartilagem articular) que em 25% das vezes evolui com crises recorrentes de **pseudogota** (artrite aguda pela liberação desses cristais no líquido sinovial). A condrocalcinosose é facilmente identificada no raio X simples (depósitos lineares ou pontilhados de cálcio na cartilagem ou menisco, tipicamente no joelho). A pseudogota (geralmente uma monoartrite de joelho) é diagnosticada pela artrocentese (presença de cristais com **BIRREFRINGÊNCIA POSITIVA** na microscopia de luz polarizada).

MANIFESTAÇÕES RELACIONADAS À HIPERCALCEMIA. Elevações discretas da calcemia de fato podem ser assintomáticas, mas, como vimos, este não é o caso para muitos portadores de hiperparatireoidismo (até porque o próprio aumento de PTH parece justificar alguns sintomas, por ação tóxica direta do hormônio). A probabilidade de surgirem queixas clássicas é maior quando o cálcio sérico total está acima de 11.5-12 mg/dl... Observe a **Tabela 3**.

Raramente o paciente se apresenta com a chamada **Crise Hiperparatireoide** (ou “Crise Hipercalcêmica”). Esta se caracteriza por: (1) cálcio sérico total > 15 mg/dl; (2) encefalopatia (rebaixamento do sensório, vômitos, crise convulsiva, hiporreflexia, fraqueza muscular intensa); (3) desidratação; (4) IRA pré-renal. Trata-se

de uma verdadeira emergência médica cujo tratamento específico será descrito adiante.

HIPERPARATIREOIDISMO NORMOCALCÊMICO. Esses pacientes não têm sintomas de hipercalcemia, porém, em média tendem a ser mais *hipertensos* do que a população normal. Além disso, também podem apresentar manifestações neuropsiquiátricas (ex.: fadiga, depressão). Conforme veremos adiante, a deficiência de vitamina D é uma importante causa desse problema.

HIPERPARATIREOIDISMO NA GESTAÇÃO

O hiperpara leve (com níveis séricos de cálcio < 11.0 mg/dl) em geral é bem tolerado na gestação, não acarretando maiores problemas. Todavia, para calcemias progressivamente mais altas, diversas complicações são esperadas, por exemplo: *hiperêmese, fraqueza muscular, pancreatite aguda, nefrolitíase, alterações neuropsiquiátricas*. No pós-parto podem ocorrer *crises hipercalcêmicas agudas*.

A saúde fetal costuma ser prejudicada: *restrição ao crescimento intrauterino (com baixo peso ao nascer), parto prematuro, morte fetal*. Outro problema potencialmente grave é a **HIPOCALCEMIA NEONATAL**, que inclusive pode se manifestar meses após o parto, causando *tetania* no bebê. A explicação é a seguinte: a hipercalcemia materna inibe as paratireoides fetais, causando **HIPOparatireoidismo**, que pode ser transitório ou permanente (neste último caso, o feto foi exposto a longos períodos de hipercalcemia materna, o que induziu uma profunda hipoplasia de suas paratireoides).

Tab. 3

Síndrome da Hipercalcemia	
SNC	Fraqueza muscular generalizada (predominantemente proximal), fadiga, cefaleia, irritabilidade, <i>deficit</i> de concentração, insônia, depressão. Casos graves podem cursar com desorientação (<i>delirium</i>), psicose ou redução do sensório.
Neuromusculares	Parestesias, câibras, diminuição de reflexos tendinosos profundos.
Cardiovasculares	HAS, taqui ou bradiarritmias (com ou sem palpitações), alargamento do intervalo PR, encurtamento do intervalo QT, bloqueio atrioventricular, asistolia, hipersensibilidade aos digitálicos.
Gastrointestinais	Anorexia, náuseas, vômitos, dor abdominal, perda de peso, constipação. Pancreatite aguda ocorre em até 3% dos casos de hipercalcemia grave. A chance de doença ulcerosa péptica também está aumentada, por estímulo direto à liberação de gastrina mediado pelo PTH ou pela presença de um gastrinoma (NEM 1).
Renais	Nefrolitíase (cálculos de oxalato e fosfato de cálcio), <i>diabetes insipidus</i> nefrogênico (poliúria e polidipsia – o excesso de cálcio promove disfunção do túbulo coletor, tornando-o resistente ao hormônio antidiurético). Nas crises hipercalcêmicas agudas pode haver IRA, por desidratação + vasoespasma da arteríola aferente do glomérulo (padrão pré-renal).
Pele e Mucosas	Prurido, calcinose cutânea/subcutânea, <i>calcifilaxia</i> (calcificação de pequenas artérias dérmicas causando gangrena isquêmica. A chance de calcifilaxia está aumentada quando o produto Ca x P está acima de 70). Raramente pode haver baqueteamento digital na hipercalcemia de longa data.
Oculares	Ceratopatia em “bandas” (depósito de cálcio nas córneas).
Hematológicas	Anemia (fibrose da medula óssea), aumento de VHS.

Obs.: (1) Casos prolongados de fraqueza muscular intensa podem evoluir com sarcopenia (perda de massa muscular). A biópsia muscular revela um padrão de lesão neuropática; (2) Os níveis séricos de cálcio apresentam correlação **INVERSA** com a duração do intervalo QT – na hipercalcemia o QT diminui, e na hipocalcemia o QT aumenta.

4.2. Manifestações Laboratoriais

A principal alteração laboratorial do hiperparatireoidismo é a **hipercalcemia**. Lembre-se que o cálcio existe sob duas formas na circulação: (1) ligado à albumina; (2) “livre” ou “ionizado” – sendo esta última a forma biologicamente ativa. Podemos medir tanto o cálcio total (ligado + livre) quanto apenas o cálcio ionizado. A hipercalcemia é definida como **cálcio total > 10.5 mg/dl** ou **cálcio ionizado > 5.5 mg/dl**.

É importante não esquecer que alterações da albuminemia podem falsear o resultado da dosagem de cálcio total... Logo, é mandatório dosar a albumina plasmática e, na presença de hipoalbuminemia, os valores de cálcio total devem ser corrigidos! A fórmula para fazermos isso é:

Cálcio “corrigido” = Cálcio total medido + 0.8 x (4 - albuminemia do paciente)

A calcemia pode estar *normal* ou mesmo *baixa* no hiperparatireoidismo SECUNDÁRIO... Por exemplo: na **doença renal crônica**, a queda na produção renal de vitamina D diminui a absorção intestinal de cálcio, e as toxinas urêmicas tornam o osso relativamente resistente aos efeitos do PTH (para o cálcio sérico aumentar nesses doentes é preciso um grande aumento do PTH). Assim, franca hipercalcemia só é esperada na vigência de **hiperparatireoidismo terciário**... Outro exemplo onde a calcemia está normal ou baixa é a **deficiência de vitamina D por qualquer motivo**. Há menos absorção intestinal de cálcio nesses casos, e a hipercalcemia também só costuma aparecer se o quadro evoluir para um hiperpara terciário.

Como vimos, para CONFIRMAR o diagnóstico de hiperparatireoidismo é preciso demonstrar a **elevação dos níveis séricos de PTH** (> 65 pg/ml), lembrando que o método de escolha na atualidade é o *ensaio radioimunométrico*, que mede o PTH “intacto” (forma biologicamente ativa) utilizando anticorpos direcionados contra dois sítios diferentes da molécula. Isso evita a mensuração dos fragmentos inativos do PTH.

É bom lembrar que às vezes o PTH pode estar dentro da faixa de normalidade (ex.: nas fases muito iniciais da doença), porém, diante da existência de hipercalcemia, tal achado sem dúvida representa uma anomalia, devendo ser entendido como um “PTH inapropriadamente alto para o nível de cálcio sérico” (pois o normal seria o PTH ficar *suprimido* em função do aumento da calcemia)...

O fosfato sérico está tipicamente reduzido no hiperparatireoidismo primário (**PO₄ < 2.5 mg/dl**), pois o PTH estimula a excreção urinária de fosfato (efeito fosfático). Também pode haver **hipomagnesemia**, pois a hipercalcemia diminui a reabsorção tubular renal de magnésio (efeito magnesiúrico).

No hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, por outro lado, o fosfato sérico encontra-se aumentado (PO₄ > 4.5 mg/dl), devido à retenção renal!

Outras alterações frequentes na bioquímica plasmática são a **acidose metabólica hiperclorêmica** e a **hiperuricemia**. Os efeitos do PTH no túbulo contorcido proximal explicam esses achados: (1) bloqueio à reabsorção de bicarbonato (ATR tipo 2); (2) aumento na reabsorção de ácido úrico. Os níveis de **fosfatase alcalina** em geral só aumentam se houver doença óssea importante, situação em que marcadores de *turnover* também vão estar aumentados (ex.: deoxipiridinolina, osteocalcina).

Evidentemente, a dosagem de ureia e creatinina (função renal) e a dosagem de vitamina D são mandatórias. A hipovitaminose D é uma alteração frequente na população geral... A queda da vitamina D é um poderoso estímulo à secreção de PTH, logo, se presente, deve ser corrigida! O exame de escolha é a dosagem de **25(OH)-vitamina D** (pré-hormônio ativo), pois esta é a forma de meia-vida longa que, por conseguinte, reflete de maneira mais fidedigna a magnitude do *pool* endógeno da vitamina. Considere-se baixo um valor < **20 ng/ml**.

Na *bioquímica urinária*, espera-se o encontro de **hipercalcúria** e **hiperfosfatúria**. Pode haver **hipermagnesiúria** em alguns casos. Drogas que reduzem a calciúria, como os tiazídicos, devem ser suspensas antes da coleta do exame. É digno de nota que, apesar de o cálcio urinário geralmente estar aumentado, tal aumento é inferior ao que seria esperado em função do grau de hipercalcemia! Lembre-se: o PTH estimula a reabsorção renal de cálcio...

Um exame antigo, que deixou de ser rotina nos dias de hoje (e cuja finalidade era confirmar *indiretamente* a existência de um excesso de PTH), é a dosagem de **AMP cíclico urinário**, que está aumentada no hiperparatireoidismo. O AMPc é o principal “segundo-mensageiro” produzido pelas células renais em resposta ao PTH!

4.3. Exames de Imagem

Conforme já explicamos, a visualização das paratireoides não é necessária para o diagnóstico de hiperparatireoidismo, porém, os métodos de imagem são muito úteis quando se indica o tratamento cirúrgico, uma vez que podem nos direcionar para uma abordagem menos invasiva. Além disso, permitem a identificação de eventuais paratireoides ectópicas. Os principais exames são:

Ultrassonografia Cervical. Utilizando um transdutor de alta frequência (5-15 MHz), devemos insonar todo o território incluído entre a mandíbula e o mediastino superior, a fim de

não perder nenhuma paratireoide ectópica. As glândulas possuem formato ovoide, são homogeneamente hipocogênicas, e apresentam compressibilidade inferior a dos tecidos adjacentes. O *Doppler* auxilia em sua identificação, ao mostrar aumento de vascularização. A sensibilidade para a detecção de adenoma solitário gira em torno de 79%, caindo para 35% na doença multiglandular.

SPECT com Tc_{99m} -Sestamibi. A tomografia por emissão de fótons únicos (SPECT) consiste numa técnica especial de cintilografia que confere maior sensibilidade para a detecção de adenoma/hiperplasia das paratireoides do que a cintilografia convencional. O Tc_{99m} -sestamibi é o radiocontraste de escolha, pelo fato de se concentrar bem no tecido paratireoidiano ativo... Atualmente, são feitas duas imagens tomográficas: (1) após 10-15min; e (2) após 90-180min da administração do Tc_{99m} -sestamibi. A razão para se obter uma imagem “precoce” (10-15min) é que muitos adenomas apresentam rápido *wash-out* do contraste, o que daria um resultado falso-negativo se apenas a imagem tardia (tradicional) fosse obtida. Observe a **FIGURA 6**.

TC e RNM. Tais exames não trazem nenhuma vantagem em relação à combinação de US + SPECT quando o paciente não possui história de cirurgia cervical prévia, logo, não costumam

ser realizados nesse contexto... No entanto, em se tratando de reoperação, eles se tornam preferenciais aos anteriores (motivo: cicatrizes fibróticas confundem a interpretação da US e do SPECT, reduzindo sua sensibilidade)... A TC deve ser feita com contraste dinâmico, isto é, injeta-se contraste iodado intravenoso esperando-se observar hipercaptação e *wash-out* do contraste pelas paratireoides adenomatosas. Alguns chamam esta técnica de “TC-4D” (onde a “quarta dimensão” é o tempo). A RNM é preferível a TC-4D, pois não necessita de contraste, além de não expor o paciente a altas doses de radiação (o que, no caso da região cervical, é particularmente prejudicial à glândula tireoide)...

Um detalhe importante é que todo portador de hiperparatireoidismo deve ser submetido a uma **TC de abdome/pelve sem contraste**, a fim de pesquisar nefrolitíase/nefrocalcinose. A presença de cálculos ou calcificação do parênquima renal, mesmo no paciente assintomático, é considerada motivo suficiente para se indicar o tratamento cirúrgico do hiperpara!

Densitometria Óssea. Indicada para todos os pacientes, com o intuito de quantificar a perda de massa óssea. Deve ser obtida em três regiões distintas: (1) coluna lombar; (2) quadril; e (3) rádio distal. A desmineralização tende a ser maior nos ossos longos dotados de grossas camadas corticais, principalmente no punho.

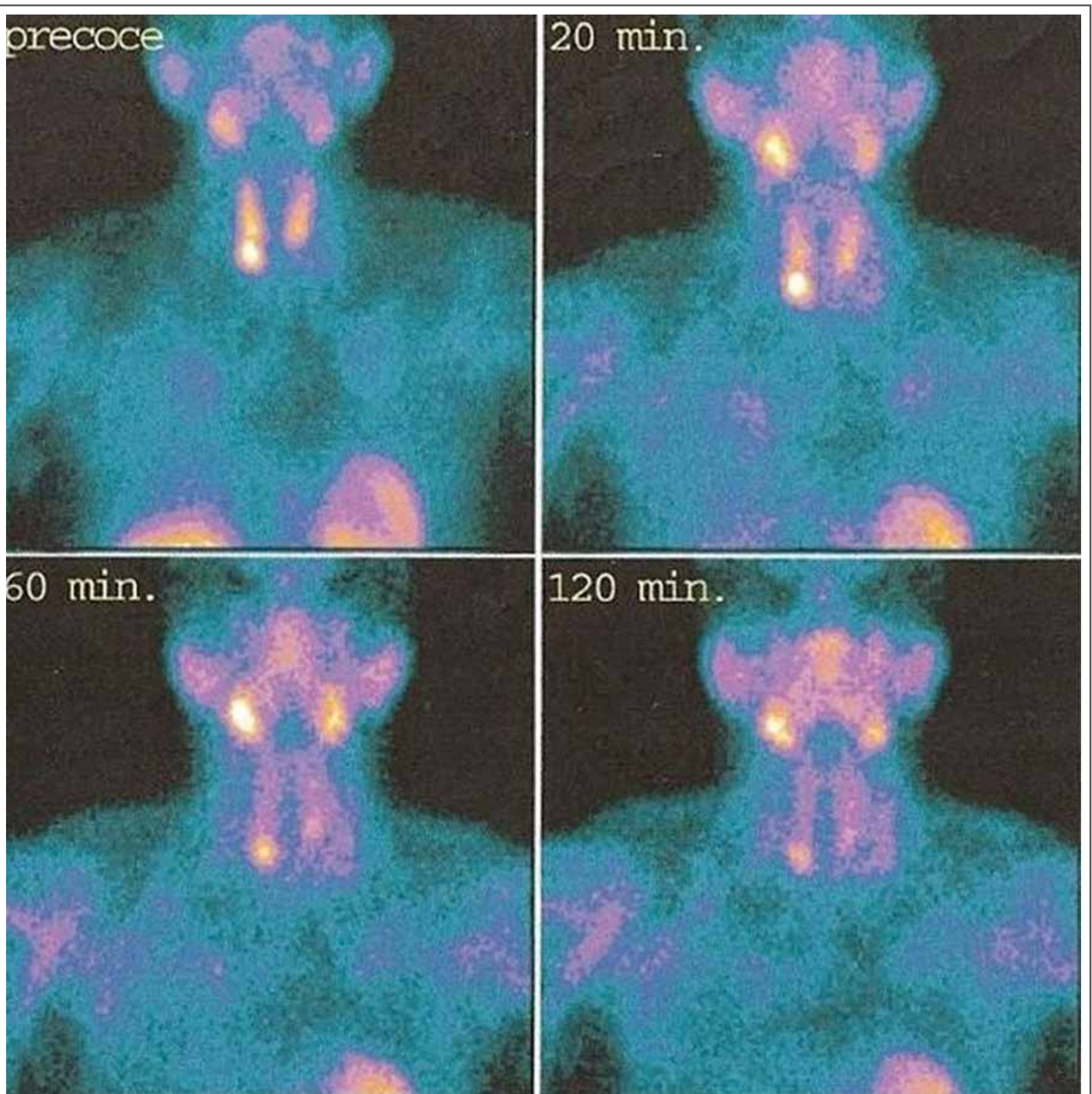


Fig. 6: Hiperparatireoidismo primário. Cintilografia de paratireoides com ^{99m}Tc -Sestamibi. Observar hipercaptação do radiotraçador na região correspondente à paratireoide inferior direita (adenoma). Gentilmente cedido pela Dr^a. Margarida Maria Galvão Correa, do Serviço de Medicina Nuclear do IEDE.

“**Inventário Radiográfico**”. A obtenção de radiografias simples em múltiplos sítios esqueléticos era classicamente preconizada em todo portador de hiperparatireoidismo, porém tal conduta deixou de ser rotina... Além de não ser necessária para o diagnóstico, possui baixa sensibilidade, já que apenas 5-15% dos pacientes apresentam franca osteíte fibrosa cística. Seja como for, estude as **FIGURAS 7, 8, 9 e 10**, que mostram achados clássicos que sempre caem nas provas de residência.

Achados Radiológicos da Osteíte Fibrosa Cística

- 1-Reabsorção superiosteal das falanges da mão – achado mais específico.
- 2-Cistos ósseos – “tumor marrom”.
- 3-Crânio em “sal e pimenta”.
- 4-Coluna vertebral em “camisa *rugger jersey*” ou “camisa de *rugby*”.

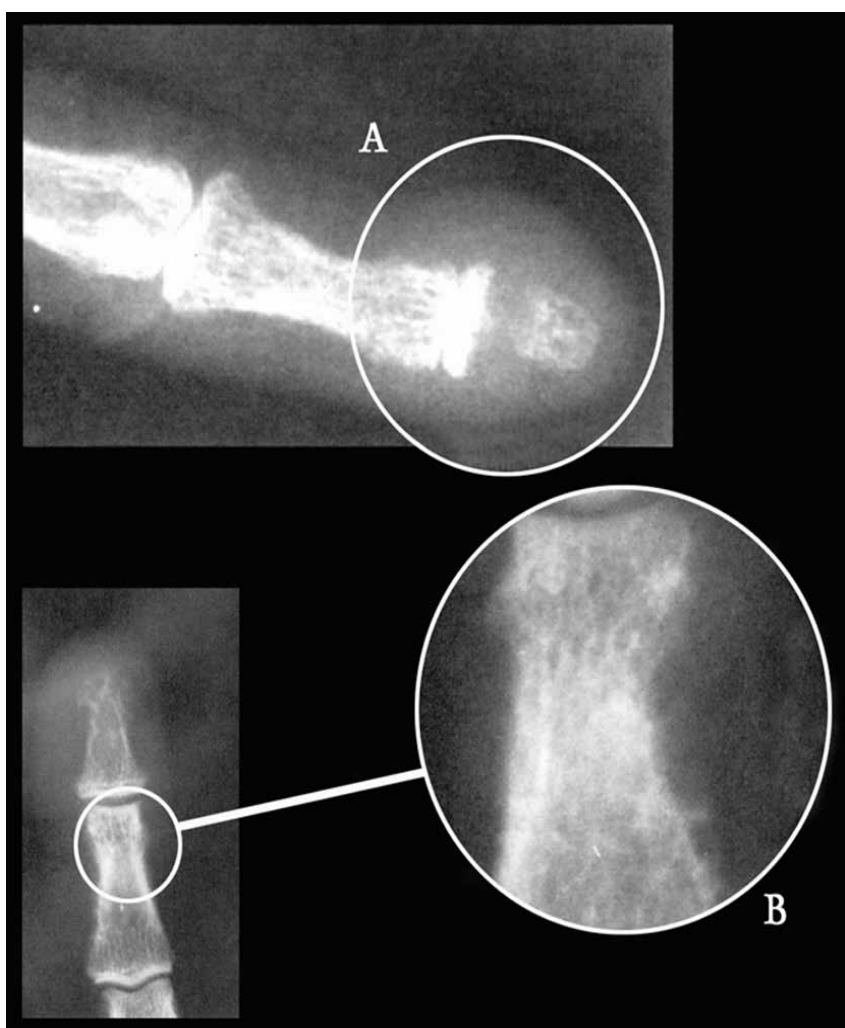


Fig. 7: Reabsorção subperiosteal. Este é o achado radiológico mais característico do hiperparatireoidismo, e costuma ser visualizado nas bordas das falanges média e distal do 2º e 3º quirodáctilos. Também pode ser observado na extremidade distal das clavículas.



Fig. 8: Cisto ósseo (“tumor marrom”). Também chamado de “osteoclastoma”, geralmente é encontrado na extremidade de ossos longos (na figura, está na tíbia).

5- Câncer

O *carcinoma de paratireoide* geralmente se apresenta como massa cervical palpável (em 75% das vezes), num contexto de secreção de PTH muito acentuada ($> 5x$ o LSN) e hipercalemia grave (≥ 14 mcg/dl) e sintomática.

Os níveis de PTH costumam estar acima de 1.000 pg/ml no carcinoma de paratireoide. Também pode haver aumento de beta-hCG.

Deve-se evitar a realização de PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina) da lesão... Em primeiro lugar, pelo fato de o diagnóstico puramente citológico não ser confiável (é preciso analisar a arquitetura tecidual como um todo). Em segundo lugar, porque existe risco de disseminação de células tumorais no trajeto da agulha. Assim, o método ideal de confirmação diagnóstica é a análise da peça cirúrgica.

No histopatológico, o que caracteriza este diagnóstico é o encontro de: (1) fibrose proeminente; (2) índice mitótico elevado; (3) pouca expressão de parafibromina; (4) invasão da cápsula tumoral; e (5) invasão vascular. *Parafibromina* (produto do gene CDC-73) é uma



Fig. 9: Coluna vertebral em “camisa *rugger jersey*”, também denominada coluna vertebral em “camisa de *rugby*”... O termo se refere a um tipo de camisa americana com listras horizontais. O centro do corpo vertebral está osteopênico (área de reabsorção) enquanto as bordas superior e inferior estão osteoscleróticas (áreas de neoformação óssea).

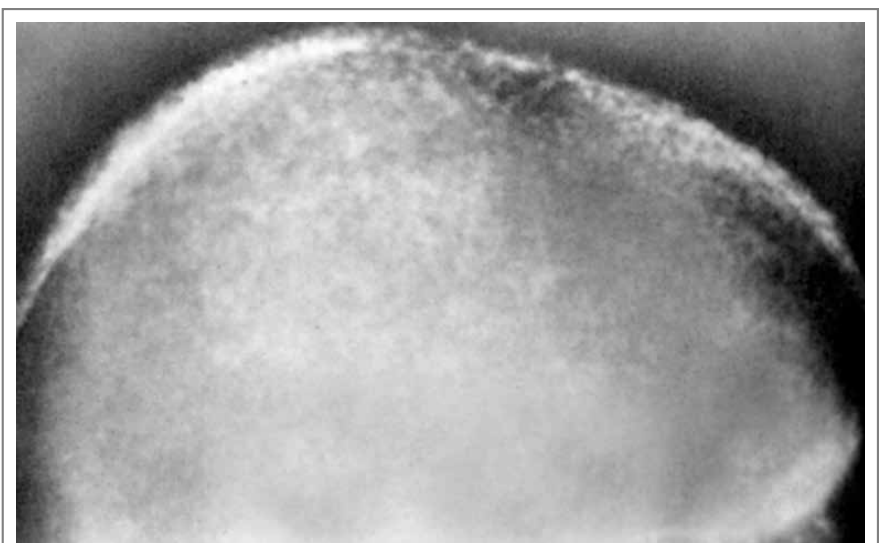


Fig. 10: Crânio em “sal e pimenta”. O aumento do metabolismo ósseo produz múltiplos pontos líticos de reabsorção (“pimenta”) juntamente com pontos escleróticos de neoformação óssea (“sal”).

proteína envolvida na regulação do ciclo celular que costuma ser inativada no processo de carcinogênese paratireoidiana.

O carcinoma de paratireoide possui comportamento indolente, mesmo quando se dissemina à distância. Os sítios mais comuns de metástase (vistas em 30% dos casos) são: pulmões (principal), ossos, fígado, cérebro e mediastino. Não obstante, quanto maior a “carga tumoral”, maior a repercussão sistêmica da doença (ex.: maior secreção de PTH = hipercalcemia mais grave). Raramente o câncer paratireoidiano não secreta PTH (carcinoma não secretor).

6- Diagnóstico Diferencial

Hipercalcemia Humoral do Câncer (PRINCIPAL). Trata-se de uma importante (e frequente) síndrome paraneoplásica. Os principais tumores associados são: mama, pulmão, pâncreas, endométrio, rim e paraganglioma (feocromocitoma extra-adrenal). Na verdade, qualquer tumor sólido (principalmente os de histologia escamosa) pode provocá-la... O mecanismo é a secreção tumoral de **PTHrp** (*peptídeo relacionado ao PTH*), uma molécula “truncada” que contém apenas a porção biologicamente ativa do hormônio. Pode ou não haver metástase óssea. O quadro clínico-laboratorial seria idêntico ao do hiperparatireoidismo primário, não fosse uma diferença fundamental: aqui, os níveis de PTH “intacto” encontram-se SUPRIMIDOS (a hipercalcemia inibe a secreção de PTH pelas paratireoides)!

Neoplasias linfoproliferativas e carcinomas de ovário também podem promover hipercalcemia, porém o mecanismo é diferente: nestes casos, o tumor secreta vitamina D ativa (1,25(OH)₂-vitamina D).

Mieloma Múltiplo. As células tumorais secretam citocinas que estimulam a atividade osteoclástica, causando desmineralização óssea e hipercalcemia. É comum o surgimento de insuficiência renal, o que pode fazer o PTH subir (componente de hiperpara secundário)... Outras neoplasias hematológicas que provocam hipercalcemia por mecanismo semelhante são: *leucemia monocítica*, *leucemia-linfoma de células T*, *linfoma de Burkitt*.

Sarcoidose e Doenças Granulomatosas. Os granulomas em atividade (independentemente de sua etiologia) são capazes de ativar a vitamina D, transformando a 25(OH)-vitamina D em 1,25(OH)₂-vitamina D, provavelmente por enzimas presentes nos macrófagos. Assim, doenças como tuberculose, berliose, coccidioidomicose, histoplasmose, hanseníase e até mesmo um grande “granuloma de corpo estranho” podem provocar hipercalcemia. A sarcoidose, além desse mecanismo, eventualmente se associa à secreção de PTHrp.

Intoxicação por Cálcio/Vitamina D Exógenos. Usuários de suplementos de cálcio e/ou

vit. D podem acabar se intoxicando com essas substâncias, de forma proposital ou inadvertida. O risco é maior nos usuários de *tiazídicos*, já que esse tipo de diurético diminui a excreção urinária de cálcio. O quadro é reversível com a suspensão do suplemento, porém, no caso específico da intoxicação por vit. D, pode levar meses até que o *pool* endógeno da vitamina se esgote... Um breve curso de glicocorticoide sistêmico pode acelerar a melhora da hipercalcemia nos casos mais graves.

Imobilização Prolongada. Pacientes acamados por muito tempo podem desenvolver hipercalcemia, especialmente os jovens em estado crítico (internados no CTI) ou os idosos com extensa *doença de Paget do osso*. Nos pacientes graves, a ocorrência de hipercalcemia é mais provável se houver IRA, e o PTH pode estar baixo, normal ou discretamente aumentado nesta situação. Logo, o ideal é avaliarmos a possibilidade de hiperparatireoidismo fora do contexto da doença crítica...

Hipercalcemia Hipocalciúrica Familiar Benigna. Existe um defeito no sensor de cálcio (CaR) presente tanto na paratireoide quanto no epitélio tubular renal. Assim, as células tornam-se menos sensíveis ao cálcio livre circulante, o que resulta em dois fenômenos: (1) na paratireoide, diminui o *feedback* negativo exercido pela calcemia (o que faz o PTH ficar “inapropriadamente alto” para o nível sérico de cálcio); (2) no túbulo renal, aumenta a reabsorção do cálcio filtrado, o que diminui sua excreção urinária. O resultado final é um quadro semelhante ao hiperparatireoidismo (hipercalcemia + aumento de PTH), exceto por uma *importantíssima diferença: a calciúria está reduzida* (Ca urinário < 50 mg/dia, ou < 12.5 mmol/24h), algo absolutamente inesperado no hiperparatireoidismo verdadeiro! O prognóstico é excelente, e não há qualquer benefício com a paratireoidectomia subtotal...

Hipercalcemia Espúria (Pseudo-Hipercalcemia). Suas principais causas são desidratação, hiperproteinemia e hipertrigliceridemia (esta última somente quando o cálcio é medido pelo método da espectrofotometria). A correção do cálcio total em função do nível de albumina – ou então a utilização da dosagem de cálcio ionizado – são capazes de contornar esse problema.

Miscelânea. *Insuficiência adrenal* (a deficiência de glicocorticoide “desinibe” a captação de cálcio no intestino e no rim), *hipertireoidismo* (aumento do *turnover* ósseo), uso de *tiazídicos* ou *lítio* (maior reabsorção renal de cálcio).

7- Tratamento

Pacientes verdadeiramente assintomáticos (após cuidadosa anamnese dirigida), sem nenhuma outra condição de risco que indique benefício com a cirurgia (ver adiante), podem ser apenas acompanhados, recomendando-se um estilo de vida ativo (evitar imobilidade), além de uma ingesta hídrica adequada.

Em se tratando de mulheres na pós-menopausa, a reposição de estrogênio pode contribuir para a redução da calcemia, melhorando também a densidade mineral óssea. Uma opção especialmente atraente nestes casos é o **raloxifeno** (*Evista*®), um modulador seletivo do receptor de estrogênio que simula o efeito estrogênico nos ossos (diminuindo a atividade osteoclástica) ao mesmo tempo em que bloqueia o efeito estrogênico na mama (diminuindo a chance de Ca de mama).

O portador de hiperparatireoidismo deve evitar o uso de diuréticos tiazídicos e antiácidos ou suplementos que contenham cálcio ou vitamina D (exceto, é claro, se houver hipovitaminose D associada). A reposição de vitamina A deve ser feita com cuidado, se indicada, uma vez que doses elevadas também podem induzir hipercalcemia.

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

Os *calcimiméticos*, como o **cinacalcet** (*Sensipar*®), são drogas que estimulam diretamente o sensor de cálcio das células paratireoidianas, aumentando o *feedback* negativo que a hipercalcemia exerce sobre a secreção de PTH, de modo a reduzir a secreção do hormônio.

No hiperparatireoidismo primário, podem ser empregados como terapia inicial isolada, ou então como estratégia de resgate nos pacientes que falharam ao tratamento cirúrgico. No hiperparatireoidismo secundário, constituem medicação de segunda linha, sendo indicados nos pacientes que não toleram ou não respondem à reposição de vitamina D ou seus análogos (ver adiante). Observe a **Tabela 4**.

Tab. 4

Calcimimético	
Cinacalcet (<i>Sensipar</i> ®): comprimidos de 30 mg, 60 mg ou 90 mg.	<p><u>Hipercalcemia leve</u>: iniciar 15 mg/dia, aumentando a dose a cada duas semanas até atingir a normocalcemia.</p> <p><u>Hipercalcemia grave</u>: iniciar 30 mg/2x dia, aumentando a dose de forma mais rápida até um máx. de 90 mg de 6/6h. No carcinoma de paratireoide, recomenda-se associar bisfosfonado.</p>

Tab. 5

Bisfosfonados Intravenosos	
Pamidronato (<i>Aredia</i> ®): ampolas de 30 mg/10 ml ou 90 mg/10 ml.	<p><u>Hipercalcemia leve</u>: 60 mg IV diluído em SF 0.9%, correr em 2 a 24h.</p> <p><u>Hipercalcemia grave</u>: 90 mg IV diluído em SF 0.9%, correr em 2 a 24h.</p>
Ácido Zoledrônico (<i>Zometa</i> ®): ampola de 4 mg/5 ml.	4 mg IV diluído em SF 0.9%, correr em 10-15min.

Obs.: Como deu pra perceber, a grande vantagem do ácido zoledrônico é seu tempo de infusão mais curto. O paciente pode receber a medicação numa day-clinic e voltar logo pra casa, o que reduz os custos do tratamento...

Tab. 6

Inibidores do RANKL	
Denosumab (<i>Prolia</i> ®): ampola de 60 mg/1 ml.	60-120 mg, SC, 1x ao mês.

Os principais efeitos colaterais do cinacalcet são náuseas e vômitos, geralmente leves e transitórios (não indicam a suspensão da droga). Raramente ocorre *hipocalcemia*, mesmo com doses baixas (ex.: 30 mg/dia).

Bisfosfonados intravenosos são utilizados quando existe hipercalcemia grave. Tais drogas inibem a atividade osteoclástica, promovendo uma queda gradual da calcemia ao longo de dias, que se mantém por semanas a meses. Observe a **Tabela 5**. É interessante ressaltar que os bisfosfonados orais, como o alendronato, *NÃO* são úteis para o controle da hipercalcemia/hipercalcúria associada ao hiperparatireoidismo! Não obstante, o alendronato pode ser prescrito com o objetivo de tratar a osteoporose, caso esta seja detectada por meio da densitometria óssea...

Outra opção para tratar a hipercalcemia muito grave, em particular nos casos associados ao carcinoma de paratireoide, é o **denosumab** (*Prolia*®), um anticorpo monoclonal direcionado contra o RANKL, que por sua vez é uma citocina secretada pelos osteoblastos para ativar os osteoclastos, estimulando a reabsorção óssea. Observe a **Tabela 6**.

A reposição de vitamina D (na forma de vit. D3, ou *colecalférol*, um precursor da vit. D ativa) está sempre indicada se houver deficiência. Não costuma ocorrer piora da hipercalcemia com a posologia habitual... A dose varia de **800-2000 UI/dia**, objetivando manter a 25(OH)-vitamina D \geq 30 ng/ml.

No hiperparatireoidismo secundário à doença renal crônica, é preciso lançar mão do calcitriol (1,25(OH)₂-vitamina D, isto é, a forma ativa da

Tab. 7

Calcitriol e Análogos da Vitamina D	
Calcitriol (<i>Rocaltrol</i> [®]): ampola de 1 mcg/15 ml; comprimidos de 0.25 mcg ou 0.5 mcg.	VO: dose inicial 0.25 mcg 1x/dia, titulando após 4-8 semanas. IV: dose inicial 1 a 2 mcg, 3x/semana (a cada sessão de diálise), titulando após 2-4 semanas.
Paricalcitol (<i>Zemplar</i> [®]): ampola de 2 mcg/ml ou 5 mcg/1-2 ml; comprimidos de 1 mcg, 2 mcg ou 4 mcg.	VO: dose inicial = usar a fórmula "PTH/80", 3x/semana, titulando após 4-8 semanas. IV: dose inicial 0.04 a 0.1 mcg/kg, 3x/semana, titulando após 4-8 semanas.
Doxercalciferol (<i>Hectorol</i> [®]): ampolas de 2 mcg/ml e 4 mcg/2 ml; comprimidos de 0.5 mcg, 1 mcg ou 2.5 mcg.	VO: dose inicial 10 mcg 3x/semana (a cada sessão de diálise), titulando após 8 semanas. IV: dose inicial 4 mcg 3x/semana (a cada sessão de diálise), titulando após 8 semanas.

Obs.: Pacientes em programa de diálise que recebem paricalcitol apresentam menor mortalidade do que aqueles que recebem calcitriol.

vitamina D) ou então de algum *análogo da vitamina D* (paricalcitol, doxercalciferol), já que um dos problemas desses doentes é justamente a deficiência na formação de vitamina D ativa a partir de seus precursores (fenômeno mediado pela enzima 1-alfa-hidroxilase renal, que se encontra deficiente na DRC)...

O **calcitriol** (*Rocaltrol*[®]) pode ser dado por via oral, diariamente ou em dias alternados, ou então pela via intravenosa, após cada sessão de hemodiálise. Com frequência o calcitriol provoca hipercalcemia... Nesta situação, a conduta é reduzir a dose. Se o produto Ca x P se mantiver > 70, devemos trocar o calcitriol por análogos da vit. D ou pelo cinacalcet.

O **paricalcitol** (*Zemplar*[®]) e o **doxercalciferol** (*Hectorol*[®]) são análogos da vitamina D capazes de inibir a secreção de PTH pela paratireoide sem promover grandes aumentos na absorção intestinal de cálcio... Logo, são drogas mais seguras que o calcitriol, com menos chance de causar hipercalcemia! Seu objetivo, na DRC, é manter o PTH na faixa entre 150-300 pg/ml. Observe a **Tabela 7**.

CIRURGIA

A **paratireoidectomia** deve ser indicada nas seguintes situações (**Tabela 8**):

Tab. 8

Indicações de Paratireoidectomia
1. Presença de sintomas de hiperparatireoidismo.
SE O PACIENTE FOR ASSINTOMÁTICO:
2. Nefrolitíase/Nefrocalcinose.
3. Idade < 50 anos.
4. Gravidez.
5. Cálcio sérico 1 mg/dl acima do LSN, acompanhado de calciúria > 50 mg/dia.
6. Calciúria > 400 mg/dia (independentemente do cálcio sérico).
7. Clearance de creatinina < 60 ml/min.
8. Osteoporose (T score inferior a -2.5 DP).
9. Fratura patológica.
10. Dificuldade em manter um acompanhamento clínico regular.

LSN = Limite Superior da Normalidade.

É digno de nota que a cirurgia, mesmo no paciente assintomático, costuma promover uma série de benefícios, tais como: (1) maior sensação de bem-estar geral, aumentando a qualidade de vida; (2) aumento na densidade mineral óssea, independentemente do valor prévio; (3) melhora na cognição.

Conforme já estudamos, os métodos de imagem são empregados no pré-operatório com o intuito de mapear as paratireoides de modo a subsidiar a decisão por uma **abordagem minimamente invasiva** (paratireoidectomia unilateral envolvendo apenas a glândula adenomatosa). Entretanto, é importante compreender que o sucesso de tal conduta é limitado... Mesmo quando um adenoma é identificado, e mesmo quando no intraoperatório se demonstra uma queda > 50% dos níveis séricos PTH nos primeiros 15 minutos após sua ressecção, em até **15%** das vezes o quadro de hiperparatireoidismo persiste ou recidiva! A explicação é que outras glândulas estavam comprometidas, a despeito de não possuírem aspecto adenomatoso...

As paratireoides emitem naturalmente uma fluorescência intrínseca próxima ao espectro do infravermelho... Logo, é possível lançar mão da chamada **Espectroscopia de Autofluorescência** durante a exploração cirúrgica cervical, com o intuito de localizar as glândulas e, principalmente, os adenomas, já que nestes tal característica é ainda mais acentuada. As luzes da sala operatória devem ser apagadas para a realização do exame...

A opção pela **paratireoidectomia subtotal** (retirada de 3 paratireoides + 1/2 da glândula remanescente, incluindo a retirada das glândulas ectópicas por ventura encontradas) sempre deve ser considerada e oferecida ao paciente, independentemente do resultado dos exames de imagem pré-operatórios! Não raro, pacientes que tinham tudo para serem curados com um procedimento menos invasivo precisam ser reoperados no futuro a fim de completar uma paratireoidectomia subtotal, por persistência/recidiva da doença. A reoperação é tecnicamente mais difícil, e acarreta maior índice de complicações do que a primeira cirurgia.

Na paratireoidectomia subtotal, um clipe metálico é deixado próximo ao tecido paratireoideano remanescente, para facilitar sua eventual localização futura.

A paratireoidectomia subtotal também pode ser indicada quando a doença é multiglandular (ex.: formas familiares da doença, como a NEM 1 ou 2A). Contudo, nesta situação, muitos preferem a **paratireoidectomia total com autoimplante heterotópico** (implante de parte de uma das glândulas na musculatura do antebraço). As paratireoides são hábeis no estabelecimento de conexões vasculares, adaptando-se facilmente ao novo ambiente tecidual... Como apenas parte de uma glândula é deixada no corpo do paciente, mesmo que exista hiperplasia é possível manter o PTH dentro da faixa de normalidade. Ademais, a nova localização (antebraço) facilita a reabordagem cirúrgica caso seja necessária a ressecção do remanescente glandular (ex.: persistência do hiperparatireoidismo)...

No **carcinoma de paratireoide**, a estratégia cirúrgica consiste na ressecção *en bloc* do tumor e tecidos adjacentes (incluindo o lobo tireoideano ipsilateral). Todo o cuidado é pouco para não romper a cápsula tumoral (o que resulta na disseminação locorregional da doença)... A meta é obter margens cirúrgicas livres. Se isto não for possível, deve-se irradiar a região cervical no pós-operatório. Metástases à distância podem ser ressecadas (cirurgia citorrredutora), ou submetidas à embolização arterial/ablação por radiofrequência. O ácido zoledrônico é feito de rotina antes da cirurgia, a fim de evitar a ocorrência de uma crise hipercalcêmica no peroperatório. Na ausência de metástases e presença de margens cirúrgicas livres, a sobrevivência em cinco anos beira os 80%.

COMPLICAÇÕES DA CIRURGIA

Em até 70% das vezes os níveis de PTH caem abaixo do normal logo após a paratireoidectomia. Principalmente quando o problema era um adenoma solitário, o tecido glandular remanescente (saudável) costuma estar bastante hipotrofiado e inibido, em função da longa exposição à hipercalcemia... Logo, o maior problema no pós-operatório desses doentes é a HIPOCALCEMIA AGUDA secundária ao **hipoparatireoidismo**, que costuma ser transitório (“funcional”) mas pode ser permanente (paratireoidectomia total ou lesão iatrogênica do tecido glandular remanescente).

A hipocalcemia tende a aparecer nas primeiras 24h após a cirurgia, desaparecendo dentro de 3-5 dias (período que geralmente leva para a recuperação funcional glandular). Suas principais manifestações são as queixas de parestesia e tetania (“irritabilidade neuromuscular”). No exame físico, são clássicos os *sinais de Chvostek* (contração da musculatura da hemiface induzida pela percussão da região malar) e *Trousseau* (“sinal da mão de

parteiro”), um espasmo carpal induzido pela manutenção do manguito do esfigmomanômetro insuflado num valor entre a PA sistólica e a PA diastólica por 3-5min).

O cálcio sérico deve ser obrigatoriamente monitorado no pós-operatório (começando nas primeiras horas após a cirurgia). Assim que a calcemia retornar à faixa de normalidade, inicia-se uma reposição oral de cálcio. Casos que complicam com hipocalcemia aguda sintomática são tratados com reposição venosa de cálcio +/- calcitriol. O magnésio também deve ser repostado de rotina, pois a hipomagnesemia é frequente, e contribui para o bloqueio à liberação de PTH pelas paratireoides.

Em alguns casos os níveis séricos de PTH aumentam acima do normal no pós-operatório. Isso pode acontecer por dois motivos: (1) persistência da doença; (2) **síndrome da fome óssea**. A diferenciação é feita através dos níveis séricos de cálcio: elevados na primeira e reduzidos na segunda... A explicação é a seguinte: com a queda inicial do PTH devido ao sucesso da cirurgia, os osteoblastos retomam sua atividade sintética acelerando a formação de massa óssea, um fenômeno que, quando muito acentuado, “consome” o cálcio, o fósforo e o magnésio do sangue. Logo, o aumento de PTH representa uma forma de hiperparatireoidismo secundário! A fome óssea é mais provável quando o paciente apresentava anteriormente um quadro de osteíte fibrosa cística... O tratamento consiste a reposição dos referidos minerais. A fome óssea costuma se manter por 3-6 meses, cessando espontaneamente após esse período.

A **tireotoxicose** é uma complicação frequente no pós-operatório de paratireoidectomia. Seu mecanismo é a liberação de hormônio tireoideano pré-formado e estocado nos folículos, o qual é liberado em função da manipulação cirúrgica da glândula. O quadro é autolimitado, e eventuais sintomas hiperadrenérgicos podem ser controlados com betabloqueadores, como o propranolol.

Outras clássicas complicações, inerentes a qualquer tipo de cirurgia na região cervical anterior, são a **lesão dos nervos larígenos** e a **hemorragia com formação de hematoma**. A lesão do *laríngeo superior* afeta a modulação do timbre vocal, e a lesão do *laríngeo recorrente* promove paralisia de corda vocal (rouquidão, quando unilateral, e laringoespasmo com insuficiência respiratória, quando bilateral). O hematoma localizado na loja cervical anterior, mesmo quando de pequena monta, pode ser capaz de comprimir extrinsecamente a traqueia, causando dificuldade respiratória.

CONDUTA NA CRISE HIPERCALCÊMICA

É de suma importância que o médico saiba como abordar um paciente com hipercalcemia

grave sintomática, já que se trata de uma complicação potencialmente fatal.

Primeiramente, o paciente deve ser vigorosamente hidratado com **soro fisiológico 0,9%** (por exemplo: 2.000 ml em poucas horas nos pacientes não cardiopatas). A desidratação faz parte do quadro de hipercalcemia devido às perdas hídricas pelo vômito e pela poliúria. A reabsorção de cálcio está atrelada à reabsorção de sódio no néfron proximal e na alça de Henle – **FIGURA 11**. Portanto, nos estados de desidratação e hipovolemia, a avidéz renal por sal e água acentua a reabsorção de sódio e cálcio no túbulo proximal, agravando ainda mais a hipercalcemia. Para reverter este fenômeno, é fundamental a restauração da volemia com solução salina. Com esta medida, mais sódio será excretado na urina, “levando consigo” mais cálcio. Após a correção da desidratação, o uso de diuréticos de alça (**furosemida**) aumenta ainda mais a excreção renal de cálcio. Não devem ser usados precocemente, antes de se realizar a hidratação adequada, pois pode piorar a depleção de volume e a hipercalcemia.

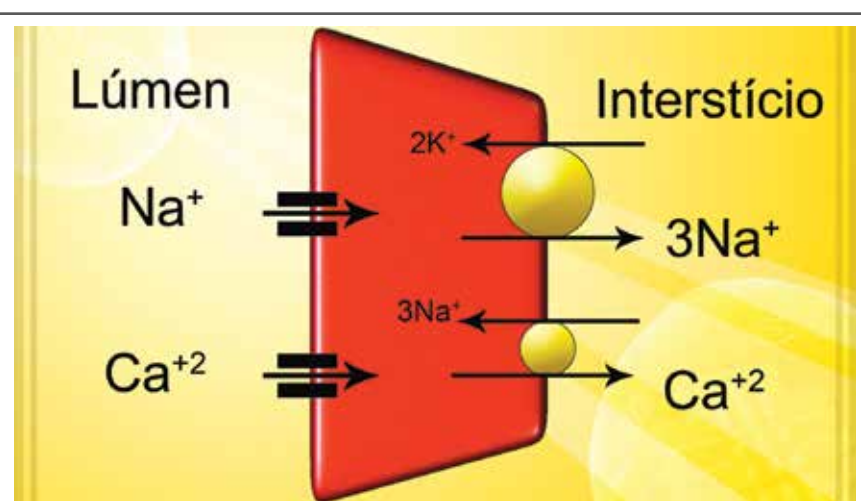


Fig. 11: Reabsorção de cálcio. Para ser reabsorvido, o cálcio luminal penetra na célula tubular por um canal de cálcio e, em seguida, sai da célula tubular para o interstício renal através do trocador 3Na/Ca ou da Ca-ATPase (não está na figura). Quando a reabsorção de sódio é ativada, a Na-K-ATPase retira mais sódio da célula, estimulando o influxo de Na pelo trocador. O resultado final é o maior efluxo de cálcio para o interstício tubular.

Nos casos mais graves ou refratários, devemos acrescentar drogas que inibem a atividade dos osteoclastos, para reduzir a saída

de cálcio do osso. A **calcitonina** é um peptídeo hormonal que apresenta um efeito contrário ao PTH – ao inibir os osteoclastos, bloqueia a retirada de cálcio do tecido ósseo, reduzindo a calcemia. Deve ser administrada na dose de 4-8 U/kg SC ou IM a cada 6-12h. O início de ação é rápido – em torno de 2h –, porém o seu efeito é limitado e transitório. Em geral, os níveis séricos de cálcio não reduzem mais que 2,0 mg/dl. Os bifosfonatos são as drogas mais potentes para o controle da hipercalcemia. O agente de escolha é o **pamidronato de sódio**. É eficaz em 80-100% dos pacientes, tendo um início de ação entre 24-48h, efeito máximo após 5-7 dias e duração do efeito por semanas. O **zoledronato** parece ser mais eficaz que o pamidronato. Pode haver resposta ao zoledronato nos casos refratários ao pamidronato. Os bisfosfonados podem ser repetidos a cada 21 dias, se necessário. Os principais efeitos colaterais do pamidronato são febre transitória e mialgias. A duração do efeito dos bisfosfonados é variável, podendo durar meses. Os glicocorticoides (prednisona 40-100 mg/dia ou dose equivalente de outro corticoide) não estão indicados na crise hipercalcêmica do hiperparatireoidismo, mas são importantes na hipercalcemia de outras entidades, como sarcoidose, intoxicação por vitamina D e mieloma múltiplo – ver adiante. Medicamentos de uso mais restrito devido aos efeitos colaterais são a plicamicina (um antibiótico citotóxico que inibe a síntese do DNA nos osteoclastos) e o nitrato de gálio. A diálise peritoneal ou hemodiálise (de preferência) pode ser usada nos casos mais graves.

HIOPARATIREOIDISMO

1. Hipoparatiroidismo Primário

O hipoparatiroidismo primário é definido pela insuficiência da paratireoide em secretar PTH, levando à hipocalcemia. O PTH é um peptídeo de 84 aminoácidos, com gene localizado no cromossoma 11. É originado de uma molécula precursora, o pré-pró-PTH, passando por duas



Principais Passos no Tratamento da Hipercalemia

Intervenção	Mecanismo de ação	Início de ação	Duração da ação
Hidratação venosa com SF 0,9% (objetivando débito urinário 100-150 ml/h)	Restauração do volume intravascular	Em horas	Durante infusão
Diuréticos de alça (furosemida)	Aumentar a excreção urinária de cálcio	Em horas	Durante tratamento
Bifosfonados (ácido zolendrânico 4 mg IV em 15-30min ou pamidronato 60-90 mg IV em infusão lenta: 2-24h)	Inibir a reabsorção óssea	24-72 horas	2-4 semanas
Calcitonina 4 a 8 UI/kg IM/SC a cada 6-12 horas	Inibir a reabsorção óssea e aumentar a calciúria	4-6 horas	48 horas
Glicocorticoides (<i>nas doenças granulomatosas ou linfoma</i>) prednisona 20 a 40 mg VO por dia	Diminuição da produção de calcitriol	Em 2-5 dias	Dias a semanas

clivagens antes de formar o PTH intacto. A ação do PTH através de seu receptor e sua secreção dependem da presença de magnésio, sendo inibidas na presença de hipomagnesemia. Da mesma forma, a hipermagnesemia pode ser causa de hipoparatiroidismo funcional. As principais etiologias da síndrome estão na **Tabela** a seguir.

Causas menos comuns de hipoparatiroidismo são representadas pelo depósito de alumínio nos pacientes submetidos à diálise e a talassemia, na qual há deposição de ferro, após tratamento com radioiodo para doenças da tireoide e após infarto espontâneo de um adenoma da paratireoide, associada à tireoidite de Riedel e ao HIV. Se não for encontrada causa aparente, é chamado de idiopático.

Causas de Hipoparatiroidismo Primário

- * Retirada ou lesão cirúrgica (tireoidectomia total, paratireoidectomia).
- * Radioterapia ou terapia com radioiodo.
- * Autoimune (hereditária).
- * Hemocromatose (sobrecarga de ferro).
- * Doença de Wilson (sobrecarga de cobre).
- * Amiloidose.
- * Metástases.
- * Síndrome de DiGeorge.
- * Agenesia, hipoplasia, malformações.

A causa mais comum de hipoparatiroidismo primário é a retirada ou lesão cirúrgica das paratireoides. A cirurgia mais comum que leva a esta complicação é a tireoidectomia total para o tratamento do câncer tireoidiano. A paratireoidectomia para o hiperparatiroidismo primário também pode levar a esta complicação, principalmente na paratireoidectomia subtotal. A melhora da técnica cirúrgica e a maior experiência dos cirurgiões têm reduzido este tipo de complicação.

A dosagem intraoperatória do PTH pode ser útil em se identificar pacientes mais propensos ao desenvolvimento do hipoparatiroidismo, principalmente quando a queda do PTH foi > 75% ou para < 10pg/ml.

O hipoparatiroidismo pode resultar de causas que cursam com secreção deficiente de PTH e causas em que há resistência à ação do PTH. Essas últimas podem ser encontradas em indivíduos com hipomagnesemia ou uso de agentes que bloqueiam a reabsorção óssea (ex.: bisfosfonados, calcitonina, plicamicina).

O hipoparatiroidismo autoimune pode ocorrer de forma isolada ou associado a outras doenças autoimunes endócrinas. Existem dois tipos de “doença poliglandular autoimune” – veja abaixo:

Tipo I – doença de Addison + hipoparatiroidismo + candidíase mucocutânea. Acomete crianças com idade média em torno de 12 anos, tendo uma herança genética com padrão autossômico recessivo. As outras manifestações da síndrome estão dispostas na **Tabela** a seguir, com os respectivos percentuais de ocorrência. Geralmente a candidíase mucocutânea (pele, unhas e, mais raramente, esôfago) é a primeira manifestação clínica, geralmente por volta dos 5 anos. O hipoparatiroidismo tende a surgir na idade de 10 anos, e a doença de Addison, por volta dos 14 anos.

“Doença Poliglandular Autoimune” ou “Síndrome de Deficiência Endócrina Múltipla”

Tipo I	Tipo II
Hipoparatiroidismo ————— 90%	Insuficiência adrenal (Addison) ————— 100%
Candidíase mucocutânea ————— 75%	Hipotireoidismo (Hashimoto) ————— 60%
Insuficiência adrenal (Addison) ————— 60%	Diabetes mellitus tipo 1 ————— 50%
Hipogonadismo primário ————— 45%	Hipogonadismo primário ————— 10%
Síndromes disabsortivas ————— 20%	Doença de Graves ————— 10%
Anemia perniciosa ————— 16%	Vitiligo ————— 4%
Hipotireoidismo (Hashimoto) ————— 12%	
Hepatite autoimune ————— 10%	
Vitiligo ————— 4%	
Alopecia areata ————— 4%	

*Apresenta-se em média aos 24 anos, herança autossômica recessiva ou dominante, associada ao **HLA DR3/DR4**.

Tipo II – doença de Addison + tireoidite de Hashimoto + *diabetes mellitus* tipo 1. Acomete indivíduos com idade média de 24 anos, tendo uma herança genética com padrão autossômico dominante ou recessivo e associação documentada com o HLA DR3/DR4. As outras manifestações da síndrome estão dispostas na **Tabela** anterior, com os respectivos percentuais de ocorrência. Como você percebeu, o tipo II não está associado ao hipoparatiroidismo. A doença de Addison está presente em 100% dos casos.

A *síndrome de DiGeorge* é uma rara anomalia congênita caracterizada por aplasia ou hipoplasia do timo (levando à imunodeficiência celular grave) e das paratireoides (levando ao hipoparatiroidismo), frequentemente associada à malformação cardiovascular, fenda palatina, fâcies anormal e microdeleções no cromossoma 22. É comum a deleção do cromossoma 22. O óbito ocorre geralmente na infância precoce, devido a infecções oportunistas, hipocalcemia com convulsões e complicações cardíacas.

Hipoparatiroidismo familiar isolado é raro, apresentando transmissão autossômica dominante ou recessiva, ocorrendo na maioria dos casos devido a mutações ativadoras do receptor sensor de cálcio da paratireoide. Nesses casos, são observados hipocalcemia, PTH inapropriadamente normal e hipercalcúria.

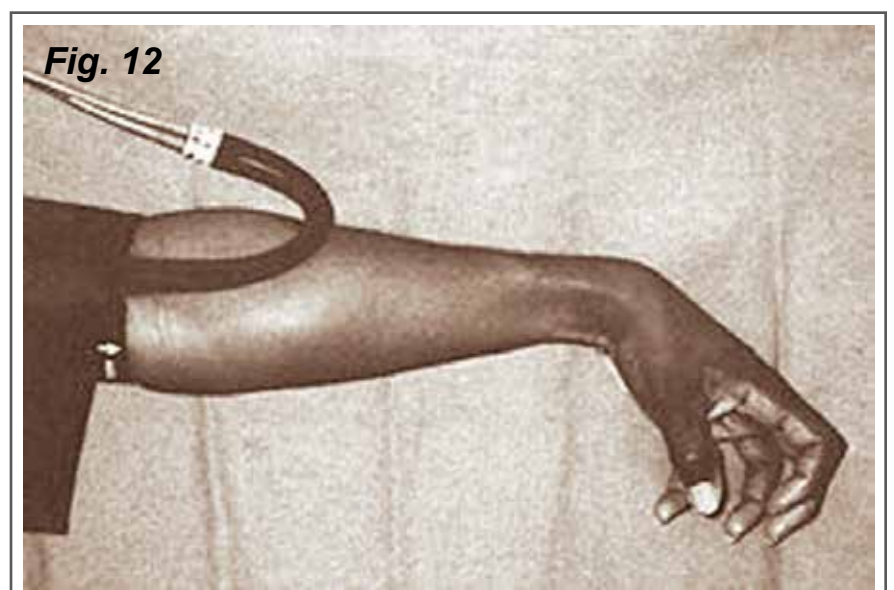
1.1- Aspectos Clínicos e Laboratoriais

Os sinais e sintomas clínicos do hipoparatiroidismo primário são decorrentes da hipocalcemia grave. Para que ocorram os sintomas, é o cálcio ionizado que deve se encontrar em níveis baixos, já que este é o cálcio de importância fisiológica. **O aumento da excitabilidade neuromuscular caracteriza as principais manifestações da síndrome.** Os sintomas leves são representados por parestesias nas extremidades e região perioral. Nos casos mais graves, o paciente apresenta câibras musculares, espasmo carpopedal (contraturas mantidas das mãos e dos pés), estridor laríngeo (contratura dos músculos da glote) e convulsões generalizadas (geralmente do tipo grande mal), culminando no estado de coma. Como uma crise convulsiva pode ser a primeira manifestação do hipoparatiroidismo, sempre se deve suspeitar dessa causa diante de convulsões inexplicadas. Hipocalcemia crônica pode levar ao surgimento de disfunção extrapiramidal, caracterizada por parkinsonismo, coreia, disartria etc., e cerebelar, manifestando-se com instabilidade da marcha e instabilidade postural, entre outras. Podem ainda ser observadas alterações cutâneas, dentárias, oculares e alopecia. Sintomas extrapiramidais geralmente se apresentam em associação a calcificações dos núcleos da base (ver adiante), as quais são mais comuns nos casos de hipoparatiroidismo idiopático e autoimune. As alterações dentárias variam dependendo da idade em que se manifesta a hipocalcemia: nas crianças pode causar hipoplasia do esmalte dentário, defeitos da dentina, retardo na erupção

dentária, aumento do número de cáries e encurtamento das raízes. O hipoparatiroidismo pode causar aumento da densidade mineral óssea da coluna lombar, podendo ser confundida com espondilite anquilosante. O papiledema pode aparecer como reflexo de hipertensão intracraniana e edema cerebral. Achado no ECG: intervalo QT longo.

A contratura muscular mantida ou prolongada ganha o nome de **tetania** – manifestação característica dos estados hipocalcêmicos. Alguns pacientes não fazem tetania espontânea, mas apresentam tetania latente, isto é, revelada apenas por algumas manobras: (1) **sinal de Trousseau** (**FIGURA 12**) – espasmo cárpico (adução do polegar + flexão das metacarpofalangeanas e extensão das interfalangeanas) após insuflação do manguito no antebraço 20 mmHg acima da PA sistólica durante três minutos (essa manifestação se inicia com a adução do polegar, seguida da flexão das articulações metacarpofalangeanas, extensão das interfalangeanas e flexão do punho, produzindo uma postura conhecida como “mão do parteiro”); e (2) **sinal de Chvostek** – contração do lábio superior e músculos faciais ipsilaterais após percussão do nervo facial abaixo do arco zigomático. É importante mencionar que alguns indivíduos normais (cerca de 10%) podem apresentar Chvostek positivo. Assim, antes de uma cirurgia que possa cursar com hipocalcemia (ex. tireoidectomia total), é importante que se pesquise a presença desse sinal que, caso presente, não deve ser utilizado como indicador clínico de hipocalcemia no pós-operatório. Ambos os sinais podem ser mascarados pelo uso da hidantoína.

Devemos lembrar que muitos pacientes com hipoparatiroidismo são assintomáticos, apresentando sinais e sintomas da hipocalcemia apenas quando mais cálcio plasmático é necessário, como nos casos de gestação, lactação, ciclo menstrual, estados de alcalose, ou durante o uso de drogas que reduzam a calcemia como os bisfosfonados.



A tetania também pode ser precipitada pela alcalose respiratória (hiperventilação) ou metabólica (infusão de bicarbonato de sódio), já que o pH mais alcalino reduz a fração do cálcio ionizado – o mecanismo é o aumento da afinidade da albumina pelo cálcio. A acidose tem efeito inverso – aumenta a fração de cálcio ionizado, protegendo o paciente hipocalcêmico da tetania. Assim, o diagnóstico diferencial da tetania deve ser feito com

hipomagnesemia, alcalose metabólica ou alcalose respiratória secundária à hiperventilação, sendo essa última a causa mais comum de tetania. Já foi relatada a ocorrência de tetania em indivíduos que usaram inibidores da bomba de prótons ou nifedipina. Os pacientes com hipocalcemia crônica podem desenvolver distúrbios neuropsiquiátricos, como irritabilidade, depressão e até mesmo psicose (parecidos com os sintomas do hiperparatireoidismo e hipercalcemia). A presença de calcificações nos núcleos da base cerebrais pode levar a sintomas extrapiramidais, como as distonias. Não se conhece o mecanismo dessa calcificação, mas acredita-se que seja pelo aumento do fosfato sérico, já que o cálcio encontra-se baixo. As unhas podem se tornar quebradiças e distróficas. A formação de catarata bilateral é outra complicação inexplicada da hipocalcemia crônica. Nas crianças, pode ocorrer hipoplasia do esmalte dentário e atraso na erupção dos dentes permanentes.

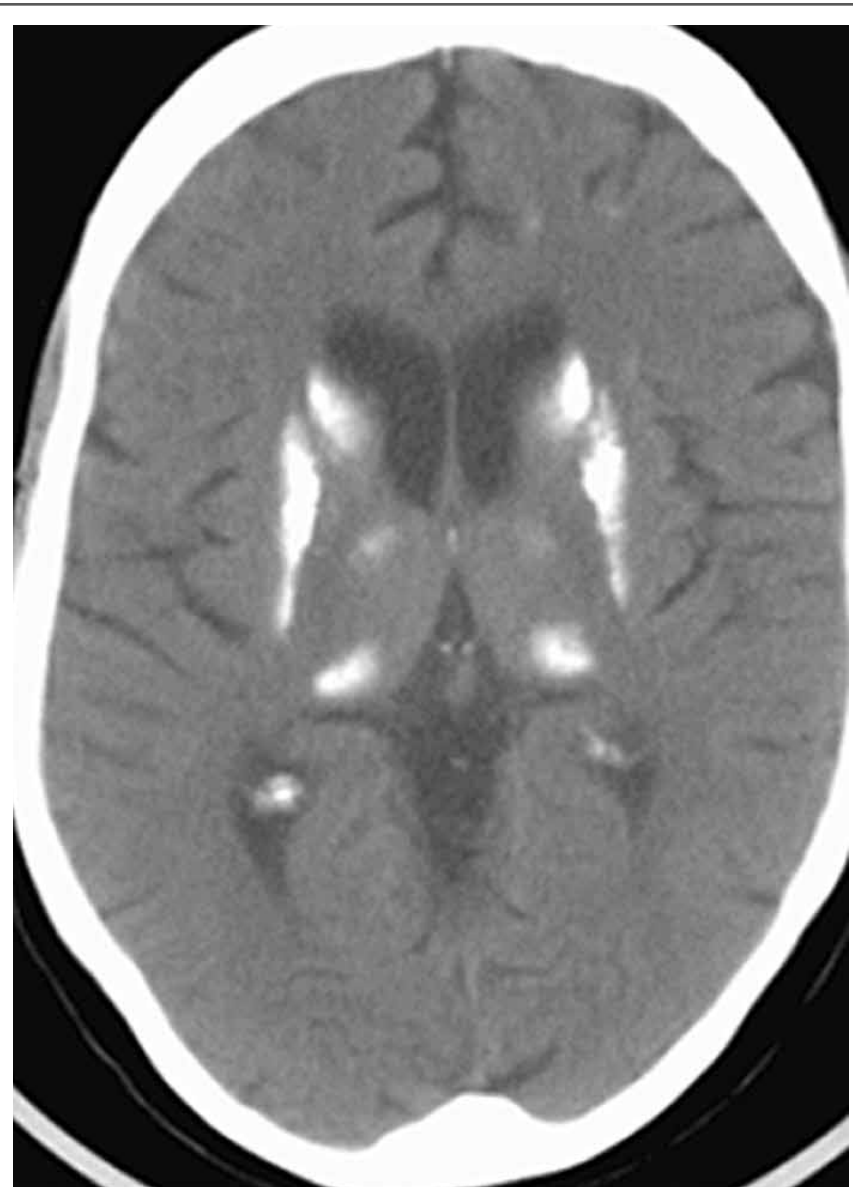


Fig. 13: TC de crânio de um indivíduo com hipoparatiroidismo crônico, demonstrando calcificações nos núcleos da base.

Alterações Laboratoriais: O laboratório próprio do hipoparatiroidismo primário vai mostrar hipocalcemia + hiperfosfatemia. O aumento dos níveis de fosfato sérico é justificado pela perda do efeito fosfatúrico do PTH.

Hipoparatiroidismo – Laboratório

- 1- **Hipocalcemia:**
(Ca total < 8,5 mg/dl, Ca ionizado < 4,5 mg/dl).
- 2- **Hiperfosfatemia** (P > 4,5 mg/dl).

Como já assinalado, é o cálcio ionizado que representa o papel fisiológico do cálcio. Quando só temos o valor do cálcio total, podemos utilizar o artifício do “cálcio corrigido”. Como, a cada 1 g/dl de queda da albuminemia, o cálcio total cai 0,8 mg/dl, podemos corrigir o cálcio fazendo o caminho inverso: para cada **1 g/dl** de queda da albuminemia abaixo de 4 g/dl (valor normal), adicionamos **0,8 mg/dl** na calcemia. Por exemplo, um cálcio de 7,0 mg/dl com uma albumina de 2 g/dl. Qual seria o “cálcio corrigido”? Se a albumina caiu 2 pontos, devemos acrescentar ao cálcio $0,8 \times 2$, ou seja, 1,6 pontos. O cálcio corrigido será $7 + 1,6 = 8,6$ mg/dl – neste caso, na faixa normal.

Cálcio sérico corrigido = cálcio sérico encontrado + $0,8 (4 - \text{albumina sérica encontrada})$.

1.2- Diagnóstico

A presença de hipocalcemia e hiperfosfatemia, com níveis baixos ou indetectáveis de PTH (< 10 pg/ml), confirma o diagnóstico de hipoparatiroidismo primário. O PTH pode se encontrar no limite superior da normalidade ou elevado nos casos em que há resistência à sua ação. Podem-se encontrar anticorpos contra o receptor sensor de cálcio nos casos de etiologia autoimune.

1.3- Tratamento

O tratamento do hipoparatiroidismo baseia-se na reposição de **cálcio** e de **vitamina D**. Seria muito cara e pouco prática a reposição de PTH, já que se trata de um hormônio peptídico. A dose inicial de cálcio deve ser **1 a 1,5 g de cálcio elementar**. O carbonato de cálcio é o mais utilizado, pois é mais barato e apresenta 40% de cálcio elementar. Para se conseguir 1 g de cálcio elementar, são necessários 2,5 g de carbonato de cálcio/dia, que deve ser administrado preferencialmente durante ou após a refeição. Sua absorção é diminuída em pacientes com acloridria ou em uso de inibidores de bomba de prótons. Estes pacientes podem se beneficiar da reposição do citrato de cálcio.

Síndrome da Hipocalcemia

SNC – irritabilidade, depressão, psicose, edema cerebral, hipertensão intracraniana (papiledema):
crônica: calcificação dos gânglios da base cerebrais – síndrome extrapiramidal e cerebelar;
casos graves: convulsões tonicoclônicas generalizadas, coma.

Neuromuscular – parestesias nas mãos e pés, parestesias periorais, mialgias (pode causar dor torácica), fraqueza muscular.

Tetania: espasmos musculares carpopedais (“mão do parteiro”), estridor laríngeo, câibras.

Olhos – *crônica:* catarata bilateral.

Pele e fâneros – unhas quebradiças, alopecia, pele seca.

Coração – ECG com intervalo QT longo, alterações sugestivas de IAM, arritmias, insuficiência cardíaca.

Dentárias – hipoplasia do esmalte, defeitos da dentina, retardo da erupção dentária, cáries, encurtamento das raízes, perda dentária.

A reposição de vitamina D pode ser feita com: a própria vitamina D (D3 ou colecalciferol, que é a vitamina endógena, e a D2 ou ergocalciferol, que é produzida sinteticamente para enriquecer alimentos) ou com seus análogos (calcitriol, diidrotaquisterol e alfacalcidiol). A dose de vitamina D (D2 ou D3) deve se situar entre **40.000-120.000 U/dia** – uma dose muito superior à dose fisiológica de 200-400 U/dia. O motivo da necessidade de altas doses é o prejuízo na conversão de 25 (OH) vitamina D em 1,25 (OH)² vitamina D, já que não há PTH para estimular a 1- α -hidroxilase. O calcitriol ou 1,25 (OH)² vitamina D devem ser utilizados na dose 0,5-2 microg/dia (**Rocaltrol®**). O calcitriol é a droga de escolha por apresentar maior rapidez de ação e menor risco de intoxicação (menor meia-vida); seu principal inconveniente é o custo elevado. O diidrotaquisterol (DHT) é um análogo que requer apenas a 25-hidroxilação no fígado, possuindo efeito nos pacientes com insuficiência renal. O alfacalcidiol é semelhante ao DHT, mas com a vantagem de não requerer a 25-hidroxilação hepática.

Qual é o cuidado que se tem que ter com a reposição nesses doentes? Como não há PTH, a reabsorção de cálcio está prejudicada. Ao normalizar os níveis séricos de cálcio, o paciente terá calciúria, com o risco de nefrolitíase. Por isso, recomenda-se a reposição de cálcio e vitamina D, mantendo-se a calcemia em níveis levemente baixos ou no limite inferior da normalidade. A calciúria normal é aquela que não excede 4 mg/kg/dia. Os diuréticos tiazídicos podem ser úteis para reduzir ou prevenir essa hipercalciúria.

O PTH humano recombinante (teriparitide), que já é utilizado no tratamento da osteoporose, vem apresentando resultados promissores no tratamento do hipoparatiroidismo.

A **hipocalcemia grave sintomática** (tetania, convulsões) deve ser tratada em caráter de urgência, por ser potencialmente fatal. A reposição venosa de cálcio está indicada. Inicia-se com **gluconato de cálcio** 1-2 g (1-2 ampolas a 10%) IV em 10-20 minutos. O cálcio não pode ser infundido de forma rápida, devido ao risco de parada cardíaca em sístole. A partir de então, deve-se manter uma infusão contínua com uma solução contendo 6 g (60 ml) de gluconato de cálcio em 500 ml de soro glicosado 5%, correndo-se a 0,5-2 ml/kg/h. Após 6h, a maioria dos pacientes já estabilizou a calcemia neste período, e a infusão pode ser ajustada de acordo com os níveis de cálcio sérico, que deverão ser obtidos com frequência. A hipomagnesemia deve ser tratada agressivamente, pois pode prejudicar a secreção e ação periférica do PTH, piorando a hipocalcemia – ver adiante.

2. Hipoparatiroidismo Funcional – Hipomagnesemia

A hipomagnesemia grave (mg < 1,0 mg/dl) pode por si só causar hipocalcemia. A depleção do magnésio celular prejudica a função das células da paratireoide, reduzindo a sua capacidade de produzir e secretar PTH – um estado de hipoparatiroidismo funcional transitório.

Além disso, a responsividade das células-alvo ao PTH também está reduzida pela depleção de magnésio. Como veremos adiante, a causa mais comum de hipomagnesemia é o alcoolismo associado à má nutrição, seguida pelo uso de diuréticos de alça e pelas diarreias crônicas. O quadro laboratorial, além da hipomagnesemia, é caracterizado por hipocalcemia e hipocalcemia. Os níveis séricos de fosfato, ao contrário do hipoparatiroidismo primário, encontram-se normais ou baixos. O tratamento é a reposição de magnésio – ver adiante.

3. Pseudo-Hipoparatiroidismo

O termo Pseudo-Hipoparatiroidismo (PHP) refere-se a um conjunto de desordens hereditárias (autossômicas dominantes) caracterizadas por uma alta resistência periférica à ação do PTH. Como resultado da ação hormonal prejudicada, desenvolve-se uma síndrome clinicolaboratorial muito semelhante ao hipoparatiroidismo verdadeiro: hipocalcemia + hiperfosfatemia. Como resposta à resistência periférica, as glândulas paratireoides se hipertrofiam e produzem mais PTH cujos níveis séricos encontram-se elevados (> 65 pg/ml).

Existem três tipos de pseudo-hipoparatiroidismo, separados de acordo com o mecanismo de resistência hormonal e com a presença ou ausência da chamada **osteodistrofia hereditária de Albright**. Esta síndrome é caracterizada por baixa estatura, obesidade, face redonda, pescoço curto e fundamentalmente o encurtamento dos metacarpos e/ou metatarsos (geralmente do 4º e 5º dedos) e calcificações subcutâneas. No exame físico, percebemos os dedos mais curtos que os outros (braquidactilia) – **FIGURA 14**. O fenótipo descrito pode ser herdado separadamente, sem resistência ao PTH nem hipocalcemia, usando-se então a terminologia *pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo*, também associado a mutações na proteína G α .

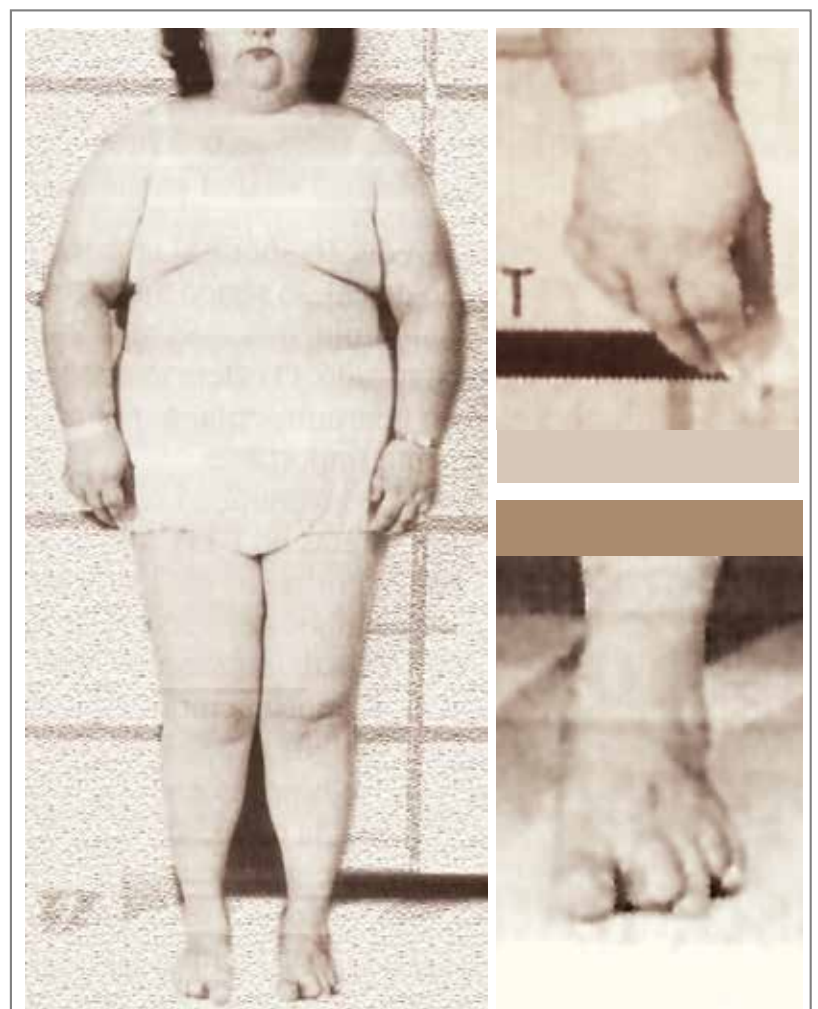


Fig. 14: Osteodistrofia hereditária de Albright. Caracterizada por baixa estatura, obesidade, face redonda, pescoço curto e fundamentalmente a braquidactilia – encurtamento de alguns dedos (no caso o 4º e 5º dedos da mão e do pé). Observe a braquidactilia em destaque nos dois quadros.

Vamos então classificá-las... O *PHP tipo I* é caracterizado pela incapacidade do PTH promover uma resposta de aumento do AMPc celular e urinário – ou seja, o distúrbio de resistência é antes da formação do AMPc. O *PHP tipo II* (muito mais raro) mantém a capacidade do PTH em aumentar o AMPc, mas ainda existe resistência ao seu efeito, mostrando que ela se encontra depois da formação do AMPc. O PHP tipo I é mais importante e é subclassificado em *PHP tipo Ia*, *PHP tipo Ib* e *tipo Ic*, além do *PHP tipo II* (esses dois últimos foram descritos recentemente).

O **PHP tipo Ia** é definido pela presença da osteodistrofia hereditária de Albright (descrita acima) e pela deficiência da proteína Gs (proteína que acopla a ativação do receptor de membrana do PTH com a ativação da adenil-ciclase, enzima formadora de AMPc). Como a proteína Gs também é necessária para a ação de outros hormônios peptídicos, como o TSH e o LH/FSH, esses pacientes podem apresentar também deficiência de outros hormônios como gonadotrofinas, TSH, GH e prolactina. É herdado de forma autossômica dominante. Pode estar associado com a psoríase.

O **PHP tipo Ib** é definido pela ausência da síndrome de Albright e pelos níveis normais de Gs – o mecanismo da resistência hormonal não é bem conhecido. Estes pacientes podem ter osteíte fibrosa cística, sugerindo uma resistência apenas renal ao PTH. O PHP tipo Ib tem origem familiar.

No **PHP tipo Ic** as manifestações clínicas são semelhantes ao tipo Ia, mas não há mutações na proteína Gs α . Os portadores de PHP tipo II diferem do tipo Ib por apresentarem resposta normal do AMPc urinário ao PTH.

- Drogas: foscarnet, ácido fusídico, calcitonina, bisfosfonados, intoxicação por fluoreto e por etilenoglicol etc.
- Cirurgias.
- Quimioterapia (secundária à hipomagnesemia ou por inibição direta da secreção do PTH).

Entre os quimioterápicos causadores de hipocalcemia, a cisplatina (que pode causar hipomagnesemia) provavelmente é a mais comum, embora a associação 5-FU + leucovorin também possa causar hipocalcemia pela redução da produção de calcitriol.

1. Deficiência de Vitamina D

É uma causa considerada comum de hipocalcemia. Como vimos resumidamente, a vitamina D (ou colecalciferol) é uma substância fundamental na homeostase do cálcio e fósforo, e para o metabolismo ósseo. Uma parte da nossa vitamina D vem dos alimentos – vitamina D2 (leite e cereal enriquecido, gema de ovo, óleo de peixe), sendo absorvida no íleo terminal com auxílio dos sais biliares, por ser uma vitamina lipossolúvel. Os consensos recomendam uma ingestão de 200 U/dia para os adultos < 50 anos, de 400 U/dia para aqueles entre 50-70 anos e de 600 U/dia para os idosos > 70 anos. A outra parte vem da síntese cutânea – vitamina D3, a partir do 7-desidrocolesterol e por ação dos raios ultravioleta do sol. Os idosos, os negros e os indivíduos que moram em países de clima temperado são mais propensos à deficiência de vitamina D, devido à redução da síntese cutânea. Recomenda-se uma exposição solar (por volta das 9h) de pelo menos dez minutos diários para todo indivíduo idoso.

As vitaminas D2 ou D3 possuem exatamente o mesmo metabolismo: são inicialmente hidroxiladas no fígado em calcifediol ou **25 (OH) vitamina D**, sendo, em seguida, hidroxiladas no rim em calcitriol ou **1,25 (OH)₂ vitamina D**. A síntese do calcitriol depende de uma enzima presente nas células tubulares do néfron proximal – a *1- α -hidroxilase* (regulada pelo PTH e pelos níveis séricos de fósforo). Esta última é considerada a forma ativa da vitamina. O calcitriol, na verdade, funciona como um hormônio, utilizado na regulação do equilíbrio cálcio-fósforo e no metabolismo do osso. Os principais alvos do calcitriol são as células epiteliais da mucosa intestinal e os osteoblastos do osso. Este hormônio aumenta a absorção intestinal de cálcio e fósforo, mantendo as concentrações séricas desses elementos na faixa ideal para garantir uma boa mineralização óssea. No osso, o calcitriol possui uma ação ainda não bem explicada – tem efeito permissivo na reabsorção óssea estimulada pelo PTH e ao mesmo tempo regula a função dos osteoblastos. O calcitriol ainda tem efeito no musculoesquelético, sendo importante para uma boa função muscular.

A deficiência de vitamina D pode ocorrer por má nutrição associada a uma menor exposição solar. As síndromes disabsortivas que cursam com esteatorreia são importantes causas, já que

OUTRAS CAUSAS DE HIPOCALCEMIA

Causas de Hipocalcemia Crônica

- Hipoparatiroidismo primário.
- Pseudo-hipoparatiroidismo.
- Deficiência de vitamina D (raquitismo, osteomalácia).
- Raquitismo vitamina D-dependente (pseudo-deficiência ou hiper-resistência).
- Insuficiência renal crônica (síndrome urêmica).
- Diarreia crônica/má absorção intestinal.
- Hipomagnesemia.
- Metástases osteoblásticas (ex.: mama e próstata).

Causas de Hipocalcemia Aguda

- Pós-operatório imediato de tireoidectomia/paratiroidectomia.
- Paratiroidectomia em paciente com osteíte fibrosa cística (“fome óssea”).
- Hipomagnesemia.
- Hiperfosfatemia aguda grave (rabdomiólise, insuficiência renal aguda).
- Hemotransfusão maciça (citrato).
- Pancreatite aguda.
- Sepses.
- Queimaduras extensas.

prejudicam a absorção de todas as vitaminas lipossolúveis, ocorre também quando há deficiência de hidroxilação hepática (ex.: doenças hepáticas e uso de isoniazida), aumento do metabolismo hepático (ex.: uso de anticonvulsivantes, rifampicina) e resistência dos tecidos periféricos à ação da vitamina D (mutação nos receptores da vitamina D, uso de fenitoína). Níveis baixos de vitamina D também podem ser encontrados em pacientes usando cetocozazol ou com osteomalácia oncogênica. As consequências são: **hipocalcemia + hipofosfatemia + doença óssea + miopatia**. A hipocalcemia inicial estimula a secreção de PTH, que, portanto, encontra-se em níveis elevados, muitas vezes retornando a calcemia para níveis normais ou no limite inferior da normalidade. O aumento do PTH contribui ainda mais para a hipofosfatemia, pelo seu efeito fosfatúrico. A vitamina D possui ainda um efeito de suprimir a secreção do PTH – o que parece ser feito de forma predominante pela 25 (OH) vitamina D.

A deficiência de vitamina D é mais comum como causa de hipocalcemia do que distúrbios da secreção e da ação do PTH.

QUADRO DE CONCEITOS II

Como você já observou, nos distúrbios primários do PTH, o cálcio varia de forma inversa ao fosfato, enquanto nos distúrbios primários da vitamina D, o cálcio varia juntamente com o fosfato. Confira...

- Hiperparatireoidismo primário: ↑ Ca ↓ P
- Hipoparatireoidismo primário: ↓ Ca ↑ P
- Intoxicação pela vitamina D: ↑ Ca ↑ P
- Deficiência de vitamina D: ↓ Ca ↓ P

A osteopatia relacionada à deficiência de vitamina D é chamada de **raquitismo**, quando ocorre na criança, e de **osteomalácia**, quando no adulto. O distúrbio ósseo é caracterizado por uma deficiência exclusiva da mineralização óssea, sem prejudicar a síntese do osteoide (matriz óssea). Na biópsia da crista ilíaca, observamos um aumento importante da espessura da linha osteoide não mineralizada – **FIGURA 15** – e uma redução da cinética óssea, observada no teste da tetraciclina (a tetraciclina é incorporada nos ossos e pode ser observada com técnicas especiais de microscopia).

No raquitismo, aparecem deformidades ósseas clássicas, desde os seis meses de idade: abaulamento do osso frontal, sulco de Harrison (colapso lateral das paredes torácicas), rosário raquítico (abaulamentos na região anterior dos arcos costais), arqueamento do fêmur e da tíbia – **FIGURA 16**, com abaulamento das epífises. As crianças com raquitismo apresentam importante *deficit* de crescimento. Na osteomalácia, temos uma osteopenia difusa, vértebras colapsadas bicôncavas – **FIGURA 17**, “coxa profunda” – **FIGURA 18**, e a pseudofratura ou zona de Looser – linhas de osteopenia perpendiculares à diáfise de um osso longo ou pélvico, acompanhando o trajeto de artérias – **FIGURA 19**.

A **fraqueza muscular proximal** é uma manifestação comum e, frequentemente, debilitante do raquitismo e da osteomalácia.

O diagnóstico da deficiência de vitamina D é confirmado pelos baixos níveis séricos de 25 (OH) vitamina D (normal = 10-80 ng/ml). Podemos dizer: os níveis de 25 (OH) vitamina D são um reflexo preciso do fornecimento de vitamina D!

2. Raquitismo Vitamina D-Dependente

Esta nomenclatura é utilizada para dois tipos de raquitismo hereditário (autossômicos recessivos) em que, apesar de um bom fornecimento de vitamina D, o seu efeito está prejudicado. No **tipo I** (ou pseudodeficiência) existe um defeito hereditário na enzima 1- α -hidroxilase,

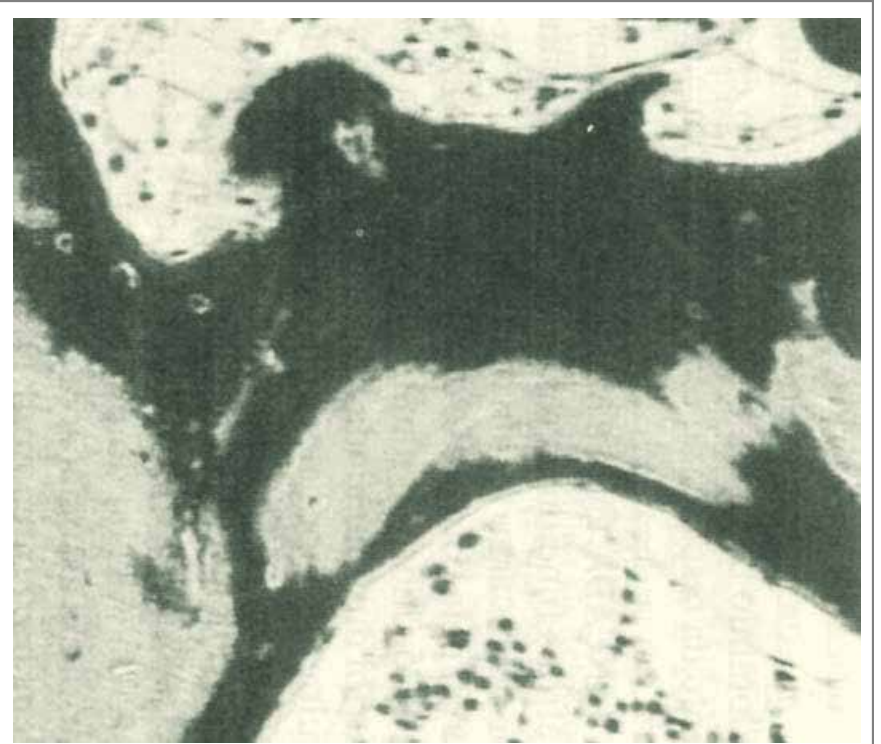


Fig. 15: Osteomalácia. Observe nesta biópsia de crista ilíaca a enorme espessura da camada osteoide não mineralizada (zona mais escura) e a paucidade de osso mineralizado (zona mais clara do osso).



Fig. 16: Raquitismo. Observe a baixa estatura desta criança e o arqueamento dos membros inferiores.

Fig. 17: Vértebras bicôncavas e osteopênicas.

Fig. 18: “Coxa profunda” – acentuação e alargamento acetabular devido à “fraqueza” óssea.

Fig. 19: Pseudofratura ou zona de Looser – observe uma linha hipertransparente no colo femoral, local por onde passa uma artéria.

Fig. 20: Raquitismo. Observe o arqueamento dos membros inferiores.

reduzindo a produção renal de calcitriol ou 1,25 (OH)₂ vitamina D. No **tipo II** (ou resistência), o defeito genético é no receptor do calcitriol nas células-alvo. O quadro é idêntico ao do raquitismo/osteomalácia, mas com níveis elevados de 25 (OH) vitamina D.

3. Insuficiência Renal (Síndrome Urêmica)

Recapitulando, o que acontece na uremia? A retenção renal de fosfato e a redução da produção de calcitriol ou 1,25 (OH)₂ vitamina D são os eventos iniciais. O aumento inicial de fosfato contribui para a redução do calcitriol renal, pois o fosfato inibe a 1- α -hidroxilase. Com menos calcitriol, menos cálcio é absorvido pelo intestino e, portanto, a calcemia começa a cair. A secreção de PTH é então estimulada por dois fatores: (1) hipocalcemia; (2) baixos níveis de calcitriol. O resultado é o hiperparatireoidismo secundário que, inicialmente, é capaz de retornar os níveis séricos de cálcio e fosfato ao normal, mas nos estágios mais avançados, a hipocalcemia e a hiperfosfatemia se manifestam. Uma revisão mais detalhada deste tema está no volume 5 de Nefrologia.

4. Outras

Todo paciente que for encontrado com hipocalcemia deve ter os níveis séricos de albumina dosados, para afastar a pseudo-hipocalcemia. Na maioria das vezes, apenas os níveis do cálcio total estão reduzidos pela hipoalbuminemia, mas o cálcio ionizado está normal. Por isso, devemos utilizar o cálcio total corrigido ou o cálcio ionizado – ver anteriormente. Um estudo mostrou que até 50% dos pacientes internados na UTI têm cálcio total baixo, mas apenas 10% têm cálcio ionizado baixo.

Causas comuns de hipocalcemia real são as diarreias disabsortivas (má absorção de cálcio e vitamina D), a hipomagnesemia, a hemotransfusão maciça, a pancreatite aguda e a sepse. Na hemotransfusão maciça, o “vilão” neste caso é o anticoagulante citrato – ele age quelando o cálcio e, portanto, pode levar a uma hipocalcemia aguda grave. No entanto, como o citrato é rapidamente metabolizado no fígado e nos rins, isso não é muito comum, exceto nos pacientes com insuficiência hepática ou renal. O uso de bisfosfonados pode se associar à ocorrência de hipocalcemia, mas comumente na vigência de hipoparatiroidismo, deficiência de vitamina D, ou uso concomitante com aminoglicosídeos ou interferon-alfa.

Observação curiosa é que, durante a gestação, a necessidade de calcitriol pode duplicar ou triplicar até o final da gestação. Devemos ter como objetivo manter a calcemia no limite inferior da normalidade. Se após o parto a paciente amamentar, podemos reduzir a dose de calcitriol pela metade, já que a produção desse hormônio é possivelmente estimulada pela prolactina (pelo estímulo da 1- α -hidroxilase). Em mulheres que não amamentam, deve-se retornar à dose pré-gestacional.

DISTÚRBIOS DO FOSFATO E DO MAGNÉSIO

1. Distúrbios do Fosfato

Para finalizar este capítulo, faremos uma pequena revisão dos distúrbios do fosfato e do magnésio, incluindo as principais etiologias, as manifestações clínicas e o tratamento.

1.1- Hipofosfatemia

Definida como $P < 2,5$ mg/dl, a hipofosfatemia pode ser causada por três mecanismos: (1) redistribuição interna; (2) redução da absorção intestinal; (3) perda renal. A redistribuição interna é um mecanismo comum de hipofosfatemia.

O fosfato é consumido pela glicólise celular – sempre que esta reação bioquímica for estimulada, o fosfato sérico poderá ser prontamente consumido, principalmente quando há depleção corporal de fosfato. A administração de *insulina* para o tratamento da cetoacidose diabética ou da síndrome hiperosmolar diabética não cetótica é uma importante causa de hipofosfatemia. O organismo está depletado de fosfato pela poliúria osmótica e a insulina estimula a glicólise e, portanto, o consumo de fosfato. A *realimentação* de um paciente desnutrido, quando feita sem reposição de sais de fosfato, aumenta a insulina e desencadeia hipofosfatemia. A **alcalose respiratória** é uma das causas mais comuns e importantes de hipofosfatemia grave. O aumento do pH intracelular estimula uma enzima chave da glicólise – a fosfofrutoquinase – aumentando o consumo de fosfato. A alcalose metabólica não tem este efeito, pois afeta menos o pH intracelular em relação ao distúrbio respiratório.

A ingestão prolongada de uma quantidade muito pequena de fosfato (< 100 mg/dia), as síndromes disabsortivas com esteatorreia e o uso crônico de quelantes de fosfato (antiácidos à base de magnésio ou alumínio, usados na doença péptica, e o carbonato de cálcio, usado na osteodistrofia renal) são exemplos importantes de causas de depleção de fosfato pela redução da absorção intestinal. O hiperparatireoidismo primário e o hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D são causas importantes de hipofosfatemia por perda urinária de fosfato. A síndrome de Fanconi (disfunção tubular proximal) manifesta-se com uma deficiência na reabsorção tubular de glicose (glicosúria), aminoácidos (aminoacidúria), bicarbonato (bicarbonatúria) e fosfato (fosfatúria). Estes pacientes também apresentam uma queda na produção de calcitriol, e o resultado pode ser o raquitismo/osteomalácia. Existe um grupo raro de doenças hereditárias – os raquitismos hipofosfatêmicos. O mais importante é um distúrbio com herança ligada ao X, marcado pela presença de uma proteína excretora de fosfato, chamada fosfatonina. Esta proteína pode ser secretada por tumores mesenquimais do tipo hemangiopericitoma, que leva a uma síndrome chamada osteomalácia oncogênica.

De forma resumida, podemos classificar os distúrbios adquiridos relacionados à hipofosfatemia em: 1) redução da reabsorção renal (ex.: síndrome de Fanconi e outras tubulopatias); 2) oncogênica (causada por tumores produtores de fosfatônias); 3) redução da absorção intestinal de fosfato (como nos casos de síndromes de má absorção, derivações digestivas) e 4) medicamentosa (ex.: antiácidos contendo hidróxido de alumínio). Entre as causas genéticas de hipofosfatemia, podemos citar: raquitismo hipofosfático ligado ao X, hipofosfatemia autossômica dominante, hipofosfatemia com hipercaleiúria.

A hipofosfatemia grave, definida como $P < 1,0$ mg/dl, pode ter diversas consequências deletérias. **Agudamente, o paciente pode evoluir com sinais de encefalopatia metabólica (confusão mental, convulsões, coma), fraqueza muscular generalizada (incluindo os músculos respiratórios), disfunção miocárdica, rabdomiólise (grandes aumentos da CPK), hipóxia tecidual (pela depleção do 2,3 DPG eritrocitário), acidose metabólica, hemólise e comprometimento da função leucocitária.** Vale ressaltar que a rabdomiólise, por levar a uma liberação aguda de fosfato no sangue, pode ocultar o verdadeiro grau de hipofosfatemia. Cronicamente, as consequências da hipofosfatemia moderada a grave são o raquitismo/osteomalácia e a fraqueza muscular proximal.

O tratamento da hipofosfatemia deve ser instituído o quanto antes nos casos graves. A infusão venosa de fosfato deve ser feita de forma muito cuidadosa, para evitar a hipocalcemia aguda sintomática e a precipitação de fosfato de cálcio nos tecidos. Utiliza-se o **fosfato ácido de potássio**, com uma diluição mínima de 0,5 g em 500 ml de soro. A dose preconizada é 2 g em 24h. Quando possível, dá-se preferência para a reposição oral. Nos pacientes gravemente espoliados, recomenda-se 3 g/dia de fosfato nos primeiros três dias.

1.2- Hiperfosfatemia

Definida como $P > 4,5$ mg/dl, a hiperfosfatemia ocorre por dois mecanismos: (1) liberação celular; (2) retenção renal.

No primeiro caso, os principais exemplos são a rabdomiólise, trauma muscular extenso, terapia citotóxica para tumores agressivos, hipotermia grave. A retenção renal de fosfato ocorre na insuficiência renal aguda ou crônica, no hipoparatiroidismo, no pseudo-hipoparatiroidismo e em pequeno grau, no hipotireoidismo. A intoxicação pela vitamina D leva à hiperfosfatemia pelo aumento da absorção intestinal, mas também pelo hipoparatiroidismo decorrente da hipercalemia. Não podemos esquecer que o sangue hemolisado durante a coleta contém altos níveis de potássio e fosfato – pseudo-hiperfosfatemia. Uma coleta cuidadosa irá revelar níveis séricos normais de fosfato. A principal consequência da hiperfosfatemia aguda grave é a hipocalcemia sintomática, que pode se manifestar com tetania e convulsões. O fosfato rapidamente se liga ao cálcio sérico,

formando complexos que se precipitam nos tecidos moles. O tratamento da hiperfosfatemia grave é feito com soro fisiológico ou com hemodiálise quando associada à insuficiência renal. O uso de hidróxido de alumínio VO para quelar o fosfato da dieta também é uma estratégia útil e pode ser usada a curto prazo.

2. Distúrbios do Magnésio

2.1- Hipomagnesemia

Definida como $mg < 1,5$ mg/dl, tem como principais mecanismos: (1) redução da absorção intestinal; (2) perda renal. A hipomagnesemia é um distúrbio eletrolítico prevalente nas enfermarias, ocorrendo em cerca de **12%** dos pacientes. Na UTI, este percentual pode atingir os 50%. A depleção de magnésio está muito associada à depleção de potássio, já que as etiologias são semelhantes, e pelo fato da hipomagnesemia ter um efeito calurético (aumenta a excreção renal de potássio). As síndromes diarreicas disabsorptivas, especialmente aquelas que cursam com esteatorreia, são causas importantes de hipomagnesemia. O uso de diuréticos tiazídicos ou de diuréticos de alça (furosemida) pode levar à perda renal de magnésio e potássio, assim como o efeito de algumas drogas nefrotóxicas, como os aminoglicosídeos e a anfotericina B. O alcoolismo causa hipomagnesemia por dois motivos básicos: ingestão baixa e aumento da excreção renal de magnésio por efeito direto do etanol. A síndrome da “fome óssea” do pós-operatório de paratireoidectomia pode levar ao consumo ósseo de cálcio, fosfato e magnésio, promovendo uma queda nos níveis séricos destes três elementos.

Quais são as possíveis consequências da hipomagnesemia? Dois outros distúrbios eletrolíticos podem ser acentuados ou causados pela hipomagnesemia: (1) hipocalcemia; (2) hipocalcemia. A hipocalcemia é decorrente do efeito excretor renal de potássio da hipomagnesemia. A depleção de magnésio das células tubulares renais ativa os canais de potássio da membrana luminal, facilitando a secreção deste íon. Cerca de 40-60% dos pacientes hipomagnesêmicos também estão hipocalêmicos. A hipocalcemia pode ser refratária à reposição isolada de potássio. A hipocalcemia é decorrente da redução da secreção de PTH (hipoparatiroidismo funcional) e do aumento da resistência periférica ao PTH. Devido à frequente associação com esses distúrbios eletrolíticos, os sinais e sintomas do paciente podem ser multifatoriais (fraqueza, anorexia, vômitos, tetania, convulsões). A depleção de magnésio nas células cardíacas predispõe o indivíduo a arritmias atriais e ventriculares, principalmente quando associado à hipocalcemia. O ECG pode revelar aumento do PR.

Como tratar a hipomagnesemia? Quando grave, indica a reposição venosa na dose de 1-2 g de **sulfato de magnésio** (1-2 ampolas a 10%) em 15 minutos, seguido da infusão contínua de 6g/24h (6 ampolas a 10% em 24h), diluído no soro de hidratação. Para repor os estoques celulares depletados, a infusão deve ser mantida por 3-7 dias.

2.2- Hipermagnesemia

Definida como $\text{mg} > 2,5 \text{ mg/dl}$, pode ser causada por retenção renal, como nos casos de insuficiência renal aguda ou crônica, e pela administração excessiva de magnésio exógeno, geralmente para o tratamento da eclâmpsia ou da pré-eclâmpsia de alto risco. Existe uma ampola de sulfato de magnésio a 50% – não podemos nunca confundir e trocar esta ampola com aquela a 10%. A into-

xicação pelo magnésio começa a dar sinais e sintomas assim que a magnesemia torna-se maior que 4,5 mg/dl. Inicialmente o paciente desenvolve hiporreflexia tendinosa. O agravamento da hipermagnesemia pode levar à arreflexia, fraqueza muscular, bradipneia e até mesmo à parada respiratória e cardíaca. O tratamento da intoxicação por magnésio deve ser feito de imediato com gluconato de cálcio 1-2g IV, pois o cálcio funciona como “antídoto” do magnésio.

QUADRO DE RESUMO – PRINCIPAIS CONCEITOS

Qual é o cálcio importante para a fisiologia?	Cálcio ionizado.
Como o cálcio plasmático circula?	O cálcio plasmático circula: ligado à albumina (40-50%), livre/ionizado (50-60%) e ligado a outros ânions (5-10%).
A albumina influencia no cálcio total?	Sim. O cálcio total deve ser corrigido pelo nível de albumina: a cada 1 g/L de variação na albuminemia, temos uma alteração de 0,8 mg/dl na calcemia total.
Os níveis de cálcio sofrem influência do pH?	Sim. Em situações de pH alcalino a avidéz da albumina pelo cálcio aumenta, diminuindo assim os níveis da fração ionizada (livre), a responsável pelos efeitos do cálcio. Na acidose ocorre o efeito inverso.
Quais são os efeitos do PTH?	<ul style="list-style-type: none"> • Retira cálcio do osso. • Aumenta reabsorção renal de cálcio. • Aumenta a produção de calcitriol. • Inibe a reabsorção de fosfato. • Inibe a reabsorção de bicarbonato
Quais são os efeitos do calcitriol?	<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta a absorção intestinal de cálcio. • Aumenta a absorção intestinal de fósforo. • Efeito permissivo sobre o osso, junto com PTH – Inibe a produção de PTH.
Quais são os efeitos da calcitonina?	<ul style="list-style-type: none"> • Diminui a reabsorção óssea. • Diminui a reabsorção tubular de cálcio.
Quais são as principais causas de hipercalcemia?	Hiperparatireoidismo primário e neoplasias.
Quais são os achados laboratoriais do hiperpara primário?	Hipercalcemia + PTH elevado (ou no limite superior da normalidade) + hipofosfatemia + acidose metabólica.
Qual é a principal causa de hiperpara primário?	Adenoma de paratireoide.
Quais são as formas de NEM associadas ao hiperpara primário?	NEM1 (hiperpara + adenoma hipofisário + tumores endócrinos pâncreas) e NEM2A (hiperpara + feocromocitoma + CMT).
Qual é a função da cintilografia com sestamibi?	Localização pré-operatória do tecido hiperfuncionante.
Quais são as indicações de paratireoidectomia?	Nefrolitíase; doença óssea; e pacientes assintomáticos com pelo menos um dos seguintes: cálcio sérico $> 1 \text{ mg/dl}$ acima do limite superior da normalidade; clearance de creatinina $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$; densitometria óssea com T score $< -2,5$ na coluna lombar, quadril e/ou antebraço ou história prévia de fratura patológica; idade < 50 anos e pacientes cujo acompanhamento médico não seja possível ou desejado.
Quais são as medidas terapêuticas do tratamento da hipercalcemia?	Hidratação com SF 0,9% + furosemida + calcitonina + bifosfonados + corticoide (nas doenças granulomatosas e nos linfomas).
Quais são as principais causas de hipoparatireoidismo?	Pós-cirurgia (tireoidectomia), autoimune, hipomagnesemia.
Quais são os achados laboratoriais do hipopara?	Hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH baixo.
Qual é o tratamento do hipopara?	Cálcio + calcitriol ou vitamina D.
Quais são as consequências da hiperfosfatemia?	Hipocalcemia sintomática.
Quais são as consequências da hipomagnesemia?	Hipocalcemia e hipocalcemia.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 3. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
-



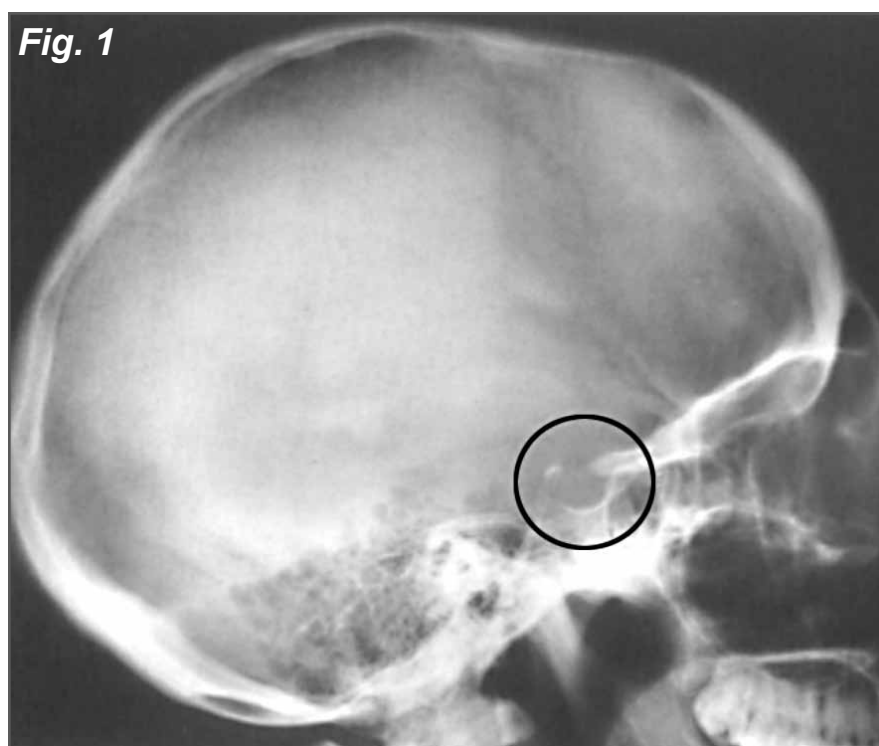
Cap. 3

DOENÇAS DA HIPÓFISE
E HIPOTÁLAMO

DOENÇAS DA HIPÓFISE E HIPOTÁLAMO

INTRODUÇÃO

O hipotálamo e a hipófise são os “maestros” da endocrinologia. Apesar de ser uma glândula tão pequena, localizada na sela túrcica (uma diminuta cavidade óssea na base do crânio – **FIGURA 1**), a hipófise secreta diversos hormônios que estimulam as glândulas endócrinas periféricas – tireoide, suprarrenal, gônadas. Estes hormônios são de fundamental importância na regulação e constituição dessas glândulas. O hipotálamo contém neurônios que regulam a função hipofisária. As doenças da hipófise e do hipotálamo podem levar a estados de hipofunção ou hiperfunção hormonal que serão revistos com detalhe neste capítulo.



A glândula hipófise (ou pituitária) está situada na base do crânio, dentro dos limites ósseos da sela túrcica. Mede aproximadamente 1 cm², pesa 0,5 g e é anatomicamente dividida nos lobos anterior ou **adeno-hipófise** e posterior ou **neuro-hipófise** – **FIGURA 2**. As relações anatômicas da hipófise são importantes para o entendimento dos sinais e sintomas decorrentes de lesões expansivas desta estrutura. A sela túrcica é recoberta por uma deflexão da dura-máter denominada *diafragma da sela*, protegendo a cavidade da sela contra a pressão do espaço subaracnoide. Observe na **FIGURA 2** que o quiasma óptico faz relação anterior com o hipotálamo, tornando esta estrutura particularmente suscetível a dano por lesão expansiva. Lateralmente à sela túrcica encontram-se os seios cavernosos, o sifão carotídeo e os pares cranianos III^o (oculomotor), IV^o (troclear), VI^o (abducente) e ramos oftálmico e maxilar do V^o (trigêmeo). Lesões expansivas laterais podem comprometer essas estruturas.

1. Adeno-Hipófise (Pituitária Anterior)

A adeno-hipófise contém células especializadas na síntese e liberação de hormônios peptídicos. A **Tabela** abaixo discrimina esses hormônios e o tipo de célula que o produz.

Hormônio	Tipo Celular (coloração pela HE)
GH (hormônio do crescimento)	Somatotrofo (acidófila)
Prolactina	Lactotrofo (acidófila)
TSH (tireotrofina)	Tireotrofo (basófila)
ACTH (corticotrofina)	Corticotrofo (basófila)
LH (hormônio luteinizante)	Gonadotrofo (basófila)
FSH (hormônio folículo-estimulante)	Gonadotrofo (basófila)

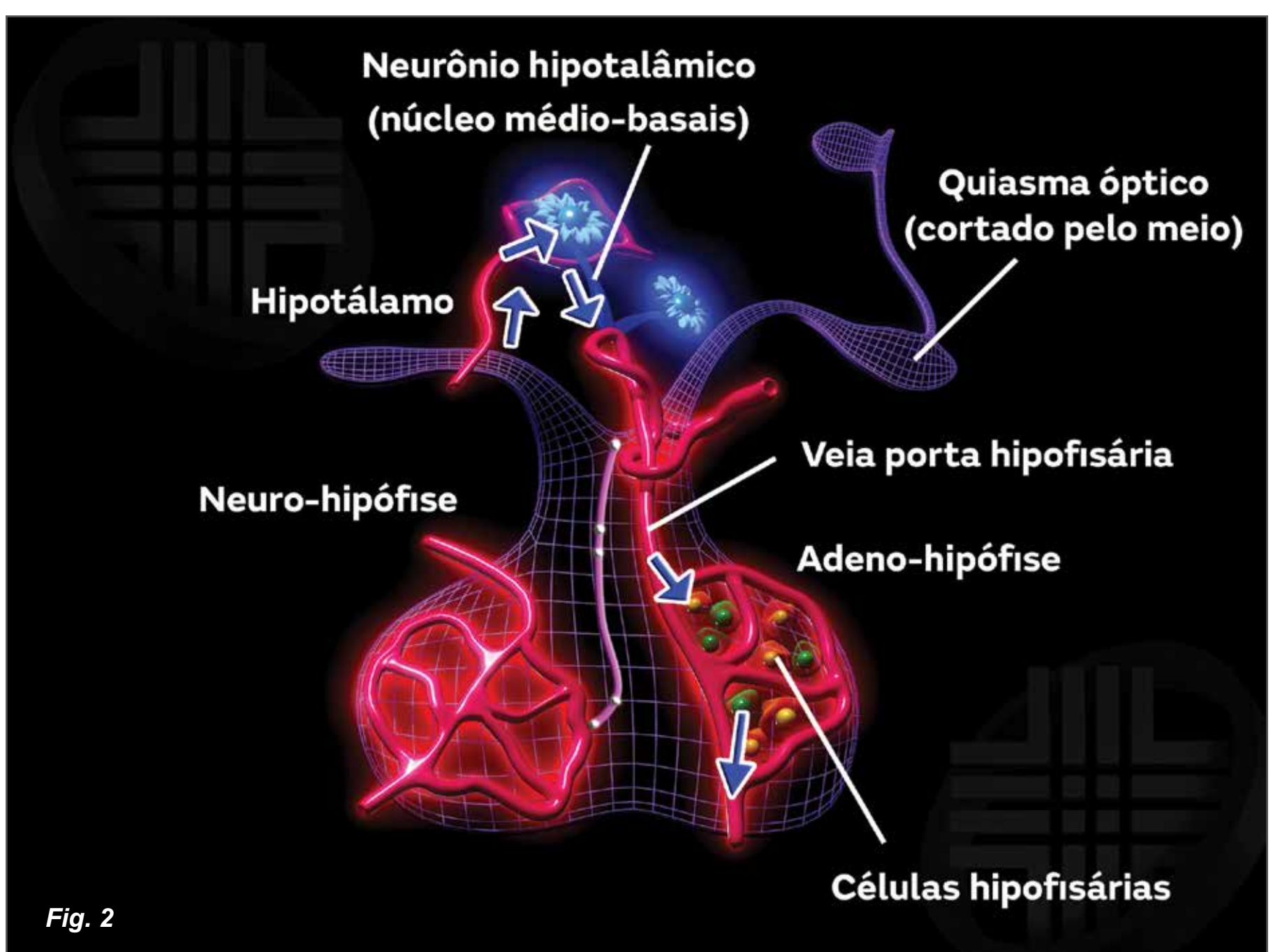


Fig. 2

O TSH, o ACTH e a dupla LH/FSH são hormônios que têm o papel de regular a função de glândulas endócrinas periféricas, respectivamente, a tireoide, a suprarrenal e as gônadas (testículo e ovário). O LH e o FSH são denominados conjuntamente de gonadotrofinas. O GH, como o nome diz, é um hormônio necessário ao crescimento, garantindo a estatura do indivíduo de acordo com o seu alvo genético. A prolactina é o hormônio da lactação. A função das células da adeno-hipófise é controlada por neurônios hipotalâmicos especializados, localizados na porção médio-basal do hipotálamo. Estes neurônios secretam fatores ou hormônios que estimulam a síntese e liberação dos hormônios hipofisários. São denominados *fatores hipofisiotrópicos*.

GHRH – hormônio liberador de GH.
TRH – hormônio liberador de tireotrofina.
CRH – hormônio liberador de corticotrofina.
GnRH – hormônio liberador de gonadotrofinas (LH e FSH).

A prolactina não tem um fator próprio para a sua liberação, mas é estimulada pelo TRH. Um dado de extrema importância é a inibição da liberação de prolactina pela hipófise por efeito da **dopamina** – um neurotransmissor liberado por neurônios hipotalâmicos. *Como os hormônios liberadores hipotalâmicos e a dopamina chegam até a adeno-hipófise? Através de um sistema vascular de ligação entre o hipotálamo e a adeno-hipófise denominado “sistema porta hipofisário”.* Anatomicamente, este sistema corre pelo pedículo hipofisário que passa através de um “buraco” no diafragma da sela túrcica. Na verdade, são pequenas veias que ligam a rede capilar espiralada do hipotálamo aos capilares sinusoides da hipófise (esta é a definição de sistema porta – veias que ligam duas redes capilares). Os axônios curtos dos neurônios hipotalâmicos secretam os hormônios liberadores nos capilares espiralados, que então caminham pela porta hipofisária até os sinusoides da glândula.

*Se cortarmos o pedículo hipofisário, o que acontece? Todas as células da adeno-hipófise perdem o estímulo dos fatores liberadores, caindo, portanto, a secreção dos hormônios GH, TSH, ACTH, LH e FSH. Mas existe uma exceção... **A secreção de prolactina aumenta**, pois o lactotrofo normalmente recebe influência muito mais inibitória (pela dopamina) do que estimulatória do hipotálamo. Este conceito é importante, pois na prática médica existem situações que levam à secção do pedículo (trauma), estiramento (síndrome da sela vazia) ou compressão (tumores, granulomas) do mesmo.*

2. Neuro-Hipófise (Pituitária Posterior)

A neuro-hipófise não contém células! Esta porção hipofisária é composta pelos axônios derivados de neurônios hipotalâmicos, cujos corpos celulares encontram-se nos núcleos supraóptico e paraventricular. Estes neurônios

hipotalâmicos são responsáveis pela síntese e liberação de dois importantes hormônios:

- (1) **ADH** (Hormônio Antidiurético ou Arginina-Vasopressina);
- (2) **Ocitocina**.

O **ADH** é o hormônio regulador da osmolaridade de nossos fluidos, representada pela concentração plasmática de sódio (natremia). O aumento, mesmo que pequeno, da osmolaridade extracelular estimula os osmorreceptores hipotalâmicos (que, na verdade, são os próprios neurônios) a aumentar a secreção de ADH nos axônios da neuro-hipófise. A queda da osmolaridade tem o efeito contrário. Além da osmolaridade, um outro estímulo fisiológico pode provocar a secreção de ADH – uma redução maior do que **10%** do volume circulante efetivo (hipovolemia, insuficiência cardíaca, cirrose hepática com ascite). Um aumento deste volume tem efeito inverso: inibe a secreção de ADH. Podemos dizer que a hipovolemia reajusta o osmostato hipotalâmico *para cima* (secreta mais ADH para um determinado grau de osmolaridade), enquanto a hipervolemia reajusta o osmostato hipotalâmico *para baixo* (secreta menos ADH para um determinado grau de osmolaridade).

Os distúrbios patológicos do ADH podem ser: (1) SIADH – Secreção Inapropriada do ADH; e (2) *diabetes insipidus* central – secreção prejudicada de ADH. Estes distúrbios são explicados com detalhes na apostila de Nefrologia 4.

A **ocitocina** é um hormônio fundamental para a amamentação. Através do reflexo da sucção do mamilo, produzido pelo bebê, vias neurais aferentes estimulam a liberação de ocitocina na neuro-hipófise, permitindo a ejeção láctea.

PAN-HIPOPITUITARISMO

A diminuição da função hipofisária é um distúrbio frequente na prática clínica endocrinológica. Embora o termo pan-hipopituitarismo seja utilizado para descrever a situação na qual todos os hormônios tróficos estão comprometidos, na prática, a síndrome clínica varia de acordo com o tipo celular mais envolvido. É comum a disfunção hormonal seletiva, podendo ser utilizada a nomenclatura hipopituitarismo (em vez de pan-hipopituitarismo). Vale a pena ressaltar que a falência hormonal da hipófise anterior costuma obedecer a uma sequência de deficiência hormonal com o seguinte encadeamento: GH > LH/FSH > TSH > ACTH > PRL. No adulto, o quadro clínico inicial mais frequente é o hipogonadismo, enquanto na criança o deficit de crescimento é a apresentação habitual. Graus variáveis de hipotireoidismo e hipoadrenalismo podem aparecer e muitas vezes dominam o quadro pela sua gravidade.

O pan-hipopituitarismo pode ser decorrente de um problema hipofisário ou hipotalâmico (hipopituitarismo hipotalâmico), já que a maioria das células adeno-hipofisárias secretoras de

hormônio depende de fatores liberadores provenientes do hipotálamo (fatores hipofisiotrópicos). A lesão pode ser no hipotálamo médio-basal (onde se situam os neurônios que secretam tais fatores) ou no pedículo hipofisário. Como vimos anteriormente, a prolactina tende a se elevar na lesão hipotalâmica ou do pedículo, já que os lactotrofos recebem uma influência inibitória pelo efeito da dopamina.

Mutações nos fatores de transcrição que determinam o desenvolvimento da adeno-hipófise podem causar hipopituitarismo... O gene *POUIF1* localizado no cromossoma 3p11 codifica uma proteína chamada *Pit-1*, que ativa a transcrição dos genes do GH, prolactina, TSH e GHRH. O gene *PROP-1*(5q35) codifica uma proteína expressa nas células secretoras de GH, prolactina e TSH, e sua atividade é necessária para a ativação da Pit-1 e da diferenciação das células secretoras de GH, prolactina, TSH e FSH/LH. Mutações no gene *HESX-1*(3p21.2) estão presentes em pacientes com displasia septo-óptica (hipoplasia do nervo óptico; alterações da linha média – ausência de septo pelúcido, agenesia de corpo caloso etc. – e hipoplasia hipofisária). Mutações do gene *LHX3*, localizado no cromossoma 9 (9q34.1) estão associadas à deficiência de GH, gonadotrofinas, TSH e prolactina.

1. Doenças Hipotalâmicas

Setorização dos neurônios hipotalâmicos: Os núcleos médio-basais contêm os neurônios secretoras dos fatores hipofisiotrópicos e os neurônios do centro da saciedade. Estes núcleos são próximos dos núcleos supraóptico e paraventricular que produzem ADH e ocitocina. Uma única lesão hipotalâmica pode comprometer todos estes núcleos, levando ao pan-hipopituitarismo, ao *diabetes insipidus* central e, eventualmente, à obesidade hipotalâmica (esta última resultada da hiperfagia patológica).

Principais Causas de Pan-Hipopituitarismo Hipotalâmico

Embriopatias congênitas da linha mediana.
 Síndrome de Prader-Willi.
 Síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl.
 Síndrome de Kallman.
 Adenoma hipofisário com expansão supraselar.
 Craniofaringioma.
 Hamartoma.
 Disgerminoma supraselar.
 Sarcoidose.
 Granuloma eosinofílico (síndrome X).
 Histiocitose de células de Langerhans (histiocitose X).
 TCE.
 Radioterapia.

As doenças hipotalâmicas podem ser embriopáticas congênitas, citogenéticas (cromossomiais), hereditárias, neoplásicas ou infiltrativas. Os distúrbios embriopáticos (congênitos) mais comuns que afetam o hipotálamo são as síndromes da linha mediana (tratos óptico e olfativo, fibras que ligam os dois hemisférios cerebrais, como o cor-

po caloso, o septo pelúcido e a comissura anterior). Estes distúrbios estão associados ao lábio leporino e à fenda palatina. Nas doenças hipotalâmicas, a síndrome de Prader-Willi é a principal representante das anomalias cromossomiais, enquanto a síndrome de Kallman é o distúrbio hereditário mais importante. Uma outra síndrome genética mais rara é a síndrome de *Bardet-Biedl*.

Síndrome de Prader-Willi: é um distúrbio citogenético associado a microdeleções no cromossoma 15. Clinicamente, manifesta-se com hipotonia muscular nos primeiros meses de vida, evoluindo com obesidade hipotalâmica (por hiperfagia), baixa estatura, hipogonadismo hipogonadotrófico (criptorquidismo, microfalo), alterações craniofaciais (dolicocefalia, diâmetro bifrontal estreito, “olhos de amêndoa”), mãos e pés pequenos, retardo mental, alterações comportamentais. Predominam as deficiências de GnRH e de GH.

Síndrome de Bardet-Biedl: também chamada de síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl, é uma doença genética muito rara, autossômica recessiva, que leva aos seguintes achados: obesidade hipotalâmica, retinite pigmentosa, polidactilia e malformações renais.

Síndrome de Kallman: distúrbio genético ligado ao X, caracterizado por anosmia ou hiposmia (perda da capacidade olfativa) associado ao hipogonadismo hipogonadotrófico. O problema está na ausência de uma proteína facilitadora da migração embriológica dos neurônios produtores de GnRH para o hipotálamo e dos neurônios do bulbo olfatório. A síndrome é bem mais comum no sexo masculino (10:1), levando ao *deficit* da androgenização puberal, formando-se um indivíduo com hábito eunuco – alta estatura e envergadura, imberbe, pênis pequeno (ou microfalo), testículos pré-puberis e voz fina.

Os tumores hipotalâmicos (ou que invadem o hipotálamo) são importantes causas de pan-hipopituitarismo e *diabetes insipidus* central. O mais comum é o **adenoma hipofisário** (ver adiante) com invasão supraselar – o tumor origina-se na hipófise, mas invade o hipotálamo.

O segundo mais comum é o **craniofaringioma**. Este último é mais comum em crianças, sendo o terceiro tumor mais frequente do SNC nesta faixa etária (perdendo apenas para os gliomas e para o meduloblastoma). São derivados do epitélio de remanescentes da bolsa de Rathke. Manifesta-se com sinais de lesão expansiva do SNC (cefaleia, vômitos, distúrbios visuais), poliúria pelo *diabetes insipidus* (20% dos casos) e pan-hipopituitarismo (50-75% dos casos). A hiperprolactinemia é comum (25-50% dos casos), devido à perda do tônus dopaminérgico inibitório sobre os lactotrofos hipofisários. As manifestações mais comuns são o *deficit* de crescimento na criança e o hipogonadismo nos adultos (amenorreia na mulher e disfunção erétil no homem). O hipotireoidismo e o hipoadrenalismo ocorrem em 40% e 25% dos casos, respectivamente.

A característica mais marcante deste tumor é a sua enorme tendência à **calcificação**. Na TC ou RNM, as calcificações podem ser visualizadas

em **80%** dos pacientes, dispostas na região supresselar. O tratamento deve ser a cirurgia de ressecção, associada ou não à radioterapia. É comum o agravamento do hipopituitarismo e do *diabetes insipidus* após a cirurgia. O cisto da bolsa de Rathke é um importante diagnóstico diferencial do craniofaringioma, que muitas vezes só pode ser feito por análise histopatológica. A maioria dos casos é assintomática, devendo a conduta ser conservadora.

QUADRO DE CONCEITOS I

- O **craniofaringioma** é um tumor hipotalâmico derivado dos remanescentes da bolsa de Rathke.
- Ocorre em crianças e manifesta-se com cefaleia, alterações visuais, poliúria e hipopituitarismo.
- Há múltiplas calcificações supresselares nos exames de imagem.
- O tratamento é cirúrgico ± radioterapia, com um bom prognóstico.

Outros tumores hipotalâmicos que podem causar hipopituitarismo são os disgerminomas supresselares e o hamartoma hipotalâmico, este último associado, eventualmente, à hiperprodução (em vez de hipoprodução) de GnRH, levando à puberdade precoce.

As outras causas de pan-hipopituitarismo hipotalâmico são a sarcoidose (devido à invasão do hipotálamo pelos granulomas sarcoides), o granuloma eosinofílico ou síndrome X (causa mais comum de *diabetes insipidus* em crianças!!), o trauma cranioencefálico e a radioterapia. No caso do TCE, podem ocorrer hemorragias no hipotálamo ou secção do pedículo hipofisário.

2. Doenças Hipofisárias

A causa mais comum de pan-hipopituitarismo é o **adenoma hipofisário**. O tumor intraselar pode comprimir a glândula funcionante, levando à redução progressiva da secreção de seus hormônios (GH, LH/FSH, TSH, ACTH, prolactina). Vimos também que estes tumores podem se estender para o hipotálamo, levando ao hipopituitarismo hipotalâmico. Além do adenoma, diversas outras patologias podem acometer a hipófise, causando pan-hipopituitarismo – veja a **Tabela** a seguir.

Principais Causas de Pan-Hipopituitarismo Hipofisário

Adenoma hipofisário não funcionante.
Síndrome da sela vazia.
Apoplexia hipofisária.
Síndrome de Sheehan.
Anemia falciforme.
Hipofisite linfocítica.
Hemocromatose.
Amiloidose.
Radioterapia.
Displasia/aplasia hipofisária.
Tuberculose, infecções fúngicas (pneumocistose, aspergilose, histoplasmose), toxoplasmose.

2.1- Adenomas Hipofisários – Visão Geral

Os adenomas hipofisários são neoplasias bem diferenciadas originárias da adeno-hipófise, constituídas de células poligonais, monomórficas, com núcleos uniformes ou pleomórficos e citoplasma de coloração acidófila, basófila ou cromófoba (coloração neutra), dependendo do tipo de célula que originou o tumor. Os adenomas hipofisários são classificados em microadenomas e macroadenomas.

Microadenoma: < 10 mm.

Macroadenoma: > 10 mm.

Os adenomas hipofisários também podem ser divididos em funcionantes (**3/4 dos casos**) e não funcionantes (**1/4 dos casos**). Os adenomas funcionantes são aqueles que secretam hormônios e apresentam-se clinicamente com a síndrome característica do excesso deste hormônio. Veja os exemplos na **Tabela** abaixo. **Como você pode observar, o tipo mais comum de adenoma hipofisário é o prolactinoma.** Comentaremos sobre os adenomas funcionantes mais à frente...

2.2- Síndrome da Sela Vazia

A síndrome da sela vazia primária é uma entidade mais comum no sexo feminino, na qual existe um defeito no diafragma da sela túrcica que permite a herniação da membrana aracnoide para a fossa hipofisária. Nos casos de longa duração, ocorre o aumento da sela túrcica, provavelmente devido à transmissão persistente da pressão intracraniana. A hipófise fica “achatada” no assoalho da sela e o pedículo hipofisário fica estirado – explicando a hiperprolactinemia em 15% dos casos. A síndrome da sela vazia pode ser secundária à cirurgia, radioterapia ou infarto hipofisário.

2.3- Apoplexia Hipofisária

A apoplexia hipofisária é definida como uma hemorragia da hipófise que evolui para necrose, levando ao pan-hipopituitarismo súbito. O quadro clínico inicia-se com uma forte cefaleia, associada a náuseas e vômitos. O paciente evolui rapidamente com queda do estado de consciência, choque refratário à reposição volêmica e hiponatremia grave. Pode desenvolver sinais de compressão das estruturas peri-hipofisárias (quiasma, pares cranianos). Geralmente, ocorre por um sangramento de um tumor hipofisário – no caso, um macroadenoma hipofisário – evoluindo com infarto do tumor. A apoplexia pode ser espontânea (metade dos casos), mas tem sido associada a diversos fatores precipitantes como traumatismo craniano, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, radioterapia, testes dinâmicos hipofisários, cirurgias, distúrbios da coagulação etc.

2.4- Síndrome de Sheehan (Necrose Hipofisária Periparto)

A **síndrome de Sheehan** é uma causa de pan-hipopituitarismo no período puerperal.

ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Hormônio Secretado	Tipo de Adenoma	Síndrome Clínica	Frequência Relativa
Prolactina	Prolactinoma	Hipogonadismo, galactorreia	25-40%
GH	Somatotrófico	Acromegalia/gigantismo	10-15%
ACTH	Corticotrófico	Doença de Cushing	10-15%
LH/FSH	Gonadotrófico	Pan-hipopituitarismo	10-15%
TSH	Tireotrófico	Hipertireoidismo	< 3%
Nenhum	Não funcionante	Pan-hipopituitarismo	10-25%

Está associada à ocorrência de complicações obstétricas no periparto que levam à hemorragia uterina e à hipovolemia, precipitando uma isquemia seguida de infarto de mais de 75% da adeno-hipófise. A primeira manifestação é a ausência de lactação. Amenorreia persistente e outros sinais e sintomas de hipopituitarismo (hipotireoidismo, hipoadrenalismo) paulatinamente se instalarão.

3. Manifestações Clínicas

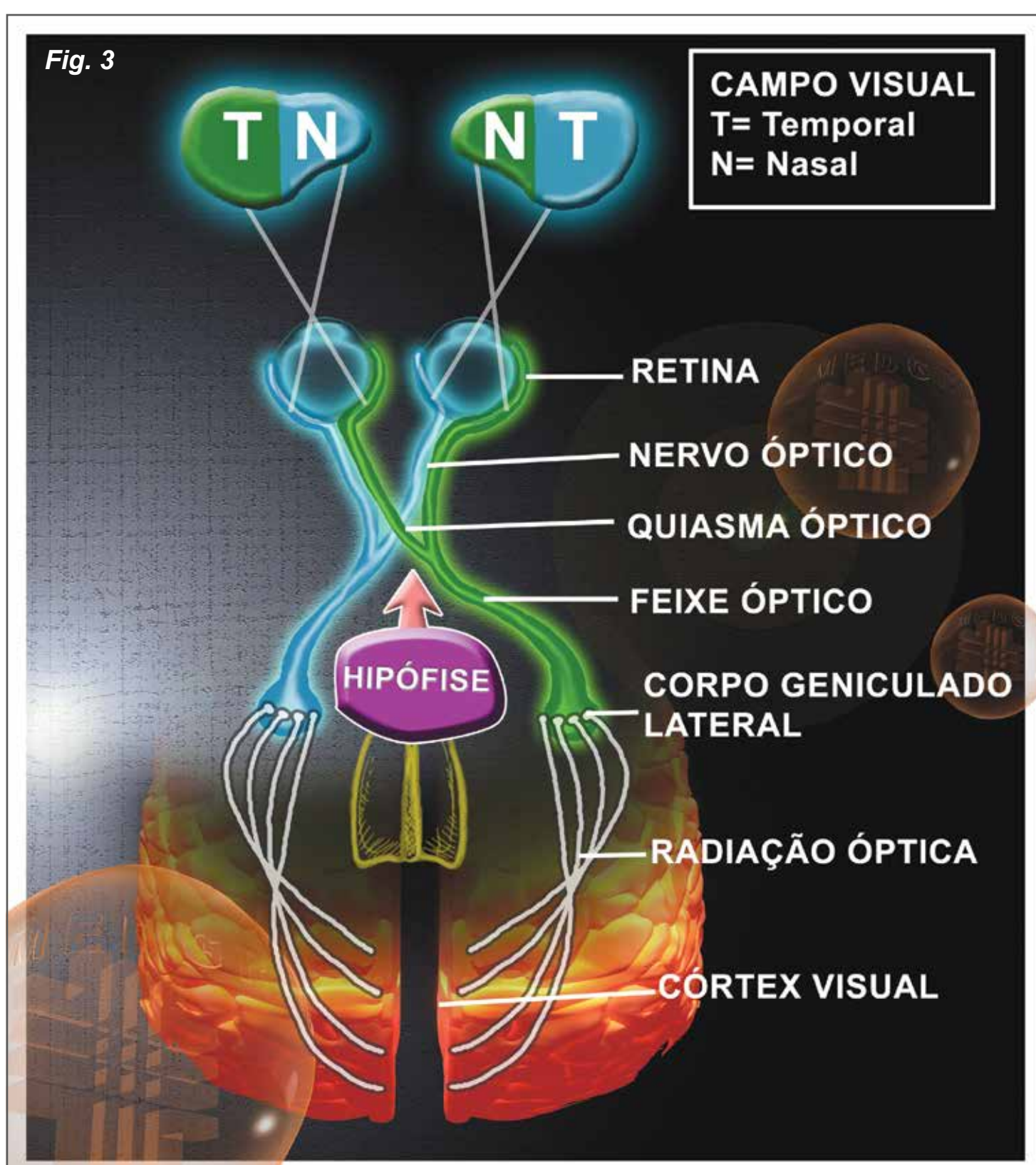
3.1- Fenômenos Expansivos

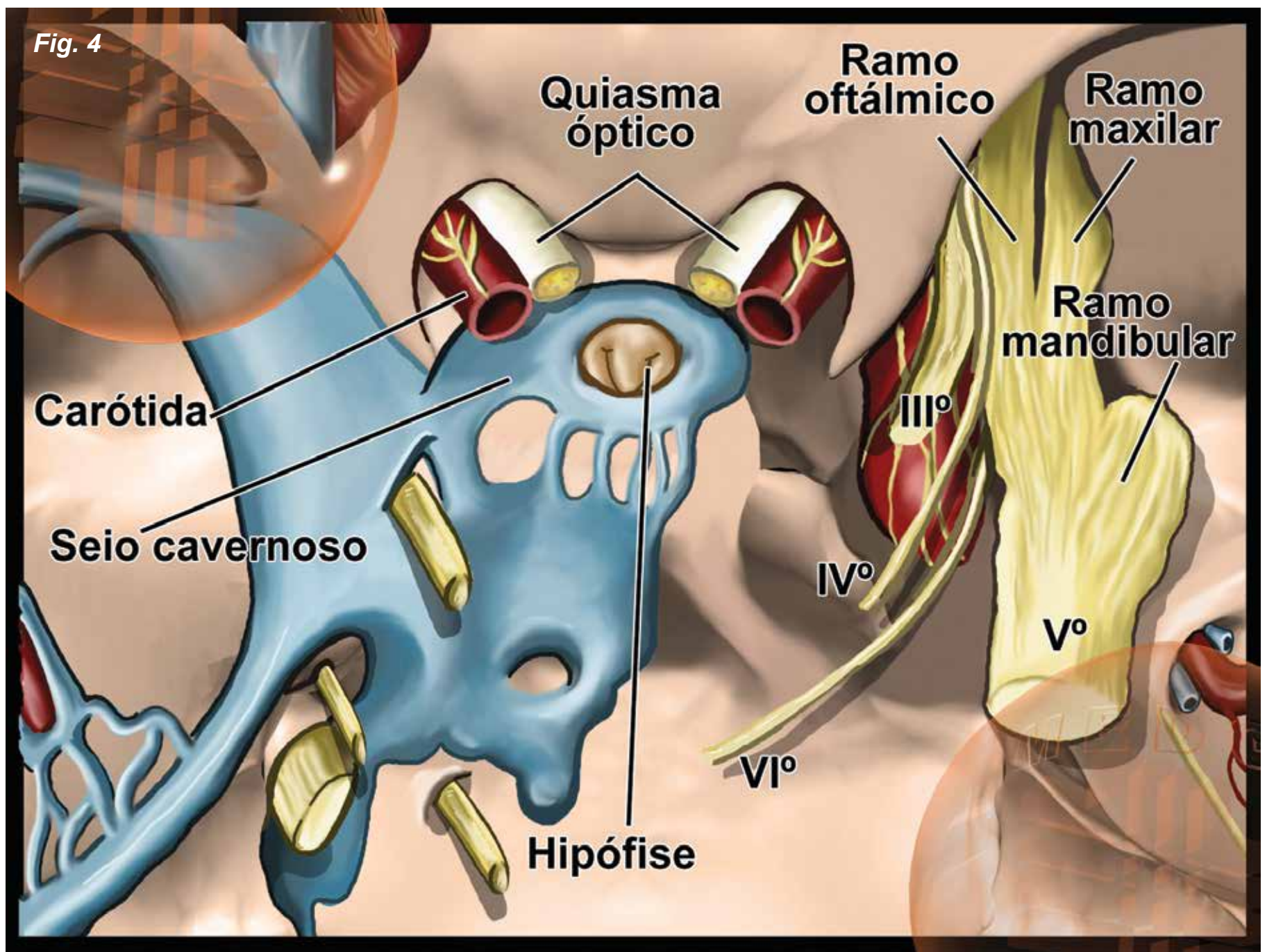
Como o pan-hipopituitarismo frequentemente está associado a um tumor hipofisário ou hipotalâmico, é importante neste momento termos uma noção sobre as possíveis consequências da expansão tumoral. Como já assinalado, esses fenômenos podem ser agudamente exacerbados pelo sangramento tumoral (apoplexia hipofisária).

A **cefaleia** é um sintoma comum nos tumores hipofisários e parece ser causada pela expansão do diafragma da sela túrcica e, raramente, pela invasão do osso. Pode ser retro-orbitária ou referida para a parte superior do crânio, embora a sua localização seja variável. O início súbito de cefaleia, náuseas, vômitos e estado de coma indica apoplexia.

A compressão do quiasma óptico pela expansão anterior do tumor é um dos sinais neurológicos mais comuns. Observe a **FIGURA 3** e veja que o quiasma conduz as fibras provenientes dos dois campos temporais da visão. Portanto, a compressão desta estrutura leva à **hemianopsia bitemporal** (hemianopsia é um termo que se refere à perda de metade de um campo visual). Esses pacientes perdem, na verdade, a visão lateral, e na anamnese podem revelar que frequentemente esbarram em portas e objetos com a parte lateral do corpo. Todos os pacientes com suspeita de lesão hipofisária ou hipotalâmica devem ser encaminhados ao oftalmologista para que seja realizado um exame de campimetria visual, a fim de constatar este distúrbio.

A compressão das estruturas na região lateral da sela túrcica não é comum, mas pode eventualmente ocorrer, especialmente na apoplexia hipofisária. Como você observa na **FIGURA 4**, lateralmente à hipófise temos os nervos cranianos IIIº, IVº, VIº e Vº (ramos oftálmico e maxilar). A compressão desses nervos pode levar à oftalmoplegia com estrabismo (IIIº, IVº e/ou VIº), à perda do reflexo fotomotor e consensual – midríase paralítica (IIIº) e à perda do reflexo corneopalpebral (Vº – ramo oftálmico). O quadro pode ser confundido com uma lesão do tronco encefálico.





3.2- Sinais e Sintomas do Hipopituitarismo

As manifestações do pan-hipopituitarismo dependem dos principais hormônios deficientes e da faixa etária em que ocorreram. De uma forma geral, o hipopituitarismo compromete, na ordem decrescente de frequência, os seguintes hormônios: GH > LH/FSH > TSH > ACTH > PRL.

Deficiência de GH: a deficiência deste hormônio em crianças leva ao nanismo (nanismo hipofisário), devido ao prejuízo no crescimento linear. As crianças tendem a crescer menos de 3 cm/ano e ficam abaixo das curvas de crescimento usadas pelo pediatra, porém possuem proporções esqueléticas normais. Estas crianças geralmente têm um aspecto rechonchudo, pois a lipólise encontra-se reduzida nos estados de deficiência de GH. Nos adultos, a deficiência deste hormônio pode gerar fadiga, labilidade emocional, aumento da adiposidade central e diminuição da massa magra, da densidade mineral e da capacidade para o exercício. Estes pacientes apresentam risco cardiovascular aumentado. Além do pan-hipopituitarismo, existem diversas causas de deficiência de GH isolada, devido a distúrbios genéticos (nanismo genético).

Deficiência de LH/FSH ou GnRH (Gonadotrofinas): também chamada de hipogonadismo hipogonadotrófico secundário (hipófise – LH/FSH) ou terciário (hipotálamo – GnRH), manifesta-se da seguinte forma: (1) crianças – puberdade tardia; (2) mulheres – amenorreia, oligomenorreia, atrofia mamária, secura vaginal, dispareunia, perda da libido e infertilidade, osteoporose; (3) homem – perda da libido, impotência, redução da massa muscular, fraqueza, redução dos pelos corporais e da barba, osteoporose. Na verdade, os principais sintomas e sinais são decorrentes da queda na produção de esteroides sexuais pelas gônadas (estrogênio nas mulheres e testosterona nos homens).

Deficiência de TSH ou TRH: o hipotireoidismo secundário (hipófise – TSH) ou terciário (hipotálamo – TRH) é muito semelhante ao hipotireoidismo primário visto no volume 1 (tireoide) de Endocrinologia.

Deficiência de ACTH ou CRH: a insuficiência suprarrenal secundária (hipófise – ACTH) ou terciária (hipotálamo – CRH) manifesta-se como anorexia, fadiga, fraqueza, náuseas e vômitos, com tendência à hipotensão arterial, hipoglicemia e à hiponatremia. Todos estes sinais e sintomas são decorrentes do hipocortisolismo (baixos níveis de cortisol). Nem a hiperpigmentação cutânea nem a hipercalemia são encontradas, pois a primeira depende do estímulo à secreção de ACTH, e a segunda só ocorreria se houvesse hipoaldosteronismo associado – não é o caso.

Deficiência de Prolactina: é o distúrbio hormonal mais raro, pois geralmente a compressão do pedículo hipofisário ou do hipotálamo médio-basal levam à hiperprolactinemia pela perda de influência inibitória da dopamina sobre os lactotrofos. A deficiência de prolactina só ocorre quando a destruição hipofisária é muito grave. O único sintoma seria a perda da lactação na mulher.

3.3- Diagnóstico

Durante a avaliação diagnóstica de um paciente com suspeita de hipopituitarismo deve-se determinar a presença, o tipo e o grau de deficiência hormonal e a etiologia. Além disso, deve-se determinar se há ou não alterações visuais (campimetria). Um rastreamento inicial da função hipofisária pode ser realizado com as dosagens basais dos hormônios hipofisários e das glândulas-alvo. Caso estes resultados sejam inconclusivos ou subnormais, deve-se realizar os testes dinâmicos hipofisários (provas funcionais) – *ver Tabela na próxima página.*

Principais Testes da Função Hipofisária

GH (HORMÔNIO DE CRESCIMENTO)

Dosar IGF-1 e IGFBP-3, que podem estar baixos. Níveis normais não excluem o diagnóstico. O GH basal não serve para o diagnóstico, pois a secreção do GH é pulsátil.

***Teste da Insulina (padrão-ouro):** infundir 0,05-0,15 U/kg de insulina IV e colher glicemia e GH sérico.

Tempos: -30, 0, 30, 45, 60 e 90min.

Deficiência de GH: GH < 3 µg/L com glicemia < 40 mg/dl.

Outros: Teste da Clonidina, Teste do Glucagon, Teste da L-Dopa, Teste da L-Arginina.

LH/FSH (GONADOTROFINAS)

Dosar os níveis séricos de LH, FSH, testosterona e estradiol, que estarão baixos.

***Teste do GnRH:** infundir 100 µg de GnRH IV e colher LH e FSH séricos.

Tempos: 0, 30 e 60min.

Deficiência de LH/FSH: aumento inferior a 10 U/L para o LH e a 2 U/L para o FSH.

TSH (TIREOTROFINA)

Provas Tireoidianas Convencionais (T4 livre, TSH) são suficientes. O T4L está baixo e os níveis de TSH podem ser baixo, normal ou alto (formas biologicamente inativas de TSH).

ACTH (CORTICOTROFINA)

***ACTH:** baixo ou normal.

***Dosagem do cortisol plasmático:** < 5 µg/dl – confirma insuficiência suprarrenal.
> 18 µg/dl – exclui o diagnóstico.
5-18 µg/dl – indefinido.

***Teste da insulina:** infundir 0,05-0,15 U/kg de insulina regular IV e colher cortisol.
Tempos: 0, 30, e 60min após hipoglicemia (< 40 mg/dl).
< 18 µg/dl – confirma o diagnóstico.
> 18 µg/dl – exclui o diagnóstico.

*** Teste do ACTH sintético:** administrar ACTH sintético 250 mcg e dosar cortisol 60min depois.
< 18 µg/dl – confirma o diagnóstico.
> 18 µg/dl – exclui o diagnóstico.

Múltiplos Hormônios

***Megatestes:** infusão sequencial de GHRH (1 µg/kg), CRH (1 µg/kg), GnRH (100 µg) e TRH (200 µg), dosando-se os níveis séricos de GH, ACTH, LH, FSH e TSH nos tempos -30, 15, 30, 60, 90 e 120min.

OBS.: as doses (medicações) e os tempos de coleta desses testes podem variar de acordo com várias referências.

A Ressonância Nuclear Magnética (RNM) é o método de imagem de escolha para avaliação da região hipotálamo-hipofisária, mas a Tomografia Computadorizada (TC) pode ser uma alternativa aceitável. A RNM perde para TC na capacidade de definir as calcificações.

3.4- Tratamento

O tratamento do pan-hipopituitarismo, seja ele hipofisário ou hipotalâmico, visa dois objetivos: (1) tratar a causa básica – ex.: ressecção cirúrgica de um macroadenoma hipofisário ou de um

craniofaringioma; e (2) corrigir os *deficits* hormonais. Os principais *deficits* hormonais que devem ser corrigidos são a insuficiência suprarrenal, o hipotireoidismo e o hipogonadismo. A **Tabela** abaixo coloca as doses convencionais para a reposição hormonal. Um assunto controverso é se há necessidade de se repor GH em adultos com pan-hipopituitarismo. Os estudos mostram que repor GH nestes pacientes pode melhorar o bem-estar e a massa muscular, porém existem considerações sobre os possíveis efeitos deletérios a longo prazo deste hormônio (será que ele aumenta a aterogênese?).

Doses para Reposição Hormonal no Pan-Hipopituitarismo

Prednisona – 5 mg VO pela manhã; 2,5 mg VO à noite, ou hidrocortisona 15 a 25 mg/dia em 2-3 tomadas.

L-Tiroxina – 1 a 1,5 µg/kg/dia VO.

GH – crianças: 0,1 UI/kg/dia (ou 33 mcg/kg/dia) SC; adultos: 0,15 a 0,30 mg/dia SC.

MULHERES

Estrogênios conjugados (0,6-1,25 mg) ou etinilestradiol (10 a 20 mcg/dia) VO.

Acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg) VO nos dias 15-25 de cada ciclo menstrual.

Para ovular: GnRH pulsátil (através de bomba) na deficiência hipotalâmica.

FSH e LH (ou hCG) na deficiência hipofisária.

HOMENS

Ésteres de testosterona 250 IM a cada 2-4 semanas; ou undecanoato de testosterona 1 g IM a cada 10-14 dias ou testosterona gel.

HIPERPROLACTINEMIA

Ao contrário do que ocorre com outros hormônios, o hipotálamo exerce controle *inibitório* sobre a secreção de prolactina nas células (lactotrofos) da adeno-hipófise. Esta ação é mediada pela dopamina, também produzida pelo hipotálamo e liberada na circulação porta-hipofisária. Este tipo de via regulatória explica a ocorrência de hiperprolactinemia após uma lesão no pedículo hipofisário, como ocorre, por exemplo, nas neoplasias expansivas da base do crânio.

As principais ações fisiológicas da prolactina consistem em:

- (1) induzir e manter a lactação (principal);
- (2) inibir a função reprodutora, suprimindo o hormônio liberador das gonadotropinas (GnRH) hipotalâmicos e as gonadotrofinas hipofisárias;
- (3) inibir o impulso sexual (libido).

1. Etiologia da Hiperprolactinemia – Diagnóstico Diferencial

A hiperprolactinemia é a síndrome de hipersecreção hormonal hipofisária mais frequente, possuindo dois grandes grupos etiológicos: *causas fisiológicas x causas não fisiológicas* (ver **Tabela abaixo**).

Principais Causas de Hiperprolactinemia

1- Causas Fisiológicas

- Gestação.
- Lactação.
- Estresse/sono.
- Estimulação mamária/coito.
- Estimulação torácica (trauma, queimadura).

2- Causas Não Fisiológicas

- **Prolactinomas.**
- Acromegalia.
- Fármacos (metildopa, verapamil, atenolol, reserpina, estrogênio, antiandrogênios, fenotiazinas, haloperidol, sulpirida, antidepressivos tricíclicos, fluoxetine, metoclopramida, cimetidina, ranitidina, fenitoína, morfina, cocaína, ácido valproico etc.).
- Síndrome da sela vazia.
- Craniofaringioma.
- Tumores metastáticos.
- Outros (hipotireoidismo primário, insuficiência renal crônica, cirrose hepática, epilepsias, anorexia nervosa).

As causas fisiológicas costumam cursar com níveis de prolactina inferiores a 50 ng/ml. Entre as principais causas fisiológicas de hiperprolactinemia estão a gestação, a lactação, o estresse/sono e a estimulação mamária. Os estrogênios estimulam os lactotrofos aumentando a hipófise durante a gestação. A principal causa de hiperprolactinemia patológica é o uso de fármacos. Os neurolépticos, como as fenotiazinas (ex.: clorpromazina), butirofenonas (ex.: haloperidol) e a sulpirida determinam aumento da prolactina através do bloqueio de receptores da dopamina, tal como a metoclopramida. O alfametildopa

inibe a síntese de dopamina, enquanto o verapamil bloqueia a liberação desta droga.

Os adenomas produtores de prolactina (prolactinomas) são a segunda causa patológica mais frequente, entretanto, quando os níveis de prolactina estão superiores a 100 ng/ml, os prolactinomas superam os fármacos como principal causa de hiperprolactinemia.

Outros tumores intrasselares podem originar este distúrbio hormonal através da compressão da haste e do sistema porta-hipofisário, com perda do mecanismo inibitório da dopamina. Estes tumores são chamados de “pseudoprolactinomas” (ex.: adenomas hipofisários não funcionantes, meningiomas, gliomas, germinomas e metástases). Lembrar que a síndrome da sela vazia também pode determinar hiperprolactinemia por este mesmo mecanismo...

Finalmente, como já vimos no **volume 1** de Endocrinologia, o hipotireoidismo primário está associado à hiperprolactinemia (geralmente de grau leve) devido ao aumento da secreção de TRH, justificando a amenorreia e galactorreia presente no quadro clínico destes pacientes.

QUADRO DE CONCEITOS II

- As causas fisiológicas de hiperprolactinemia cursam com prolactina < 50 mg/ml (exceto gravidez).
- O uso de fármacos é a principal causa de hiperprolactinemia não fisiológica.
- Níveis de prolactina > 150-200 ng/ml sugerem prolactinomas.

PROLACTINOMA

É o tipo histológico mais comum de adenoma hipofisário, sendo composto por células basófilas ou cromóforas hipersecretoras de prolactina. Pode ser um microadenoma (< 10 mm), tipo mais comum, ou um macroadenoma (> 10 mm). O tumor é mais comum no sexo feminino (20:1), manifesto geralmente na faixa etária entre 20-40 anos. O macroadenoma não tem preferência de sexo, ou é mais comum em homens, de acordo com algumas estatísticas... O prolactinoma é um tumor de crescimento muito lento e pode permanecer estável por longos anos ou até mesmo regredir.

1. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas clássicas dos prolactinomas observadas nas **mulheres** são *amenorreia, galactorreia*, presente em até 80% dos casos, *infertilidade, dispareunia* e *perda da libido*. Os **homens** costumam apresentar *impotência, perda da libido, infertilidade*, ou, se houver efeito de massa no SNC, cefaleia e defeitos visuais (hemianopsia bitemporal). Se a hiperprolactinemia for crônica, manifestações do hipogonadismo podem ocorrer, tais como osteopenia, redução da massa muscular e diminuição do crescimento da barba.

2. Diagnóstico

O diagnóstico de prolactinoma é baseado no quadro clínico descrito acima, na dosagem dos níveis séricos de prolactina e na exclusão de outras causas de hiperprolactinemia. Muitos pacientes têm o diagnóstico revelado na investigação de esterilidade. Níveis de prolactina superiores a 150-200 ng/ml (normal até 15 ng/ml) são muito indicativos de prolactinoma. Os níveis de prolactina se correlacionam positivamente com o tamanho do tumor. Duas situações de confusão no diagnóstico laboratorial da hiperprolactinemia merecem destaque:

- **Efeito Gancho:** macroprolactinomas volumosos podem cursar com níveis baixos de prolactina em ensaio imunométrico. A explicação para tal achado reside no fato dos níveis elevados de prolactina saturarem os anticorpos de captura e revelação do método. Para driblar este efeito, realiza-se uma diluição prévia do soro (dosagem da prolactina diluída).

- **Macroprolactinemia:** ocorre pela ligação da IgG à prolactina, que altera suas propriedades funcionais. Os pacientes com esta condição apresentam hiperprolactinemia, porém sem sinais clínicos. A importância desta situação é que a macroprolactinemia pode ser detectada em pacientes com incidentalomas hipofisários, o que pode levar a um diagnóstico errôneo de prolactinoma. A macroprolactinemia pode ser pesquisada por métodos específicos (pesquisa de macroprolactina em gel de polietilenoglicol ou cromatografia líquida).

Na suspeita de um prolactinoma está indicada a realização de um estudo de imagem da região selar: TC ou RNM (método de preferência) – **FIGURA 5**. No momento do diagnóstico, cerca de 80% dos pacientes do sexo masculino apresentam-se com macroadenomas, enquanto apenas 20% das mulheres apresentam tumores maiores que 10 mm.

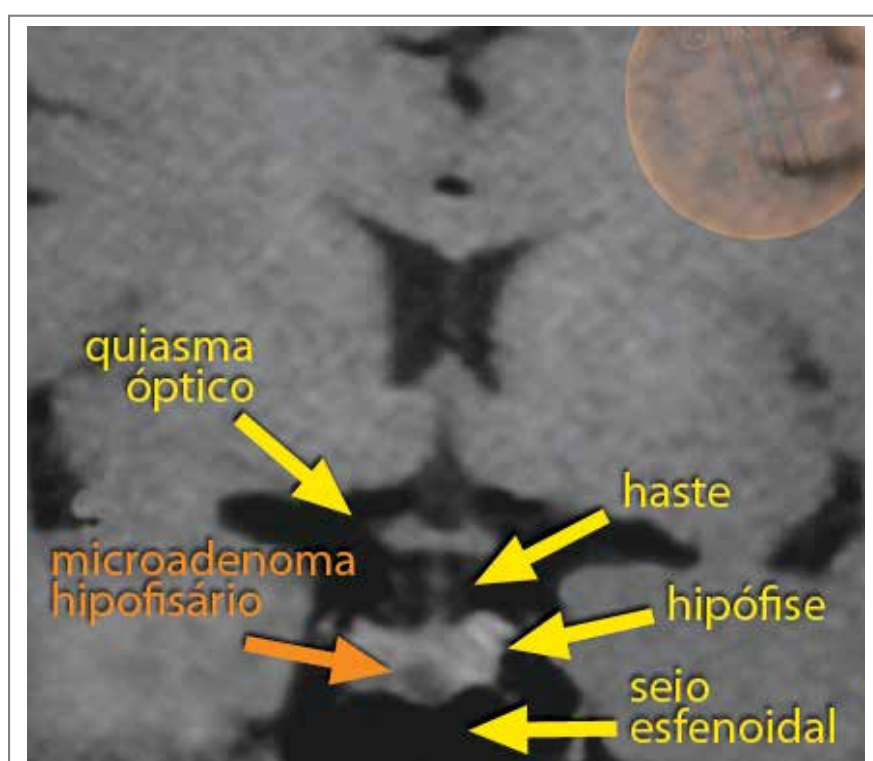


Fig. 5: RNM de sela túrcica evidenciando microadenoma hipofisário. Observe na figura as importantes referências anatômicas da hipófise.

3. Tratamento

Os objetivos do tratamento são: (1) controle dos sintomas; e (2) redução do volume tumoral e preservação da função hipofisária nos pacientes com macroadenoma. O tratamento está

indicado para os pacientes sintomáticos e para os pacientes com macroadenomas.

A primeira opção terapêutica para os prolactinomas (macro e micro) é a farmacoterapia com **Agonistas Dopaminérgicos**. Estas medicações atuam sobre os receptores D2 da dopamina nas células lactotróficas, inibindo a síntese de prolactina e o crescimento do tumor. A normalização dos níveis de prolactina ocorre em 80-90% dos pacientes. As drogas disponíveis em nosso meio são:

- **Bromocriptina** – 2,5 mg 2-3x ao dia, ou 7,5 mg uma vez ao dia na forma de liberação lenta (SRO). Os principais efeitos colaterais são: náuseas, cefaleia, tontura e fadiga. Intolerância importante à medicação, especialmente pelos efeitos colaterais gastrointestinais, pode ocorrer em até 15% dos pacientes. É a droga de escolha na gravidez, pela maior experiência desta droga durante a gestação.

- **Cabergolina** – 0,5 a 1 mg 2-3 vezes por semana. É a droga de escolha pela melhor eficácia, melhor perfil de efeitos colaterais e posologia mais adequada.

O sucesso terapêutico com os agonistas dopaminérgicos ocorre na maioria dos pacientes; entretanto, um subgrupo de pacientes não apresenta melhora com o tratamento (ausência de normalização dos níveis de prolactina e/ou redução tumoral após três meses de tratamento com doses ótimas das medicações). Especula-se que a ausência de resposta nestes pacientes deve-se à diminuição dos receptores D2 nas células tumorais. A cirurgia transesfenoidal é o tratamento de escolha para estes pacientes! Caso a medicação utilizada tenha sido a bromocriptina, pode-se tentar a troca pela cabergolina.

A cirurgia também está indicada nos macroprolactinomas com complicações (apoplexia com efeitos compressivos e risco de herniação) e com crescimento tumoral. A radioterapia convencional está reservada apenas para tumores grandes resistentes ao tratamento medicamentoso, e em que a cirurgia não obteve bons resultados.

QUADRO DE CONCEITOS III

- Os prolactinomas são os tumores hipofisários mais frequentes.
- O diagnóstico depende dos sintomas, da hiperprolactinemia e da RNM.
- Outras causas de hiperprolactinemia devem ser afastadas.
- O tratamento inicial é feito com agonistas dopaminérgicos.

ACROMEGALIA/GIGANTISMO

O GH age através da liberação de outro hormônio pelo fígado e outros tecidos periféricos, denominado **IGF-1** (fator de crescimento insulina-símile tipo 1), antigamente chamado de

somatomedina C. Sem este fator, o GH não consegue promover o seu efeito somatotrófico. Atualmente, já se pode dosar este fator, um teste muito mais confiável para o diagnóstico tanto da acromegalia/gigantismo quanto da deficiência de GH.

Os adenomas hipofisários somatotróficos (hipersecretores de GH) correspondem a 10-15% de todos os adenomas hipofisários – um percentual semelhante ao dos adenomas corticotróficos (doença de Cushing) e gonadotróficos. Nas crianças, a hipersecreção de GH leva a uma síndrome chamada **gigantismo**, gerando um crescimento linear desproporcional ao seu alvo genético (como visto no caso de gêmeos univitelinos, quando apenas um desenvolve a síndrome). Nos adultos, quando já temos o fechamento das placas epifisárias, surge a síndrome da **acromegalia** – ver adiante.

SAIBA MAIS...

Em mais de 95% dos casos a acromegalia é resultado da produção excessiva de GH, sendo os macroadenomas hipofisários as principais causas. Entretanto, temos outras causas de acromegalia, como: adenomas mistos de células secretoras de GH e prolactina; adenomas hipofisários ectópicos secretores de GH; carcinoma de células somatotróficas; adenomas pluri-hormonais; síndrome de *McCune Albright* e secreção ectópica de GH (muito raro) por tumores pancreáticos e linfomas.

Em < 5% dos casos a acromegalia resulta do excesso de GHRH, que pode ser hipotalâmico (hamartoma, glioma e gangliocitoma) ou ectópico, por tumores carcinoides, tumores das ilhotas pancreáticas, carcinoma de pulmão pequenas células, carcinoma medular da tireoide, feocromocitoma etc.

A acromegalia ocorre com igual frequência em homens e mulheres, podendo acontecer em qualquer idade, porém sendo mais comum na quarta e quinta década de vida. Ao contrário dos adenomas da doença de Cushing e dos

prolactinomas, que costumam ser do tipo microadenoma (< 10 mm), os adenomas secretores de GH costumam ser **macroadenomas** (> 10 mm). Portanto, além da síndrome da acromegalia, o paciente pode ter sinais e sintomas decorrentes de fenômenos expansivos (ex.: cefaleia, hemianopsia bitemporal).

1. Manifestações Clínicas e Prognóstico

Podemos resumir os sinais e sintomas da acromegalia na **Tabela** abaixo.

Manifestações Clínicas da Acromegalia

Alterações craniofaciais – FIGURA 6

- Aumento da mandíbula (prognatismo).
- Aumento do nariz e lábios.
- Aumento dos espaços entre os dentes.
- Macroglossia.
- Aumento dos seios paranasais, bossa frontal.
- Aumento da sela túrcica.

Alterações acrais (extremidades) – FIGURA 7

- Aumento do calibre dos dedos – dificuldade de usar anéis.
- Aumento progressivo do número do calçado.
- Aumento do coxim calcâneo (índice do calcâneo na radiografia).

Manifestações articulares

- Artrite de mãos, pés, quadril, joelho (semelhante à osteoartrite).

Manifestações cutâneas

- Aumento das pregas cutâneas (principalmente acima das sobrelhas).
- Pele oleosa (aumento das glândulas sebáceas).
- Hiperidrose.
- Acrocórdons ou *skin tags*.

Manifestações metabólicas

- Intolerância à glicose.
- *Diabetes mellitus*.

Manifestações cardiovasculares

- Hipertensão arterial.
- Hipertrofia ventricular esquerda/cardiomiopatia.
- Aumento do risco de complicações cardiovasculares e mortalidade.

Outras manifestações

- Voz ressonante (aumento das cordas vocais).
- Apneia do sono (aumento do tecido retrofaríngeo).
- Aumento do risco de pólipos adenomatosos e câncer de cólon.

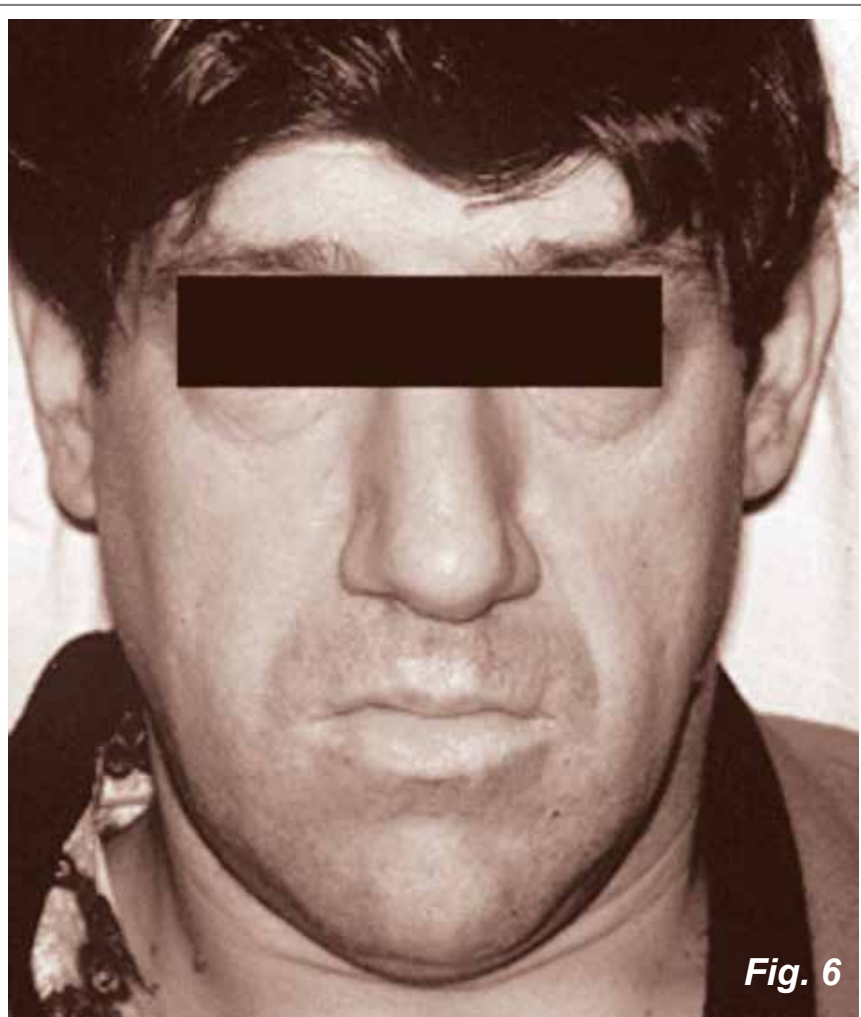


Fig. 6



Fig. 7

As queixas principais dos pacientes com acromegalia geralmente são sutis, pois as alterações estéticas aparecem de forma muito lenta e insidiosa. De uma forma geral, há um aumento das proeminências e extremidades (queixo, dedos, fronte), incluindo ossos e partes moles. Os órgãos e tecidos internos também podem aumentar de tamanho e volume (organomegalia). A este conjunto de alterações chamamos de macro-somia (macro = grande, somo = corpo).

Um aspecto fundamental da síndrome acromegálica é o que diz respeito às complicações cardiovasculares e neoplásicas. A acromegalia provoca um aumento de **2-3 vezes** na mortalidade, devido ao risco aumentado de complicações cardiovasculares: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, AVE. A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) está presente em 25-35% dos casos, enquanto o *diabetes mellitus*, em 10-25%. A hiperglicemia crônica pode ser explicada pelo efeito hiperglicemiante do GH, ao estimular a glicogenólise e gliconeogênese hepática. Há evidências de Hipertrofia Ventricular Esquerda (HVE) na maioria dos pacientes, havendo cardiomiopatia sintomática (ICC) em 15-20%. A apneia do sono é uma outra complicação comum na acromegalia. Ocorre pelo crescimento do tecido retrorinal da nasofaringe. Eventualmente, pode levar a hipoxemia, hipercapnia e arritmias cardíacas durante o sono.

O risco de pólipos adenomatosos no cólon, bem como o de Ca colorretal, está elevado na acromegalia, justificando a triagem com colonoscopia em homens com mais de 50 anos (subgrupo de maior risco). A presença dos acrocórdons (lesões cutâneas) pode ser indicativa das lesões colônicas.

2. Diagnóstico

O diagnóstico, primeiramente, deve ser suscitado para que possa ser investigado. Os

médicos devem ficar mais atentos para as alterações constitucionais das principais síndromes endócrinas – o não diagnóstico delas pode privar estes pacientes de um tratamento curativo. No caso da acromegalia, o tratamento definitivo aumenta a sobrevida do paciente. O primeiro passo na suspeita diagnóstica é realizar a dosagem do GH e IGF-1. Um GH menor que 0,4 ng/ml e um IGF-1 normal excluem o diagnóstico. Os demais pacientes devem ser submetidos ao **teste oral de tolerância à glicose**. Este teste se baseia no fato da produção de GH ser fisiologicamente suprimida pelo aumento dos níveis séricos de glicose. Após uma carga de glicose de 75 g, determina-se o nível sérico de GH a cada 30min por duas horas. Na acromegalia, esta carga de glicose é incapaz de reduzir os níveis séricos do hormônio para < 1 ng/ml e, eventualmente, há uma elevação paradoxal do hormônio.

Exclui o Diagnóstico de Acromegalia:

- ➔ GH randômico < 0,4 ng/ml e IGF-1 normal.
- ➔ Nadir do GH durante TOTG < 1,0 ng/ml e IGF-1 normal.

Confirma o Diagnóstico de Acromegalia:

- ➔ Nadir do GH durante TOTG > 1,0 ng/ml e IGF-1 elevado.

A segunda parte da investigação é encontrar o adenoma hipofisário. Para isso, utilizam-se os exames de imagem, como a **TC** e **RNM** da sela túrcica. O de maior sensibilidade é a RNM – **FIGURA 8**. Caso não se encontre nenhum tumor na região hipotálamo-hipofisária está indicada a dosagem do GHRH. Níveis elevados desta indicam a secreção deste hormônio por um tumor ectópico.

3. Tratamento

Os objetivos do tratamento da acromegalia são: (1) controlar os efeitos de massa locais; (2) normalizar a disfunção hormonal; e (3)

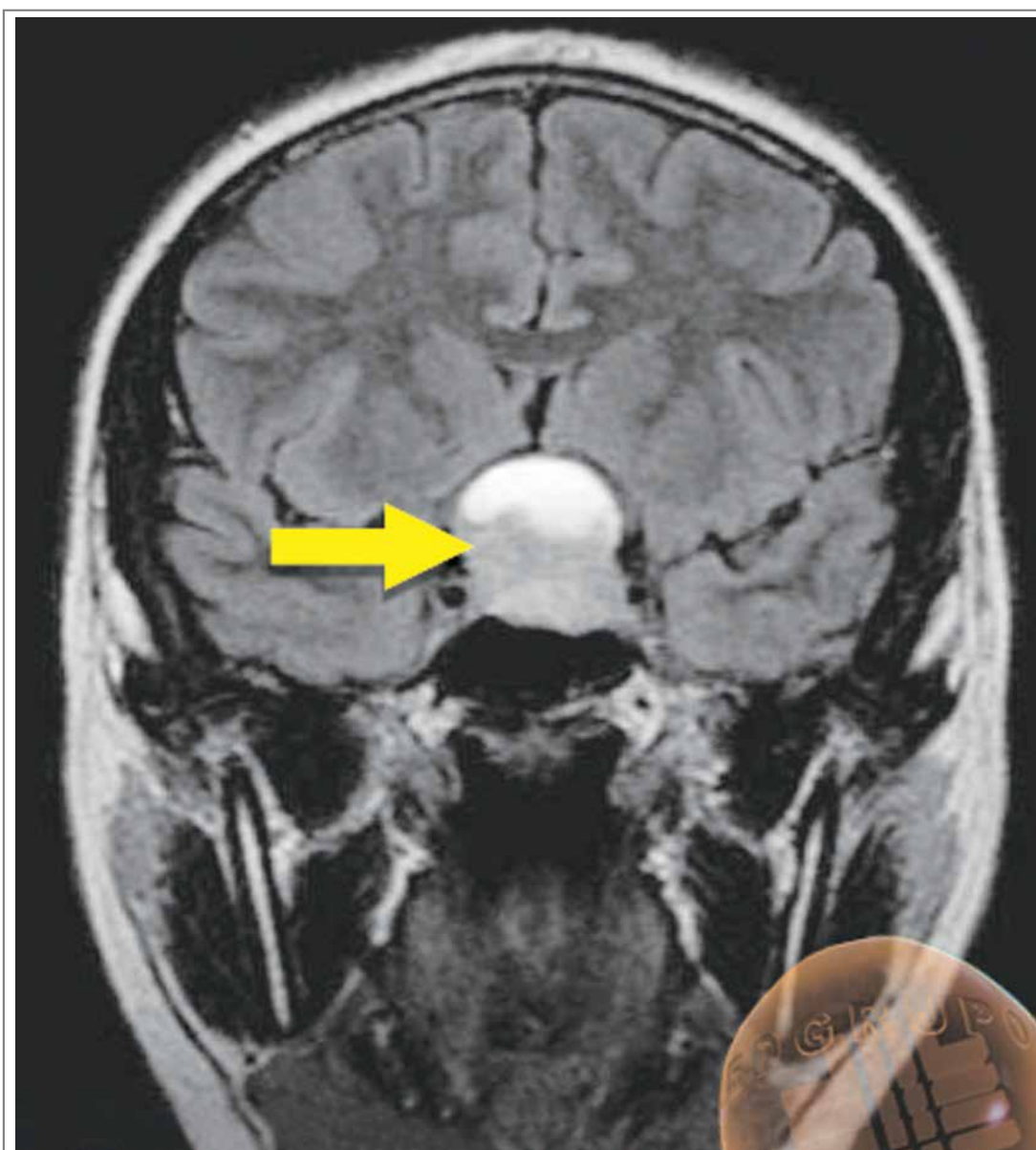


Fig. 8: RNM evidenciando macroadenoma hipofisário com extensão supraselular.

preservar a função normal da hipófise. Um tratamento é considerado efetivo quando normaliza os níveis de IGF-1 e GH, que deve ser < 1 ng/ml durante o TOTG.

A **cirurgia transesfenoidal** é o tratamento primário de escolha para a acromegalia. A chance de cura da acromegalia com a cirurgia de ressecção depende do tamanho do tumor. Nos microadenomas, oscila em torno de **90%**, e nos macroadenomas em menos de **50%**. Nos grandes macroadenomas, a cura é pequena. A cirurgia está indicada nos microadenomas e nos macroadenomas com alta probabilidade de cura cirúrgica (intrasselares). O controle pós-operatório deve ser feito com dosagens seriadas de GH (um mês após cirurgia) e IGF-1 (três meses após cirurgia). O hipopituitarismo desenvolve-se em 15% dos casos e a taxa de recorrência da acromegalia é de aproximadamente 10%. Um exame de imagem da sela túrcica deve ser solicitado três meses após a cirurgia.

Uma grande parte dos pacientes apresenta macroadenoma com expansão extrasselar, onde as taxas de cura pela cirurgia são baixas... Nestes pacientes está indicado o tratamento medicamentoso, que pode ser feita pelo uso de:

Análogos da Somatostatina: representam o tratamento de escolha para a maioria dos pacientes e agem através de sua ligação com receptores específicos (*Somatostatin Receptors* – SSTR); já foram identificados cinco subtipos de receptores em humanos, sendo que os subtipos SSTR 2 e 5 são os mais prevalentes nos adenomas secretores de GH. Os análogos da somatostatina disponíveis são: **Octreotide LAR** (*Long Acting Release*) na dose de 10 a 30 mg IM a cada 28 dias; **Lanreotide SR** (*Slow Release*) 30 mg IM a cada 7-14 dias e **Lanreotide Autogel** 60-120 mg SC a cada 28 dias. O sucesso terapêutico pode ser obtido em 55-60% dos pacientes, com normalização dos níveis de IGF-1 e GH e redução tumoral. Os efeitos colaterais mais comuns são os gastrointestinais (náuseas, desconforto abdominal, flatulência etc.), que costumam ser leves e transitórios. Dor no local da aplicação, hipotireoidismo central, alopecia e colelitíase sintomática já foram relatadas. Este grupo de medicações também pode ser utilizado no pré-operatório com objetivo de reduzir a morbidade e melhorar as condições clínicas do paciente.

Agonistas Dopaminérgicos: atuam nos receptores D2 que também estão expressos nas células tumorais. A cabergolina apresenta melhores resultados que a bromocriptina, pois sua capacidade de ligação com os receptores D2 e ação é mais prolongada. O tratamento com a cabergolina apresenta resultados inferiores aos obtidos pelos análogos de somatostatina, devendo ser usada preferencialmente nos pacientes com adenomas cossecretores de GH e prolactina. A cabergolina também pode ser associada aos análogos de somatostatina nos casos

parcialmente resistentes ao tratamento isolado com os análogos.

Antagonista do Receptor do GH: representa uma nova estratégia terapêutica no tratamento da acromegalia e deve ser indicada para os pacientes com resistência ou intolerância aos análogos da somatostatina. O **Pegvisomant** é um análogo mutado da molécula de GH (com maior afinidade pelo receptor do GH), que ocupa os receptores e bloqueia a produção hepática de IGF-1. A normalização dos níveis séricos de IGF-1 é conseguida em cerca de 90% dos pacientes, porém não há efeito sobre a massa tumoral, que pode até aumentar. A dose é 10-40 mg/dia SC e o tratamento deve ser acompanhado apenas com a dosagem sérica do IGF-1, além dos exames de imagem. Os efeitos colaterais mais comuns são reação local e elevação das transaminases, que devem ser monitoradas com o tratamento (de 6/6 meses). Os inconvenientes do tratamento são a necessidade diária de aplicação de injeção SC e o custo excessivo.

A **Radioterapia** está reservada para os casos que não apresentam indicação cirúrgica e não responderam ao tratamento medicamentoso. Estão disponíveis duas modalidades terapêuticas: (1) radioterapia convencional, que apresenta como inconvenientes um maior período para obtenção dos resultados, maior risco de hipopituitarismo e disfunção cognitiva, além de possível lesão do nervo óptico, isquemia cerebral e carcinogênese cerebral secundária; (2) radioterapia estereotáxica, que permite a administração de uma dose elevada de radiação ionizante, com alta precisão, restrita a uma pequena região e com mínimo efeito nocivo ao tecido circunjacente. O risco de complicações é menor se a técnica for corretamente aplicada.


QUADRO DE CONCEITOS IV

- A acromegalia cursa com aumento do risco cardiovascular e com aumento do risco de Ca colorretal.
- A acromegalia está mais associada com MACROadenomas.
- O diagnóstico é confirmado com GH durante TOTG > 1,0 ng/ml e IGF-1 elevado.
- O tratamento inicial é cirurgia transesfenoidal.
- O tratamento medicamentoso está indicado nos não candidatos à cirurgia. Os análogos da somatostatina são as drogas de escolha.

OUTROS ADENOMAS HIPOFISÁRIOS HIPERFUNCIONANTES

Faltaram o adenoma corticotrófico, o gonadotrófico e o tireotrófico. O primeiro, na verdade, é a doença de Cushing, descrita no capítulo 1 desta apostila. O segundo, geralmente, se manifesta com pan-hipopituitarismo ou com puberdade precoce, se existente nas crianças. O terceiro é uma causa muito rara de hipertireoidismo e foi descrita no volume 1 de Endocrinologia.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 2. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 3. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
-
- 



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO
SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL - SP

1 - Dentre as doenças apresentadas nas alternativas abaixo, assinale aquela que não causa hipercalcemia:

- Insuficiência adrenal primária.
- Feocromocitoma.
- Hipertireoidismo.
- Hipogonadismo hipergonadotrófico.
- Sarcoidose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO - RJ

2 - A droga que pode causar insuficiência adrenal primária é:

- Furosemida.
- Piperacilina + tazobactam.
- Propranolol.
- Cetoconazol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ANTÔNIO PEDRO - RJ

3 - O radiofármaco útil para a localização de feocromocitomas, em especial quando os tumores são múltiplos, extrassuprarrenais, recidivantes ou metastáticos, é:

- NP-59.
- Metaiodobenzilguanidina.
- Betaiodometil-19-norcolesterol.
- 3,4-di-hidroxifenolglicol.
- Tecnécio-99m.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE
RIO DE JANEIRO - RJ

4 - As alterações esperadas em uma criança com hipoparatiroidismo e função renal normal são:

- Hipercalcemia e normofosfatemia.
- Hipercalcemia e hiperfosfatemia.
- Hipercalcemia e hipofosfatemia.
- Hipocalcemia e hiperfosfatemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP

5 - Paciente é encontrado inconsciente e trazido à emergência. Ao exame, apresenta-se respirando lentamente; não cianótico; pupilas isocóricas; PA = 90 x 60 mmHg; FC = 105 bpm; mucosa oral, áreas expostas ao sol, mamilos, linhas verticais hiperpigmentadas. Considere a afirmação: o melhor é administrar glicose hipertônica e hidrocortiso-

na EV, porque esse paciente encontra-se em crise adisoniana.

- As duas afirmativas são verdadeiras, e a segunda justifica a primeira.
- As duas afirmativas são verdadeiras, mas a segunda não justifica a primeira.
- A primeira afirmativa é verdadeira, e a segunda é falsa.
- A primeira afirmativa é falsa, e a segunda é verdadeira.
- As duas afirmativas são falsas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS
SÃO PAULO - SP

6 - Homem de 45 anos apresenta um carcinoma de adrenal esquerda produtor de cortisol. Dos abaixo, os dados mais prováveis neste caso são:

	Pigmen- tação Cutânea	Potássio Sérico	Hemo- grama
A	aumentada	aumentado	linfocitose
B	normal	diminuído	linfopenia
C	normal	aumentado	linfocitose
D	aumentada	diminuído	linfopenia
E	aumentada	diminuído	linfocitose

- (VER IMAGEM).
- (VER IMAGEM).
- (VER IMAGEM).
- (VER IMAGEM).
- (VER IMAGEM).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA
E ORTOPEDIA - RJ

7 - Paciente do sexo feminino, 48 anos de idade, procura médico da família por apresentar amenorreia, fogachos, sudorese e fortes dores articulares (pés, mãos e articulação têmporo-mandibular) nos últimos seis meses. Refere diagnósticos recentes de hipertensão e diabetes, fazendo uso de metformina e losartan regularmente. Nega história familiar de hipertensão e *diabetes mellitus*. Não é tabagista ou etilista. Ao exame físico, apresenta índice de massa corporal de 24,0 kg/m², dedos de mãos e pés edemaciados e prognatismo. Qual o provável diagnóstico da paciente?

- Acromegalia.
- Síndrome de Cushing.
- Prolactinoma.
- Síndrome metabólica.
- Doença de Addison.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO JOÃO GOULART – HOSPITAIS
MUNICIPAIS – RJ**

8 – Paciente, 52 anos de idade, em investigação diagnóstica devido a quadro de obesidade centrípeta, estrias cutâneas largas em abdome, equimoses em membros superiores e *diabetes mellitus*. Considerando o diagnóstico provável, a conduta inicial mais adequada é:

- Dosagem de cortisol após altas doses de dexametasona (2 mg a cada 6/6h) durante 2 dias.
- Tomografia computadorizada de abdome e dosagem de cortisol salivar às 8h da manhã.
- Tomografia computadorizada de abdome e dosagem de ACTH e cortisol às 8h da manhã.
- Dosagem de cortisol, às 8h da manhã, após supressão noturna com dexametasona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO
ALEGRE – RS**

9 – Considere os sinais/sintomas a seguir:

- Galactorreia;
- Hemianopsia bitemporal;
- Poliúria e polidipsia.

Quais deles podem estar presentes em paciente com macroadenoma de hipófise não funcionante?

- Apenas I.
- Apenas II.
- Apenas III.
- Apenas II e III.
- I, II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO LUCAS DA PUC – RS**

10 – Em relação à hiperprolactinemia, analise as seguintes afirmativas:

- Drogas antipsicóticas e antidepressivas são causas comuns de hiperprolactinemia leve, mas podem elevar a prolactina semelhante a níveis de adenoma de hipófise;
- É o achado laboratorial mais constante da necrose de hipófise pós-parto;
- Os agonistas dopaminérgicos são as drogas de eleição para tratamento dos microprolactinomas, mas não dos macroprolactinomas.

Está/estão CORRETA (s) a (s) afirmativa (s):

- I, apenas.
- II, apenas.
- III, apenas.
- I e II, apenas.
- I, II e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO
GRANDE DO SUL – RS**

11 – No pós-operatório de feocromocitoma devemos estar atentos à ocorrência de:

- Hipertensão.
- Hipotensão.
- Hipoglicemia.
- a + b.
- a + b + c.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO
GRANDE DO SUL – RS**

12 – Em pacientes que desenvolvem hiperparatireoidismo primário, a apresentação clínica mais frequente é:

- Úlcera péptica.
- Osteíte fibrosa.
- Assintomática.
- Nefrolitíase.
- Alterações de comportamento.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****ALIANÇA SAÚDE – PR**

13 – Paciente do sexo feminino, 32 anos de idade, nuligesta, refere que os ciclos menstruais eram regulares há cerca de cinco anos, quando passou a apresentar oligomenorreia. Refere que a última menstruação de que tem lembrança ocorreu há cerca de dois anos. Queixa-se também de cefaleia frontal e secreção mamária bilateral, de cor branca, surgida há cerca de um ano. Veio à consulta encaminhada por um oftalmologista, que relata perda visual em hemisférios temporais bilateralmente. Ao exame físico apresenta hemianopsia bitemporal, galactorreia bilateral e sinais vitais normais. Os exames laboratoriais revelaram-se normais, exceto pela prolactina que estava em 265 ng/ml (Valor de referência = 2 a 25 ng/ml). O exame de ressonância magnética revelou uma lesão expansiva hipointensa em T1 e com pouca impregnação pelo contraste magnético, na região de sela túrcica, com 2,5 cm no maior diâmetro, comprimindo levemente o quiasma óptico. A conduta inicial CORRETA para o caso é:

- Exérese cirúrgica do adenoma por via transesfenoidal.
- Exérese cirúrgica do adenoma por via transcraniana.
- Uso de agonista dopaminérgico por via oral, como a bromocriptina ou a cabergolina.
- Radioterapia do tumor.
- Uso de levotiroxina por via oral para suprimir o TSH.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE DE
CURITIBA – PR**

14 – Paciente feminina, 18 anos, história de asma brônquica com exacerbações frequentes, refere fazer uso regular de medicação via oral para exacerbações asmáticas além de uso irregular das medicações inalatórias. Internada há 1 semana devido a trauma com fraturas em membros inferiores com fixação cirúrgica. Evolui com quadro de hipotensão (80/40 bpm); hipoglicemia (glicemia capilar: 55 mg/dl); hiponatremia (124 mmol/L) e hipercalemia (6,5 mmol/L). Qual a melhor alternativa?

- Trata-se de provável insuficiência suprarrenal. A medicação de uso oral para exacerbações de asma trata-se provavelmente de corticosteroide que provocou supressão de suprarrenal. A retirada do corticosteroide durante o internamento associada ao trauma cirúrgico levaram a hipocortisolismo sintomático.
- Trata-se de hiponatremia secundária a hipoglicemia gerada pela baixa ingestão oral associada ao trauma cirúrgico.
- A reposição volêmica inadequada no pós-operatório imediato ocasionou os distúrbios metabólicos citados.
- Houve certamente uma hemorragia grave que evoluiu para síndrome de Sheehan.
- A ausência de avaliação da função renal através da creatinina a elaboração de uma hipótese clínica adequada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ANGELINA CARON – PR

15 – Paciente com suspeita de síndrome de Cushing apresenta níveis plasmáticos de cortisol = 24 ng/gl (VR: 5-25 ng/dl) após a administração de 1 mg de dexametasona (a zero hora). Após 2 mg de dexametasona a cada 6 horas os níveis de cortisol foram de 22 ng/dl, com níveis indetectáveis de ACTH. O próximo exame a ser solicitado para esclarecimento diagnóstico é:

- Tomografia computadorizada de sela túrcica.
- Sódio e potássio séricos.
- Tomografia computadorizada de tórax.
- Coleta de ACTH do seio petroso.
- Tomografia computadorizada de abdome.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM

16 – No hiperparatireoidismo primário encontramos:

- Níveis aumentados de cálcio associado a níveis aumentados ou inapropriadamente normais do hormônio paratireóideo (PTH).
- Níveis aumentados de hormônio paratireóideo (PTH) e níveis baixos de cálcio sérico.
- Níveis baixos de hormônio paratireóideo (PTH) associado a níveis baixos de cálcio.
- Níveis baixos de hormônio paratireóideo (PTH) associado a níveis elevados de cálcio sérico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF

17 – No que se refere ao câncer de esôfago, cirrose e doença de Crohn, julgue o item subsecutivo. Se a ressonância magnética de abdome revelar a presença de nódulo sólido homogêneo de 3 centímetros de diâmetro na glândula suprarrenal esquerda, existe indicação de adrenalectomia, mesmo na ausência de produção hormonal associada?

- CERTO.
- ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS

18 – Homem de 23 anos comparece à consulta médica por episódios de cefaleia e fadiga. Possui antecedente familiar (pai com hipertensão). Ao exame físico, foi constatada PA = 160 x 110 mmHg. Após duas semanas, retorna com exames laboratoriais, os quais apresentam:

PA = 150 x 100 mmHg; creatinina = 0,6 mg/dl; potássio = 3,0 mEq/L; bicarbonato = 36 mmol/L; bilirrubina total = 0,8 mg/dl; hemoglobina = 14 g/dl; urina tipo I sem alterações. Com relação ao diagnóstico, assinale a alternativa CORRETA:

- Hiperaldosteronismo primário deve ser afastado.
- Hipertensão arterial do avental branco.
- Ansiedade.
- Hipertensão arterial primária.
- Tomografia de crânio.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ BELÉM – PA

19 – Lactente de 40 dias de vida, sexo masculino, apresentando quadro de vômitos incoercíveis, perda ponderal e desidratação importante, além de hipotensão e livedo reticular na pele, refratário ao uso de fluidos e catecolaminas. Exames laboratoriais evidenciaram hiponatremia e hiperpotassemia, além de ureia elevada, com níveis de creatinina plasmática normal para idade. O provável diagnóstico é:

- Estenose hipertrófica do piloro.
- Hiperplasia adrenal congênita.
- Insuficiência renal aguda.
- Sepse.
- Geca.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PARÁ SANTARÉM – PA

20 – Sobre hipercalcemia, marque a alternativa CORRETA: a) No caso de hipercalcemia maligna, a secreção tumoral de calcitriol é a principal causa.

- A calcitonina tem um tempo de início de ação de aproximadamente 96 horas.
- Iniciar tratamento imediato se elevação súbita dos níveis de cálcio sérico, presença de sintomas ou valores > 14 mg/dl.
- A dosagem do nível sérico do cálcio total é mais fidedigna que do cálcio ionizado.
- O ácido zoledrônico não tem contraindicação para hipercalcemia em gestantes e lactentes.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO GRANDE DO NORTE – RN

21 – Dentre as glândulas abaixo, aquela que mais frequentemente e mais facilmente é autotransplantada é:

- Tireoide.
- Testículo.
- Paratireoide.
- Suprarrenal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL INFANTIL VARELA
SANTIAGO - RN**

22 – Paciente do sexo feminino, 37 anos, vai à consulta com queixas de redução da libido, atrofia mamária, ganho de peso, fala arrastada e astenia intensa. Os achados do exame físico: Mamas atróficas, anasarca (+/4+) e redução da pilificação genital. Traz alguns exames laboratoriais que revelam um T4 livre baixo, TSH no limite inferior, cortisol basal baixo mesmo após estimulação com ACTH, testosterona baixa e FSH e LH nos limites inferiores. Qual o exame mais apropriado para elucidar a doença de base?

- Cintilografia de tireoide.
- Tomografia de abdome.
- Ressonância magnética de crânio.
- Teste da pituitária anterior.
- Doppler de MMII.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE
DE MEDICINA DE RP DA USP - SP**

23 – Mulher, 49 anos, apresenta dor óssea e fraqueza progressiva há 1 ano. Os exames laboratoriais evidenciaram hipercalcemia e hipofosfatemia leves, tendo sido considerado um provável diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. Com essas informações é possível afirmar que:

- A confirmação diagnóstica do hiperparatireoidismo primário deve ser feita a partir da ultrassonografia do pescoço, ao se detectar uma paratireoide aumentada.
- Deve-se realizar uma cintilografia de paratireoide com iodo 131 para obter o diagnóstico topográfico de um provável adenoma de paratireoide.
- É pouco provável que a causa do hiperparatireoidismo seja um carcinoma de paratireoide, já que, nesse caso, o mais provável seria uma hipercalcemia moderada ou grave.
- É mandatória a investigação da função renal, uma vez que a doença renal crônica é uma importante causa de hiperparatireoidismo primário.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE
DE MEDICINA DE RP DA USP - SP**

24 – Em um plantão você é chamado para avaliar um menino com 9 dias apresentando vômitos há 3 dias, perda de peso e queda do estado geral. Este recém-nascido havia tido alta da maternidade com 2 dias de vida, em bom estado geral, após o nascimento por parto a termo sem intercorrências, com peso de 3.230 gramas e Apgar 8/10. O exame físico inicial demonstrou um paciente em regu-

lar estado geral, desidratado, emagrecido, taquicárdico e hipoativo. Além destas alterações, chamou atenção a presença de hipospádia e criptorquidia. Entre outros exames laboratoriais solicitados, chamou atenção o resultado dos eletrólitos e da glicemia (Na = 123 mEq/L; K = 6,9 mEq/L; glicemia = 45 mg/dl). De acordo com os dados apresentados acima, qual seria a medida terapêutica mais eficaz direcionada à doença de base deste paciente?

- Expansão volêmica rápida com solução salina.
- Antibioticoterapia.
- Hidro cortisona.
- Aminas vasoativas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNICAMP - SP**

25 – Homem, 57 anos, negro, há 7 meses refere mal-estar, cansaço fácil, fadiga, náuseas, diminuição do apetite e emagrecimento de 5 kg no período. Está em tratamento regular para hipertensão arterial sistêmica com betabloqueador e inibidor de enzima conversora de angiotensina. É diabético em uso de insulina há 6 anos. Procurou o pronto-socorro, por duas vezes, pois sua pressão estava muito baixa e desmaiou, sendo orientado a suspender o inibidor de enzima conversora de angiotensina. Exame físico: PA sentado = 90 x 62 mmHg; PA em pé = 70 x 58 mmHg; FC = 74 bpm; oximetria de pulso = 96% (em ar ambiente); corado; hidratado. Pulmões: murmúrio vesicular presente sem ruídos adventícios. Coração: bulhas rítmicas normofonéticas sem sopros. Membros inferiores: ausência de edema. Exames laboratoriais: Na sérico = 121 mEq/L; K sérico = 5,4 mEq/L; glicemia = 67 mg/dl; creatinina sérica = 1,2 mg/dl e ureia sérica = 42 mg/dl. O DIAGNÓSTICO É:

- Insuficiência renal crônica.
- Insuficiência suprarrenal primária crônica.
- Hiperaldosteronismo primário.
- Hipercortisolismo primário.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO
SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL - SP**

26 – Em relação ao cortisol, assinale a alternativa INCORRETA:

- É fabricado pela zona fasciculada das suprarrenais.
- O comando de fabricação se dá pelo ACTH (adeno-hipófise).
- A secreção apresenta ritmo circadiano, com pico às 16h.
- Até o primeiro ano de vida não há ritmo circadiano.
- A metabolização ocorre no fígado e seus metabólitos têm excreção renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

27 – A patologia frequentemente presente na neoplasia endócrina múltipla do tipo 2 é:

- Adenoma de paratireoide.
- Adenoma de hipófise.
- Gastrinoma.
- Carcinoma medular de tireoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

28 – Uma das ações fisiológicas do Paratormônio (PTH) é:

- Diminuir a calcemia.
- Estimular a formação óssea.
- Aumentar a fosfatúria.
- Inibir a conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

29 – Um menino de seis anos de idade tem diagnóstico de abscesso periamigdaliano firmado há cinco dias, quando iniciou o uso de clavulanato de amoxicilina, sendo submetido à drenagem cirúrgica do abscesso periamigdaliano há 72 horas. Desde esse dia, houve regressão da febre e melhora da aceitação da alimentação até 24 horas atrás, quando surgiram astenia intensa e hipotensão postural. O exame físico mostra: PA = 80 x 50 mmHg; FC = 128 bpm; FR = 28 irpm; sem tiragem; SatO₂ = 98% e acentuada adinamia. Na anamnese são relatados episódios recorrentes de taquidispneia e sibilância, tendo sido diagnosticada asma desde os três anos de idade, e o último episódio de crise ocorreu há 45 dias, exigindo hospitalização por cinco dias durante os quais foi medicado com metilprednisolona IV e salbutamol inalatório. Recebeu alta hospitalar com prescrição de prednisolona oral e salbutamol inalatório por mais cinco dias. A mãe do paciente refere que, por conta própria, manteve o uso de prednisolona por via oral até o início do quadro atual. O nível plasmático de cortisol, após a administração intravenosa de 0,5 mcg de ACTH, foi de 8 mcg/dl. Nesse caso, o tratamento medicamentoso imediato deve ser:

- Fludrocortisona oral.
- Vancomicina intravenosa.
- Hidrocortisona intravenosa.
- Hidrocortisona intravenosa e fludrocortisona oral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTÔNIO PEDRO – RJ

30 – A cintilografia com metaiodobenzilguanidina é útil para a localização de:

- Neoplasia pancreática intra-acinar.
- Carcinoma medular da tireoide.
- Metástase intra-hepática de tumores colônicos.
- Cistos esplênicos periféricos.
- Feocromocitomas extrasuprarrenais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ

31 – Para o preparo pré-operatório do feocromocitoma são utilizados:

- A estimulação alfa, seguida pela estimulação beta-adrenérgica.
- O bloqueio alfa, seguido pela estimulação beta-adrenérgica.
- A estimulação alfa, seguida pelo bloqueio beta-adrenérgico.
- O bloqueio alfa, seguido pelo bloqueio beta-adrenérgico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP

32 – Paciente com osteoporose em uso de carbonato de cálcio e vitamina D feita em farmácia de manipulação. Apresenta-se com quadro convulsivo devido a hipercalcemia. Níveis séricos de vitamina D (25-OH-colecalciferol) acima do limite superior de detecção. Neste caso a causa mais provável para a hipercalcemia do paciente é:

- Tuberculose.
- Mieloma múltiplo.
- Paraneoplásico por “PTH like”.
- Intoxicação exógena por vitamina D.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2) HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ



33 – Paciente de 7 anos, com sinais de precocidade sexual acompanhados de virilização. Os exames laboratoriais mostram aumento dos níveis séricos de 17-hidroxi-progesterona e de androgênios adrenais. O diagnóstico é:

- Hiperplasia adrenal por deficiência de 11-hidroxilase.
- Hiperplasia adrenal por deficiência de 21-hidroxilase.
- Tumor adrenal.
- Tumor virilizante.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE – RS

34 – Qual o quadro laboratorial característico da deficiência grave e prolongada de vitamina D?

- Cálcio alto, fósforo baixo e Paratormônio (PTH) elevado.
- Cálcio alto, fósforo alto e PTH baixo.
- Cálcio normal ou baixo, fósforo baixo e PTH elevado.
- Cálcio normal ou baixo, fósforo alto e PTH elevado.
- Cálcio baixo, fósforo baixo e PTH baixo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS

35 – Paciente feminina, 40 anos, relata que nos últimos meses desenvolveu obesidade centrípeta, estrias cutâneas e hiperglicemia. Vem à consulta por hipertensão de difícil controle. O exame inicial para rastreamento de hipertensão secundária será:

- Polissonografia.
- Relação aldosterona-renina em amostra de sangue.
- Dosagem de cortisol plasmático às 8h da manhã.
- Cortisol em urina 24h.
- Metanefrinas urinárias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

36 – Um recém-nascido do sexo masculino com 11 dias de vida apresenta falta de ganho de peso, episódios de vômito, diarreia e recusa alimentar. Apresenta-se em mau estado geral, desnutrido, desidratado, hipotenso, com má perfusão periférica, respiração acidótica e presença de levedo reticular. Abdome flácido, genitais sem alterações. Hemograma com Hb: 16; VG: 51; leucócitos: 18.000; bastões: 13%; segmentados: 40%; linfócitos: 40%; plaquetas: 190.000. Sódio: 126 mg/dl; potássio: 6,1 mg/dl; gasometria com acidose metabólica; glicemia: 90 mg/dl. No manejo deste paciente, além da expansão volumétrica com soro fisiológico, deve-se:

- Realizar medidas para diminuição da hipercalemia com solução de glicinsulina.
- Iniciar corticoterapia com hidrocortisona endovenosa.
- Iniciar antibioticoterapia de amplo espectro.
- Solicitar avaliação da cirurgia pediátrica.
- Realizar punção liquórica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR

37 – Paciente de 26 anos de idade é admitido na unidade de terapia intensiva em pós-operatório de excisão transesfenoidal de tumor de hipófise. Evolui no pós-operatório imediato com polidipsia e poliúria. Neste momento a glicemia capilar foi de 152 mg/dl. Levando em consideração a hipótese diagnóstica principal, o tratamento seria:

- Insulina regular conforme a glicemia capilar.
- Restrição de água oral.
- Desmopressina.
- Dexametasona.
- Metformina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE GOIÁS – GO

38 – Durante investigação de dor lombar em paciente do sexo masculino, de 65 anos, foi solicitada Tomografia Computadorizada (TC) de abdome. Evidenciado nódulo de 2,5 cm em adrenal direita. Foi solicitada nova TC com protocolo para adrenais, que confirmou tamanho da lesão. Qual das seguintes características do fenótipo da imagem sugere malignidade?

- Baixa densidade na fase pré-contraste (< 10 unidades Hounsfield).
- Margens bem definidas.
- Clareamento do contraste endovenoso após 10-15 minutos igual a 30%.
- Tamanho de 2,5 cm.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

39 – Que lesão maligna é mais frequentemente encontrada na adrenal?

- Sarcoma adrenal.
- Adenocarcinoma adrenal.
- Feocromocitoma maligno.
- Câncer metastático (de outros órgãos).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UDI HOSPITAL – MA

40 – Que dado semiótico pode auxiliar na diferenciação de insuficiência adrenal primária da secundária?

- Pressão arterial.
- Coloração da urina.
- Coloração da pele.
- Presença ou não de dor abdominal.
- Caracteres sexuais secundários.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO VANDERLEI – PB

41 – Homem, 25 anos, relata que há 6 meses apresenta-se com astenia, anorexia, episódios sincopais, com tendência à hipotensão arterial e hipoglicemias. Houve perda de 10 kg neste período, e notou a pele mais escura desde então. Foi internado na UTI há 6 horas com hipotensão arterial e hipoperfusão tecidual após submeter-se a uma apendicectomia não complicada, que não respondem ao uso de antibióticos, hidratação intensa e drogas vasoativas. Qual seria a conduta mais adequada com a sua respectiva justificativa?

- Iniciar anticoagulação plena com heparina, visto que trata-se de uma embolia pulmonar que instalou-se após uma cirurgia abdominal.
- Mudar o esquema antibiótico visando Gram-negativos e anaeróbios, já que se trata de uma sepse abdominal.
- Iniciar esquema antirretroviral, e solicitar ELISA para HIV, visto que trata-se de paciente com provável Aids.
- Fazer corticoides intravenosos em doses baixa (hidrocortisona 100 mg IV 6/6 horas) e hidratação intensa com soro fisiológico, visto que se trata de crise adrenal, a qual deverá ser investigada à posteriori.
- Iniciar anfotericina B, pois trata-se de uma provável sepse de etiologia fúngica, como complicação tardia de cirurgia abdominal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE JOÃO PESSOA – PB

42 – Uma paciente se apresenta com amenorreia e galactorreia. Seus níveis de prolactina estão elevados. Ela não está e nem nunca esteve grávida. Além de pesquisar a presença de um prolactinoma, também são necessárias outras causas possíveis que levariam ao aumento da prolactina, como a elevação de:

- Dopamina.
- Ácido Gama-Aminobutírico (GABA).
- Ativação do receptor do tipo II da histamina.
- Hormônio Liberador da Tireotrofina (TRH).
- Hormônio liberador de corticotrofina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS - TO

43 – Paciente de 21 anos, sexo feminino, foi admitida em serviço de clínica médica com astenia, anorexia, emagrecimento de cerca de 5 kg, hipotensão, dores abdominais e hiperpigmentação, com 2 meses de evolução. Nos antecedentes pessoais não havia história de tuberculose, trauma ou cirurgia. Negava hábitos alcoólicos, drogas ou qualquer outra medicação. Os antecedentes familiares eram irrelevantes. Na admissão, a doente apresentava-se deprimida e emagrecida com hiperpigmentação na face, linhas interdigitais da palma das mãos e nos lábios. A pressão arterial era de 80 x 44 mmHg, o pulso era de 110 bpm e não tinha febre. A ausculta cardíaca e pulmonar eram normais. A palpação abdominal era normal, o baço e o fígado não eram palpáveis. Os exames laboratoriais revelaram: hemoglobina: 12,8 g/dl; leucócitos: 7,4 x 10/L com 42% de linfócitos e 49% de neutrófilos; 5% de eosinófilos; 4% de monócitos e 0% de basófilos; plaquetas: 264 x 10/L. Velocidade de sedimentação na 1ª hora: 11 mm (Westergreen). Proteína C-reativa: negativa; sódio: 135 mmol/L; potássio 6,8 mmol/L; cálcio: 10.1 mg/dl; magnésio: 1,81 mg/dl; fósforo: 6,66 mg/dl; glicose: 80 mg/dl, ureia: 22.1 mg/dl; creatinina: 0.68 mg/dl; AST: 60 U/L; ALT: 47 U/L; bilirrubina total: 0.7 mg/dl. O estudo da coagulação do sangue era normal. ACTH: 2302.0 pg/ml (normal: 7.0-51); cortisol (manhã e tarde): < 0.2 mg/dl (normal: 4.3-22.4); aldosterona: indetectável (normal: 10-160 pg/ml); renina: 969.0 pg/ml (normal: 3.6-20.1 pg/ml). Baseado na história clínica acima, qual o diagnóstico MAIS PROVÁVEL da paciente?

- Síndrome de Cushing.
- Feocromocitoma.
- Doença de Addison.
- Tireoidite de Hashimoto.
- Síndrome de Sheehan.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP - SP

44 – Menina, 1 ano e 8 meses de idade, previamente hígida, com crescimento e desenvolvimento neuropsicomotor normais, sem antecedentes patológicos ou familiares significativos. HMA: apresenta pubarca e acne há 2 meses. EF: estatura e peso acima do percentil 97, fâcies atípica, bom estado geral, presença de acne facial e discreta hipertrofia muscular. A idade óssea é de 3 anos. Não são observadas outras anormalidades ao exame físico, a não ser EG: a genitália externa é feminina, com clitóris aumentado, presença de 2 orifícios e ausência de fusão da rafe mediana. O estágio de Tanner é M1P3. Qual das opções abaixo contém o (s) exame (s) necessário (s) para a confirmação do provável diagnóstico?

- Dosagem de LH e FSH: basal e após estímulo com GnRH e ressonância nuclear magnética do sistema nervoso central e da sela túrcica.
- Dosagem de estradiol, progesterona, citologia vaginal e ultrassonografia pélvica.
- Dosagem de androgênios, cortisol basal e cortisol após supressão com dexametasona por 5 dias e tomografia computadorizada das adrenais.

d) Dosagem de androgênios, cortisol e de 17-hidroprogesterona: basal e após estímulo com ACTH.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP - SP

45 – Menina, 13a, com diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico há 2 meses, em uso de prednisona (2 mg/kg/dia) há 45 dias, com doença controlada. Há 3 dias com inúmeros episódios de vômitos, não consegue ingerir a medicação. Nega febre. Exame físico: regular estado geral; afebril; pulsos finos; PA = 76 x 36 mmHg (abaixo percentil 3); FC = 120 bpm; FR = 30 irpm; ausência de rigidez de nuca. Exames laboratoriais: glicemia = 32 mg/dl; Na = 122 mEq/L; K = 6,7 mEq/L. A hipótese diagnóstica é:

- Insuficiência renal aguda.
- Insuficiência suprarrenal.
- Síndrome perdedora de sal.
- Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - RJ

46 – Mulher, 33 anos, com obesidade centrípeta, diabetes e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) de difícil controle. Refere também fratura patológica de coluna no último ano. Informa que durante investigação de HAS secundária foi detectado nódulo 2,5 cm em adrenal direita. Exames laboratoriais: cortisol após 1 mg de dexametasona = 8 µg/dl; duas dosagens de cortisol salivar noturno elevadas (> 3x limite superior da normalidade); ACTH = 30 ng/ml. O próximo passo é:

- Teste Liddle 2.
- Adrenalectomia direita.
- Cateterismo de seio petroso.
- Ressonância de sela túrcica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO - RJ

47 – Norma, 43 anos, está sendo submetida à investigação diagnóstica em função de obesidade centrípeta, hipertensão arterial sistêmica grau I, *diabetes mellitus* secundário e equimoses superficiais nos membros, havendo a hipótese diagnóstica de síndrome de Cushing. Está realizando exames de imagem e dosagens hormonais. Sobre a investigação diagnóstica de pacientes em que se contempla a possível presença da síndrome de Cushing, pode-se afirmar:

- Pacientes com incidentalomas de adrenal devem sempre ser avaliados quanto a possível presença de síndrome de Cushing.
- Substâncias como álcool e medicamentos não atrapalham a interpretação dos testes de avaliação para a síndrome de Cushing.
- Quando é causada por adenoma hipofisário, a síndrome está mais comumente associada à presença de um macroadenoma.
- A sua principal causa é a hiperplasia adrenal primária, em que as glândulas se revelam difusamente aumentadas de tamanho.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****ANTÔNIO PEDRO - RJ**

48 - Consiste importante causa de hipercalcemia:

- a) Deficiência de vitamina D.
- b) Pancreatite aguda.
- c) Insuficiência renal crônica.
- d) Pseudo-hipoparatiroidismo.
- e) Uso de diuréticos tiazídicos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE****RIO DE JANEIRO - RJ**

49 - Homem de 35 anos vem à consulta devido à hipertensão arterial sistêmica. Vem com duas dosagens séricas de potássio com resultados de 3,0 mEq/L. Sua pressão arterial em repetidas medidas está > 144 x 92 mmHg. Ele garante que há pelo menos um ano não toma qualquer tipo de medicamento. O próximo passo na investigação da causa da hipertensão neste paciente é realizar:

- a) Urina de 24h para avaliar perdas urinárias de potássio e 17-cetosteroides urinários.
- b) Tomografia computadorizada de alta resolução das adrenais.
- c) Relação entre aldosterona e atividade de renina séricas.
- d) Dosagem de catecolaminas séricas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO - SP**

50 - Na investigação de uma pubarca precoce em que se faça a hipótese diagnóstica de hiperplasia adrenal congênita por deficiência de 21-hidroxilase, quais são os exames que devem ser obrigatoriamente solicitados?

- a) LH, FSH e estradiol.
- b) 17-a-hidroxiprogesterona, androstenediona e testosterona.
- c) Idade óssea e 17-a-hidroxiprogesterona.
- d) Idade óssea e androstenediona.
- e) Idade óssea e testosterona.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ - PR**

51 - Uma mulher de 28 anos desenvolve amenorreia, galactorreia e dificuldades visuais. Na avaliação endócrina, a prolactina é de 300 ng e a RM mostra lesão selar com expansão supraselar até o quiasma óptico. O tratamento indicado para o caso é:

- a) Agonista dopaminérgico.
- b) Ressecção transesfenoidal.
- c) Ressecção através craniotomia.
- d) Antagonista dopaminérgico.
- e) Radioterapia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DO OESTE DO PARANÁ - PR**

52 - Em um homem de 35 anos de idade, uma massa sólida de 5,8 cm em seu diâmetro maior foi detectada, acidentalmente, na adrenal direita por Tomografia Computadorizada (TC) realizada na investigação de dor abdominal. Qual a melhor conduta para este caso?

- a) Indicar adrenalectomia unilateral, independentemente

do *status* funcional da lesão.

- b) Encaminhar para cirurgia apenas se o incidentaloma for funcionante.
- c) Fazer Biópsia Aspirativa Percutânea com Agulha Fina (BAAF) para verificar se se trata de um adenoma ou carcinoma adrenal.
- d) Repetir a TC 6 meses após e encaminhar para cirurgia se tiver havido crescimento tumoral.
- e) Realizar ressonância magnética e indicar cirurgia se a lesão se apresentar com um sinal hiperintenso em T2.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL EVANGÉLICO DE CACHOEIRO DE ITAPEMIRIM - ES**

53 - Paciente, 19 anos, sexo masculino, internado no HECI após alguns atendimentos em rede básica e em pronto atendimento, há cerca de 1 mês com história de fraqueza e discreto edema de membros inferiores, além de manchas hipercrômicas mais notadamente em face e pernas. Refere ter sido também diagnosticado diabético em uma dessas consultas de pronto atendimento, onde, além disso, era identificada presença de hipocalcemia. Nesses atendimentos era medicado com insulina e potássio e liberado para casa. Na admissão ao HECI, além das alterações já descritas, apresentava ainda hipertensão arterial (170 x 100). Exames laboratoriais iniciais mostravam hipocalcemia grave (1,8), além de acentuada alcalose metabólica (Bicarbonato de 50). Neste caso, qual a melhor hipótese diagnóstica?

- a) Insuficiência suprarrenal (doença de Addison).
- b) Paralisia hipocalêmica periódica.
- c) Uso inadequado de insulina nesses atendimentos anteriores de pronto-socorro.
- d) Acidose tubular renal.
- e) Síndrome de Cushing com produção ectópica de ACTH.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO****ANTÔNIO DE MORAES - ES**54 - A paciente R.S.B., 57 anos, em pós-menopausa há 8 anos, assintomática, apresentou o seguinte resultado de densitometria mineral óssea: T-escore de coluna lombar de L1-L4 = -1,3 DP; T-escore de fêmur total = -0,9 DP; T-escore de colo do fêmur = -1,2 DP. Propeidética complementar revelou: calcemia = 10,5 mg/dl (valor de referência: 8,6-10,2 mg/dl); fosfatemia = 2,9 mg/dl (valor de referência: 2,5-4,5 mg/dl); fosfatase alcalina óssea específica sérica = 49,4 U/L (valor de referência: 14,2-42,7 U/L); paratormônio sérico = 85 pg/ml (valor de referência: 4-52 pg/dl); creatinina = 0,8 mg/dl; ureia = 24 mg/dl; ultrassonografia cervical sem evidência de imagem suspeita; cintilografia de paratireoides com ^{99m}Tc-sestamibi evidenciando captação prolongada do radioisótopo em topografia do polo inferior do lobo direito da tireoide. Em relação ao quadro clínico apresentado, assinale a alternativa INCORRETA:

- a) Osteíte fibrosa cística e síndrome neuropsiquiátrica podem ocorrer nas formas mais graves desta doença.
- b) Estes achados podem estar presentes nas síndromes de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 1 e tipo 2.
- c) Raramente este quadro pode ser ocasionado por um carcinoma.
- d) Neste caso o tratamento de escolha é paratireoidectomia.
- e) Nos casos familiares geralmente mais de uma glândula paratireoide encontra-se hiperplasiada.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS - GO

55 - Qual a melhor opção para rastreamento de síndrome de Cushing?

- ACTH plasmático (2 dosagens) e ressonância magnética de hipófise.
- Cortisol urinário livre (3 amostras) e ACTH plasmático.
- Cortisol urinário livre (3 amostras) ou cortisol salivar às 23 horas (3 amostras) ou teste de supressão com 1 mg de dexametasona.
- Cortisol urinário livre (3 amostras) e teste da supressão com 8 mg de dexametasona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL TARQUÍNIO LOPES FILHO - MA

56 - A Hipercalcemia da Malignidade (HCAM) tem dois subgrupos fisiopatológicos: a Hipercalcemia Humoral de Malignidade (HHM) e a Hipercalcemia Osteolítica Local (HOL). Com relação ao assunto, podemos afirmar, EXCETO que:

- A HCAM é a causa mais comum de elevação dos níveis de cálcio em pacientes hospitalizados.
- A Hipercalcemia Humoral de Malignidade (HHM) é causada pela secreção de um fator reabsorvedor de osso (geralmente o PTH-rP) pela célula tumoral na circulação sistêmica.
- A Hipercalcemia Osteolítica Local (HOL) é causada pela reabsorção óssea na vizinhança das metástases esqueléticas.
- Em pacientes com suspeita de HHM, a documentação dos níveis suprimidos de Paratormônio (PTH) e níveis elevados da PTH-rP (proteína relacionada ao hormônio da paratireoide), confirma o diagnóstico.
- A administração de diurético de alça é o primeiro passo para o tratamento agudo da HCAM, independentemente do estado volêmico do paciente.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(REVALIDA)



REVALIDA UFMT - MT

57 - Paciente de 35 anos, nulípara, com ciclos menstruais regulares e sem fazer uso de anticoncepção hormonal, procurou o médico da unidade básica de saúde queixando-se de galactorreia há 3 meses. A paciente relata estar fazendo uso de algumas medicações. Visando a resolução do problema, o médico propõe a suspensão dessas medicações, EXCETO de uma que não tem relação com a sua etiologia. Assinale qual medicação é essa:

- Alfametildopa.
- Cabergolina.
- Haloperidol.
- Sulpirida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - PB

58 - Mulher, 65 anos, em acompanhamento por carcinoma ductal de mama, HER2 positivo, diagnosticado há 6 anos, tratado inicialmente com mastectomia radical e quimioterapia, em uso atual de trastuzumabe, retorna ao ambulatório assintomática, com bom estado geral, para apresentação de exames de rotina. Entre eles, chamou a atenção um cálcio sérico total corrigido pela albumina

de 11,8 g/dl (valor de referência 8,5 a 10,8 g/dl). O fósforo sérico e o paratormônio foram então solicitados, assim como exames de imagem do tórax, esqueleto axial e periférico. O fósforo foi 1,9 g/dl (valor de referência 2,5-4,5 g/dl) e o PTH foi de 60 pg/ml (valor de referência = 10-90 pg/ml). Função renal e níveis de vitamina D foram normais. Fosfatase alcalina aumentada. O diagnóstico e a respectiva alteração esquelética mais provavelmente encontrada foram:

- Hiperparatireoidismo primário; reabsorção subperiosteal de falanges.
- Doença óssea de Paget; hiperostose de ossos do crânio e vértebras.
- Metástases ósseas com hipercalcemia osteolítica; lesões líticas em costelas, esterno, clavículas e vértebras.
- Hipercalcemia humoral da malignidade; ausência de lesões esqueléticas típicas.
- Sarcoidose; linfadenopatia intratorácica peri-hilar e infiltrados alveolares em parênquima pulmonar.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO - PE

59 - Homem de 65 anos em uma consulta de rotina descobre, na tomografia de abdome, um nódulo de adrenal de 1,8 x 1,2 cm. O paciente é hipertenso há 5 anos. Todas as alternativas abaixo apresentam exames de *screening* para um adenoma funcionante de adrenal, EXCETO:

- Relação aldosterona/renina sérica.
- Teste da supressão de cortisol após 1 mg de dexametasona.
- Metanefrinas urinárias.
- Ácido Vanilmandélico (VMA) sérico.
- Cortisol urinário das 24 horas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ - PI

60 - Considere o caso: paciente, sexo feminino, 45 anos, apresenta quadro de hipertensão arterial sistêmica grave e refratária ao tratamento habitual, evoluindo com hipocalcemia mantida nos exames complementares e tumoração abdominal. O método de investigação inicial recomendado para este caso é:

- Aldosterona plasmática e potássio sérico.
- Ultrassonografia doppler das artérias renais.
- Dosagem de catecolaminas plasmáticas.
- Relação de aldosterona plasmática e atividade plasmática de renina.
- Renina plasmática e aldosterona urinária de 24h.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA - SE

61 - Uma mulher com 28 anos tem insuficiência adrenal e bronzeado muito distinto, embora raramente saia de casa. Qual das seguintes é a etiologia mais provável?

- Destruição autoimune da adrenal.
- Tumor cerebral.
- Uso de esteroides em longo prazo.
- Síndrome de Sheehan (insuficiência hipofisária).
- Abscesso cerebral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE SÃO PAULO – SP



62 – Mulher de 52 anos de idade vem evoluindo há 3 meses com quadro de dor lombar, astenia e fraqueza. Nega hipertensão arterial e *diabetes mellitus*. Há uma semana vem evoluindo com sonolência, náuseas, vômitos e há 12 horas com soluço. Procurou o pronto-socorro. Exame físico: regular estado geral, sonolenta, desidratada, anictérica, afebril; PA = 100 x 60 mmHg; FC = 80 bpm; pulmões limpos; FR = 18 irpm; abdome globoso, flácido, sem visceromegalias ou massas, ruídos hidroaéreos presentes, extremidades sem edemas. Exames laboratoriais iniciais: Hb = 8 g/dl; Htc = 24%; VCM e HCM normais; leucócitos = 8.500/mm³; sem desvios; plaquetas = 150.000/mm³; ureia = 220 mg/dl; creatinina = 5 mg/dl; cálcio total = 13 mg/dl; K = 7,0 mEq/L; Na = 140 mEq/L. Gasometria arterial: pH = 7,25; PCO₂ = 30 mmHg; PO₂ = 80 mmHg; HCO₃ = 12 mEq/L; BE = -10; SO₂ = 94%; lactato = 15 mmol/L (normal 14). Qual é a medida inicial mais importante para corrigir o cálcio dessa paciente?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP



63 – Mulher, 78 anos, queixa-se de dor em região lombar e fraqueza em membros inferiores há 1 ano, acompanhada de emagrecimento e cansaço. Há 3 meses apresentou piora importante do quadro. Exame físico: PA = 132 x 74 mmHg; peso = 41 kg; altura = 1,61 m. Exame neurológico: diminuição global da força muscular. Exames laboratoriais séricos: cálcio = 12,2 mg/dl; fósforo inorgânico = 2,1 mg/dl; creatinina = 1,1 mg/dl; PTH = 580 pg/ml; 25 (OH); Vitamina D = 31 ng/ml. Radiograma dos ossos: osteoporose intensa em coluna lombar e ossos longos, com fratura de ísquio à direita. O diagnóstico é:

- Osteomalacia carencial.
- Hiperparatireoidismo primário.
- Doença de Paget.
- Neoplasia metastática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ



64 – A intercorrência mais frequente durante a realização de adrenalectomia laparoscópica eletiva, para o tratamento de um paciente portador de feocromocitoma, costuma ser:

- Hipercapnia severa.
- Convulsões clônicas.
- Lesão da veia adrenal.
- Variações da pressão arterial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ



65 – Um recém-nascido foi admitido no berçário no 9^a dia de vida, com quadro de vômito, desidratação, hipercalemia e histórico de baixo ganho ponderal. O exame genital mostrava aumento de clitóris, fusão de pregas labioescrotais, que se encontravam pigmentadas e sem gônadas palpáveis. O USG pélvico mostrou estruturas müllerianas. Havia histórico de amniocentese, devido à idade materna avançada. Resultado do cariótipo fetal 46, XX. Diante dos resultados apresentados, o diagnóstico provável, o exame que pode estar alterado e a conduta imediata, respectivamente, são:

- Hiperplasia congênita de suprarenal, dosagem de 17-hidroxiprogesterona e reposição volumétrica e mineral glicocorticoide.
- Hiperplasia congênita de suprarenal, dosagem de 17-hidroxiprogesterona e reposição glicocorticoide.
- Hermafroditismo, pesquisa de SRY e cirurgia reparadora.
- Disgenesia gonadal, pesquisa de SRY e gonadectomia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ



66 – Os estudos realizados com sestamibi constituem uma importante ferramenta em pacientes portadores de patologia no (a):

- Paratireoide.
- Pâncreas.
- Adrenal.
- Tireoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – RJ



67 – Uma mulher de 36 anos, portadora de esquizofrenia, apresenta ausência de catamênio há 4 meses e galactorreia. Ela vem em uso de risperidona = 2 mg/dia e haloperidol = 20 mg/dia. Exames laboratoriais: FSH = 3 mUI/ml (normal: 4 a 30); LH = 2 mUI/ml (normal: 3 a 40); estradiol = 25 pg/ml (normal: 29 a 132); prolactina = 190 ng/ml (normal < 20). Assinale a alternativa CORRETA:

- Trata-se de hiperprolactinemia não tumoral. É dispensável a realização de imagem por ressonância magnética da sela turca.
- Trata-se de falência ovariana precoce e está indicado o início de terapia com estrogênio e progesterona.
- Está indicada a realização de imagem por ressonância magnética da sela turca.
- Deve ser iniciado o uso de bromocriptina o mais rápido possível, independentemente da causa da hiperprolactinemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO JOÃO GOULART – HOSPITAIS
MUNICIPAIS – RJ**

68 – A síndrome de secreção ectópica de ACTH, caracterizada pela elevação de níveis de cortisol, em uma mulher jovem, tem como causa mais frequente:

- Tumor das ilhotas pancreáticas.
- Carcinoma medular da tireoide.
- Carcinoma pulmonar de pequenas células.
- Feocromocitoma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO JOÃO GOULART – HOSPITAIS
MUNICIPAIS – RJ**

69 – Na avaliação radiológica da síndrome de Cushing, o exame preferencial do abdome, para visualização das suprarrenais, é:

- Ultrassonografia.
- Tomografia computadorizada.
- RX simples.
- Ressonância magnética.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DO RIO DE JANEIRO – RJ**

70 – Em um quadro de hiperaldosteronismo primário deve-se observar:

- Hiponatremia.
- Hiperpotassemia.
- Hiporreninemia.
- Hiperglicemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

71 – S.G.P., 48 anos, sexo masculino, operário, ao submeter-se a exame periódico na firma apresentou elevação dos níveis séricos de cálcio. É praticamente assintomático, fazendo uso somente de diurético tiazídico para controle de hipertensão arterial leve. Em relação a este caso, assinale a afirmativa ERRADA:

- A origem mais provável desta hipercalcemia é adenoma único de paratireoide.
- Deve ser realizada a dosagem do PTH (Hormônio Paratireoidiano) para diferenciação de hipercalcemia induzida pelo tiazídico.
- Deve ser solicitada a dosagem de fosfato que, se elevada (hiperfosfatemia), sela o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário.
- Se confirmado o hiperparatireoidismo primário, o único tratamento efetivo é a cirurgia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

72 – G.E.P., 28 anos, sexo feminino, cabeleireira, começou com palpitações, cefaleia e sudorese. Sua pressão arterial apresentou picos esporádicos de elevação e, mais recentemente, se mantém permanentemente elevada. Exame ultrassonográfico mostrou nódulo de 2,5 cm em glândula suprarrenal esquerda. Em relação a este caso, assinale a afirmativa ERRADA:

- A dosagem do Ácido Vanilmandélico (VMA) urinário é o teste mais sensível para o diagnóstico.
- O médico deve pedir teste de excreção de metanefrinas e catecolaminas livres na urina de 24 horas.
- O tratamento inicial deve ser feito com drogas bloqueadoras alfa-adrenérgicas.
- Se indicado o tratamento cirúrgico, no peroperatório é comum o aparecimento de hipertensão súbita e arritmia cardíaca.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG**

73 – Uma paciente de 56 anos, diabética do tipo 2, diagnosticada há 5 anos, com estatura de 1,55 m, peso de 70 kg e cintura abdominal de 100 cm, apresenta-se à consulta com hipertensão grave de controle insatisfatório, apesar de terapia anti-hipertensiva combinada em doses adequadas. O controle glicêmico é avaliado como precário, apesar do tratamento otimizado com insulina de ação intermediária em 2 doses ao dia, insulina regular para correção de hiperglicemia e metformina na dose de 2.550 mg/dia, dividida em 3 tomadas. A adesão ao tratamento foi confirmada durante internação hospitalar. Neste caso deve-se investigar em primeiro lugar:

- Hiperaldosteronismo primário.
- Hiperaldosteronismo secundário.
- Síndrome de Cushing.
- Síndrome metabólica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS – BAHIA – BA**

74 – Paciente, sexo masculino, 25 anos de idade, com história de perda de peso, astenia e quadro depressivo, há cerca de 3 anos. Admitido em hospital com quadro de vômitos e dor abdominal. Familiares relatam quadro de alteração do comportamento e fraqueza de membros inferiores (paraparesia) associado à disfunção esfíncteriana. Avaliação laboratorial evidenciou glicose: 65 mg/dl; sódio: 124 mEq/L; potássio: 5,8 mEq/L. A principal suspeita diagnóstica para justificar a admissão hospitalar é:

- Síndrome carcinoide.
- Porfíria intermitente aguda.
- HIV agudo.
- Hipertireoidismo.
- Insuficiência adrenal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - RS

75 – Analise a tabela abaixo, que contém dados relativos à prevalência de manifestações clínicas de determinada doença, e a figura que reproduz o aspecto usual da fâcies e da mão de pacientes acometidos. Assinale a alternativa que preenche, CORRETA e respectivamente, as lacunas da frase a seguir: a causa mais comum deste quadro clínico é a presença de um tumor _____. Para confirmar a etiologia, a avaliação hormonal deve incluir dosagem de _____, que se mostrará _____.

Prevalência de manifestações clínicas da doença em amostra de 89 pacientes de hospital terciário brasileiro	
Manifestação	Prevalência (%)
Aumento de extremidades	99
Alterações craniofaciais	81
Artralgias	59
Hiperidrose	74
Síndrome do túnel do Carpo	29
Pólipo intestinal	31
Adenocarcinoma intestinal	0
Diabetes Melito ou intolerância à glicose	53
Hipertensão arterial	58

Adaptado de Donangelo et al., Arq. Bras. Endocrinol. Metab., 2003.



- Hipofisário - GH (Hormônio do Crescimento) após sobrecarga oral de glicose - não suprimido.
- Hipotalâmico - IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) - elevado.
- Hipofisário - GH à meia-noite - elevado.
- Hipotalâmico - GH após sobrecarga oral de glicose - suprimido.
- Hipofisário - IGF-1 - reduzido.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - RS

76 – Primeira filha de pais não consanguíneos, nascida com 39 semanas de idade gestacional, 3.010 g e escore de Apgar 10, foi encaminhada, com 5 dias de vida, para consulta em centro de referência por anomalia da diferenciação sexual. A mãe informou que a gestação transcorreu sem qualquer anormalidade e que não fizera uso de fármacos (exceto ácido fólico e sulfato ferroso). Negou história familiar de casos semelhantes ou morte neonatal. A criança, mantida em aleitamento materno exclusivo, ao exame estava ativa, com 2.960 g, e apresentava na genitália, aumento do clitóris (1,1 cm), presença de grandes

lábios, com fusão e escurecimento labial posterior, gônadas não palpáveis e seio urogenital. Observou-se hiperpigmentação de mamilos. Foram solicitados exames de cariótipo e ultrassonografia pélvica. Qual o diagnóstico mais provável e que exame (s) confirmará (ão) o diagnóstico?

- Hiperplasia adrenal congênita por defeito da 21-alfa-hidroxilase; dosagem de 17-OH progesterona.
- Hiperplasia adrenal congênita por defeito da 21-alfa-hidroxilase; dosagem de testosterona, androstenediona e cortisol.
- Hiperplasia adrenal congênita por defeito da 21-alfa-hidroxilase; dosagem de sódio e potássio.
- Defeito de conversão de 5-alfaredutase; dosagem de testosterona e di-hidrotestosterona.
- Insensibilidade parcial aos andrógenos; dosagem de testosterona e androstenediona.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE CARDIOLOGIA DO RIO GRANDE DO SUL - RS

77 – Paciente feminina com 32 anos de idade, fumante e hipertensa, refere cefaleia, astenia e poliúria. Apresenta pressão arterial sistêmica de 200 x 95 mmHg. A avaliação laboratorial revela: PH arterial de 7,48; sódio sérico de 146 mEq/L; potássio sérico de 2,8 mEq/L; HCO₃ sérico de 36 mEq/L; cloretos urinários de 26 mEq/L, com renina plasmática baixa. Qual a hipótese diagnóstica?

- Hiperaldosteronismo primário.
- Hiperaldosteronismo secundário.
- Uso abusivo de diurético.
- a + b.
- a + b + c.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE - AC

78 – Paciente do sexo feminino com hiperglicemia, obesidade, gibosidade, hipertensão arterial, estrias violáceas, acne, libido diminuída, hipocalcemia e fâcies de lua “cheia”. Tem como principal e mais prevalente etiologia:

- Adenoma de hipófise.
- Uso crônico de glicocorticoides.
- Adenoma de suprarrenal.
- Tumor ectópico produtor de cortisol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ - CE

79 – Homem de 47 anos comparece com dispneia aos moderados esforços e parestesias nas mãos. Tem diagnóstico de diabetes e hipertensão há 5 anos. Durante o interrogatório por órgãos, o médico descobre crescimento dos pés e mãos, hiperhidrose, ronco e mudança da voz. No exame físico, há quarta bulha, prognatismo e macroglossia. Qual dos exames abaixo deve ser usado como *screening* para o diagnóstico desse paciente?

- Imunofixação sérica e urinária.
- Dosagem do hormônio do crescimento (GH).
- Dosagem do índice de saturação da transferrina.
- Dosagem do hormônio estimulante da tireoide (TSH).
- Dosagem do fator de crescimento “insulina-like” 1 (IGF-1).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL GERAL DE GOIÂNIA – GO

80 – Com relação à deficiência de vitamina D, podemos afirmar que:

- Pode ser definida como níveis sanguíneos da 25(OH)D < 70 ng/ml.
- Pode interferir na força muscular.
- É mais comum em pessoas da raça branca e menos comum em pessoas da raça negra.
- O uso constante de protetor solar não interfere na síntese de vitamina D.
- A deficiência de vitamina D é assintomática e, por isso, não necessita nunca de reposição.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE GOIÂNIA – GO

81 – Nas hipercalcemias associadas a doenças granulomatosas, como tuberculose, sarcoidose ou ainda nos linfomas, o mecanismo fisiopatológico é:

- Secreção ectópica de PTH (paratormônio).
- Secreção de PTH-rP (peptídeo relacionado ao PTH).
- Aumento de conversão de 25-(OH)-vitamina D para 1,25-(OH)-vitamina D.
- Aumento da secreção de calcitonina.
- Mutação no receptor do sensor de cálcio (CaSR).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA – MA

82 – Paciente, 24 anos, sexo feminino, admitida na enfermaria de clínica médica com queixas de astenia, anorexia, emagrecimento de 6 kg, hipotensão, dores abdominais e hiperpigmentação cutânea, com 2 meses de evolução. Não apresentava antecedentes de etilismo e tuberculose. Na admissão, apresentava hiperpigmentação na face, linhas interdigitais da palma das mãos e lábios. PA = 80 x 44 mmHg; FC = 110 bpm; afebril. Exames laboratoriais: Hb = 12 g/dl; leucócitos = 7.400 mm³; plaquetas = 26.800 mm³; VHS = 11; PCR = negativo; Na = 128 mmol/L; K = 6,8 mmol/L; ureia = 34 mg/dl; creatina = 1,9 mg/dl. Com relação ao caso clínico é correto afirmar, EXCETO:

- As características clínicas e laboratoriais são compatíveis com insuficiência adrenal primária.
- Os níveis séricos de ACTH estarão elevados.
- A hiperpigmentação cutânea e em mucosas não apresenta relação com o ACTH.
- Quando associado a outras doenças autoimunes caracteriza síndrome poliglandular e a principal causa é adrenalite autoimune.
- O teste de estimulação adrenal com ACTH semissintético é usado como método diagnóstico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO VANDERLEI – PB

83 – Sobre as hipercalcemias, assinale a assertiva FALSA:

- A elevação dos níveis séricos de cálcio é característico do hiperparatireoidismo.
- Pode ocorrer em outras patologias como: sarcoidose, hipertireoidismo e neoplasias com metástases ósseas.
- Nos casos graves, causa tetania latente (sinal de Chvostek

e de Trousseau presentes) ou até tetania franca, com espasmos e câibras dos músculos.

d) Um dos tratamentos de emergência é a hidratação ampla com solução salina associada à doses elevadas de furosemida intravenosas.

e) A calcitonina é um dos agentes hipocalcemiantes de ação mais rápida, sendo muito seguro, porém com menor potência que a mitramicina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE EMERGÊNCIA E TRAUMA SENADOR HUMBERTO LUCENA – PB

84 – Paciente feminina de 45 anos encaminhada por adinamia, lentificação psicomotora e sintomas depressivos. Os sintomas tornaram-se mais intensos há uma semana, quando iniciou sintomas compatíveis com infecção de trato respiratório. Ao exame físico: PA = 90 x 60 mmHg; palidez cutânea intensa e rarefação de pelos pubianos. Segundo familiares, a paciente apresentou complicação obstétrica hemorrágica em seu último parto, há 8 anos. Não conseguiu amamentar o filho e apresenta amenorreia, desde então. Exames laboratoriais: TSH = 8,0 (0,3-5 mUI/ml); T4L = 0.3 ng/dl (0,7-1,8 ng/dl) e glicemia = 45 mg/dl. Trata-se provavelmente, de:

- Insuficiência adrenal secundária à tuberculose.
- Hipotireoidismo autoimune.
- Necrose hipofisária pós-parto.
- Adrenalite autoimune.
- Hipotireoidismo e insuficiência autoimune.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PERNAMBUCO – PE

85 – Todos os achados laboratoriais abaixo são características da síndrome de Cushing, EXCETO:

- Neutrofilia.
- Hipopotassemia.
- Eosinopenia.
- Linfocitose.
- Hipernatremia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE PERNAMBUCO – PE

86 – Qual das drogas abaixo é uma medicação com ação estimuladora de formação óssea ou anabólica?

- Teriparatida.
- Pamidronato.
- Raloxifeno.
- Ácido zoledrônico.
- Alendronato.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

87 – Frente a um paciente de 40 anos, sexo feminino, com lombalgia de longa data, em que a investigação adicional evidenciou cálcio sérico: 11,4 mg/dl (8,5-10,5) e o PTH mensurado foi 80 pg/ml (10-60), pode-se deduzir que:

- Há provável indicação de paratireoidectomia.
- Insuficiência renal crônica pode ser a causa das alterações.
- Mielograma deve ser solicitado para confirmação diagnóstica.
- Ultrassonografia cervical normal exclui necessidade de cirurgia no caso.
- Intoxicação por vitamina D é a hipótese diagnóstica principal no caso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

88 – Dos pacientes abaixo descritos, o principal candidato ao diagnóstico de síndrome de Nelson é:

- Paciente de 38 anos, sexo masculino, com náuseas, perda ponderal e escurecimento da pele nos últimos meses.
- Paciente de 50 anos, com hemianopsia bitemporal de início recente e cefaleia severa diária, após adrenalectomia bilateral para síndrome de Cushing.
- Paciente de 28 anos com galactorreia e irregularidade menstrual associadas a fraqueza muscular proximal, obesidade centrípeta e estrias violáceas.
- Paciente com hiperpigmentação cutânea anos após o tratamento de micose sistêmica, com antifúngicos por longo período.
- Paciente do sexo masculino, de 33 anos, com hemianopsia bitemporal de início súbito, acompanhado de cefaleia severa, náuseas e vômitos, 15 dias após o início de cabergolina para tratamento de hiperprolactinemia.

O caso clínico abaixo refere-se às questões da prova de Residência Médica 2013 - Acesso Direto 1 – Fundação Universidade Federal do Tocantins – TO. Questões 89 e 90 a seguir:

Paciente do sexo masculino, 42 anos, com queixa crônica de hiper-hidrose difusa, artralgias, fadiga e cefaleia. HAS diagnosticada há 10 anos e compensada com losartana 100 mg/dia. Ao exame físico apresenta: IMC = 21. Face com acentuação dos malaras, prognatismo e diastemas. Pele espessada com papiloma cutâneo em dorso e coxa direita. Quirodáctilos tipo “salsicha”. Hepatomegalia indolor discreta. Bócio difuso (2x VR). Exames iniciais: ecocardiograma = cardiomegalia com hipertrofia concêntrica de VE e FE = 78%; FAN = não reagente; USG abdome = he-

patomegalia e esteatose leve. Ressonância crânio/sela turca com nódulo 1,5 cm hipocaptante em adeno-hipófise envolvendo seio cavernoso esquerdo e desvio de haste hipofisária. TSH = 2,1 mcUI/ml (VR = 0,35-4,2); T4L = 0,6 ng/dl (0,8-1,76); HGH basal = 20 ng/ml; Prolactina = 30 ng/dl (VR até 16 ng/dl); IGF-1 acima do VR para idade.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO

89 – O diagnóstico principal do caso clínico acima é:

- Macroprolactinoma funcionante.
- Incidentaloma hipofisário com hipotireoidismo primário.
- Somatotropinoma hipotalâmico.
- Acromegalia por macroadenoma hipofisário.
- Acromegalia por microadenoma hipofisário.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE FEDERAL DO TOCANTINS – TO

90 – Sobre o caso clínico acima, assinale a alternativa INCORRETA:

- A adenomectomia transesfenoidal ou cirurgia de Debulking é aconselhável neste caso, podendo ser precedida ou complementada posteriormente com tratamento farmacológico.
- A hiperprolactinemia pode ser decorrente do “efeito haste”.
- Pode ocorrer hipopituitarismo parcial reversível por compressão da adeno-hipófise normal.
- Os papilomas cutâneos são marcadores da presença de pólipos colônicos.
- O tratamento farmacológico primário de escolha seria com agonista dopaminérgico tipo cabergolina.



1 COMENTÁRIO No caso em tela observa-se a deficiência de múltiplos hormônios hipofisários, sugerindo disfunção primária da hipófise e/ou do hipotálamo: (1) T4 livre baixo com TSH inapropriadamente normal, indicando hipotireoidismo central; (2) ausência de resposta do córtex adrenal (cortisol baixo) após estimulação com ACTH exógeno, indicando que a carência prolongada de ACTH endógeno pode ter causado uma atrofia do córtex adrenal; (3) hormônio sexual baixo com gonadotrofinas inapropriadamente normais,

indicando hipogonadismo central. A atrofia mamária sugere ainda a existência de baixos níveis de prolactina, outro hormônio naturalmente produzido na hipófise! Ora, o quadro é característico de hipopituitarismo, e o próximo passo é solicitar um exame de neuroimagem da região hipotalâmico-hipofisária para maiores esclarecimentos, tendo em mente que a principal etiologia para esse distúrbio são os tumores daquela região (ex.: adenoma hipofisário, craniofaringioma). Resposta certa: C.



2 COMENTÁRIO Estamos diante de uma paciente com clínica de hiperprolactinemia (amenorreia + galactorreia + dosagem aumentada de prolactina) cuja etiologia seria um macroadenoma hipofisário secretor de prolactina causando compressão do quiasma óptico, o que comumente leva a um quadro de hemianopsia bitemporal (compatível com a descrição da RM). Apesar da presença de sintomas neurológicos compressivos, o tratamento do macroadenoma com sintomas neurológicos,

INICIALMENTE, é feito com agonistas dopaminérgicos (mesma dose prescrita para microadenomas) independentemente do tamanho do prolactinoma e das sequelas neurológicas presentes. Caso não haja resposta com o tratamento farmacológico (persistência de níveis altos de prolactina ou ausência de redução do tamanho do prolactinoma ou persistência do quadro clínico), a ressecção transesfenoidal passa a estar indicada. Letra A CORRETA.



3 COMENTÁRIO Temos uma paciente idosa que apresenta sinais e sintomas arrastados, relativamente inespecíficos, mas que em face das alterações laboratoriais observadas permitem uma forte suspeição diagnóstica: reparem que existe hipercalcemia com níveis de PTH *inapropriadamente aumentados*, isto é, temos um quadro clinicolaboratorial altamente sugestivo de secreção autônoma de PTH por uma ou mais paratireoides, um hiperparatireoidismo primário (que na maioria das vezes

se associa a um adenoma isolado dessa glândula). Os níveis de fósforo estão abaixo do normal, conforme seria esperado na vigência de excesso de PTH (pelo aumento da fosfatúria). Os níveis normais de 25-hidroxivitamina D (> 30 ng/ml) descartam a possibilidade de osteomalacia carencial (hipovitaminose D, comum em idosos), enquanto que tanto a doença de Paget como as neoplasias metastáticas não cursam com elevação do PTH. Resposta certa: B.



62 QUESTÃO

GABARITO OFICIAL UNIFESP: *Hidratação (venosa) vigorosa (hidratação, soro fisiológico 4 a 6 litros em 24 horas ou 300 ml por hora) ou Hidratação com cristaloides agressiva.*

.....

4 COMENTÁRIO Frente a um paciente com hipercalcemia grave e sintomática (cálcio sérico acima de 12-13 mg/dl), devemos iniciar hidratação vigorosa com salina isotônica (200-300 ml/h), com o intuito de manter um débito urinário de 100-150 ml/h. O objetivo da hidratação vigorosa é corrigir a hipovolemia do paciente, visto que tanto os vômitos desencadeados pelo aumento do cálcio sérico como a perda urinária de sal e água induzida pela hipercalcemia (relacionada, principalmente, a uma disfunção do néfron distal), promovem uma importante depleção volêmica.

Além disso, a hipovolemia exacerba a hipercalcemia ao comprometer o *clearance* renal de cálcio! Após iniciada a hidratação, devemos prosseguir com intervenções adicionais, como a administração de calcitonina e bisfosfonatos, que compõem o tratamento hipocalcemiante propriamente dito. Só para constar: qual seria a principal hipótese diagnóstica para o caso? Em um paciente com > 50 anos que apresenta hipercalcemia grave em um contexto de lombalgia crônica progressiva, anemia normo-normo e injúria renal, é muito provável que se trate de um *mieloma múltiplo*.



5 COMENTÁRIO Um dos principais riscos da ressecção transesfenoidal de um tumor de adeno-hipófise é a possibilidade de lesão da NEURO-HIPÓFISE, o que leva à perda da secreção endógena de ADH e ocitocina. Sem ADH o paciente desenvolve *diabetes insipidus*, uma grave

incapacidade de concentrar a urina que se manifesta com poliúria, polidipsia e risco de hipernatremia se o paciente não tiver acesso à água. Como se trata de DI central, o tratamento consiste apenas na reposição de um análogo de ADH, a desmopressina (DDAVP). Resposta certa: C.



6 COMENTÁRIO A figura já sugere fortemente o diagnóstico: aumento de extremidade + fâcias “acromegálica”. De que doença estamos falando? Com certeza da ACROMEGALIA (cujos comemorativos clínicos são citados na tabela). Qual é a principal etiologia da acromegalia na prática? É a presença de um tumor de adeno-hipófise, mais especificamente, um tumor das células somatotróficas. Que hormônio este tumor produz?

O GH (Hormônio do Crescimento). O teste de rastreio para a acromegalia é o IGF-1 sérico, uma vez que a secreção do GH é pulsátil e, portanto, menos confiável. Demonstrando um IGF-1 aumentado, partimos para o exame confirmatório da hipersecreção de GH, que seria o teste de supressão com glicose, que objetiva a detecção de produção autônoma de GH não suprimida após sobrecarga de glicose. Resposta certa: A.



7 COMENTÁRIO Sabemos que a principal causa de insuficiência adrenal primária, também conhecida como doença de Addison, é a adrenalite autoimune! Como a glândula, agora destruída, deixa de responder às ordens da hipófise, que secreta ACTH para estimular a adrenal, a reação natural da hipófise é produzir mais ACTH, fazendo

com que sejam liberados mais precursores desta molécula: pró-opiomelanocortina e MSH (o hormônio melanotrófico). O aumento dessas duas últimas substâncias determinam a hiperpigmentação encontrada na nossa paciente (bronzado muito distinto), selando o diagnóstico e a questão. Resposta certa: letra A.



8 COMENTÁRIO O quadro clinicolaboratorial apresentado é de uma insuficiência suprarrenal, com adinamia, hipotensão, rarefação de pelos pubianos e hipoglicemia. *Mas, qual seria a causa?* Como há história de hemorragia obstétrica durante o parto há 8 anos, além de amenorreia (que sugere carência de gonadotrofinas), a hipótese mais atraente é de hipopituitarismo decorrente de necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan). Nesta condição, encontramos deficiência de prolactina,

GH e gonadotrofinas em todas as pacientes. Carência de ACTH (o que explica a insuficiência suprarrenal) e TSH está presente na maioria dos casos. Embora pouco frequente, nossa paciente não evoluiu com deficiência de TSH. Ela ainda possui uma boa reserva hipofisária do hormônio, tanto é assim que apresenta seus níveis discretamente aumentados. O TSH aumentado e o T4L reduzido nos sugere a presença de outra condição, que provavelmente é a tireoidite de Hashimoto ocasionando hipotireoidismo.



9 COMENTÁRIO Os chamados bifosfonatos (alendronato, pamidronato e ácido zoledrônico) atuam inibindo a atividade osteoclástica, e não estimulando a formação óssea. O raloxifeno age como modulador dos receptores estrogênicos, sendo que a nível ósseo possui ação ANTIRREABSORTIVA. Das drogas apresentadas na questão, apenas a teriparatida (análogo do paratormônio) possui a ação de estimular a formação óssea. *Vamos entender como isso é possível?* É preciso um aprofundamento de conceitos fisiológicos. O PTH e seus análogos sintéticos (como a teriparatida) são drogas que estimulam os OSTEOLASTOS (células que formam osso). Sabemos que a estimulação dos osteoblastos leva a um aumento na formação da matriz óssea, porém, como contrapartida ocorre também a secreção de citocinas e outros mediadores (pelos próprios osteoblastos) que estimulam os OSTEOLASTOS (células que degradam osso). Assim, podemos dizer que o PTH e seus análogos estimulam diretamente os osteoblastos, e indiretamente os

osteoclastos. Ora, o resultado final é um aumento do *turn over* ósseo, isto é, maior formação óssea equilibrada por maior reabsorção óssea! Contudo, um detalhe curioso é o seguinte: o equilíbrio entre formação e reabsorção óssea não é imediato. Na realidade, nos primeiros meses de tratamento com PTH (principalmente nos primeiros 3 meses) há um grande desequilíbrio nesse sistema, com predomínio da atividade osteoblástica em relação à osteoclástica e consequente aumento na formação óssea, o que faz aumentar a densidade mineral óssea (“balanço positivo” de osso). A atividade osteoclástica “secundária” só começa a efetivamente aumentar, de forma lenta e gradual, após 6-12 meses, e após 2 anos, em média, atinge-se o equilíbrio pleno. Desse modo, quando empregamos PTH ou seus análogos no tratamento da osteoporose, a DURAÇÃO DO TRATAMENTO DEVE SER LIMITADA (no máximo 24 meses, geralmente menos). Com tal estratégia “aproveitamos” somente o efeito de aumento da formação óssea. Resposta certa: A.



10 COMENTÁRIO O *Paratormônio* (PTH) é um hormônio produzido pelas glândulas paratireoides que tem a função primordial de controlar os níveis séricos de cálcio. Assim, na medida em que o cálcio sérico tende a se reduzir, os níveis de paratormônio aumentam, agindo para manter a calcemia dentro da normalidade. Como o PTH faz isso? Os mecanismos são múltiplos: (1) aumento na reabsorção da matriz óssea para liberar o cálcio ali estocado; (2) aumento da reabsorção renal do cálcio filtrado; (3) aumento da absorção intestinal de cálcio; (4) estímulo à

conversão da vitamina D inativa (25-hidroxivitamina D) em sua forma ativa (1,25-di-hidroxivitamina D), para que esta última também aumente a absorção intestinal de cálcio. Uma vez que o PTH é um hormônio *hipercalcemiante*, um problema em potencial de sua ação seria a possibilidade de levar à precipitação de fosfato de cálcio insolúvel nos tecidos! A fim de evitar esta complicação, outro efeito que o PTH exerce é o aumento na eliminação corporal de fosfato, aumentando, principalmente, a fosfatúria. Resposta certa: C.



11 COMENTÁRIO A questão quer saber que característica radiográfica de um *incidentaloma adrenal* sugere malignidade. Bem, a mais importante de todas (maior valor preditivo positivo) é o TAMANHO da lesão, que quando superior a 4 cm essencialmente confirma o diagnóstico! Fora isso, a presença de margens mal definidas e uma densidade pré-contraste superior à densidade da gordura (> 10 UH) são características fenotípicas igualmente importantes. Os adenomas

(benignos) em geral são pequenos, têm bordos nítidos e estão repletos de gordura em suas células (densidade pré-contraste < 10 UH). Por fim, sabemos que os *carcinomas* (malignos) são lesão hipervascularizadas, logo, espera-se grande realce pelo contraste IV, além de um *wash out* “tardio” do mesmo (ex.: após 10-15 minutos — uma TC tardia em relação à infusão do contraste — setenta por cento ou mais do contraste ainda está dentro do nódulo. Logo, resposta certa: C.



12 COMENTÁRIO A hiperpigmentação cutâneo-mucosa é um achado clássico da insuficiência adrenal primária. Nesta condição, a queda do cortisol sérico leva a um aumento do ACTH (por mecanismo de *feedback*) e uma das funções deste hormônio é estimular o receptor melanocortina-1 (responsável pela síntese de melanina). As principais áreas de hiperpigmentação são

em torno dos lábios, gengiva, linhas da palma da mão, leito ungueal, mamilos, aréolas, em áreas expostas ao sol e em locais sujeitos a pressões, como dedos dos pés, cotovelos e joelhos, cicatrizes recentes. Já na insuficiência adrenal secundária, pela falta de ACTH, o paciente fica com a pele mais pálida, em “cor de alabastro”. Resposta: C.



13 COMENTÁRIO Diversas drogas são capazes de inibir a biossíntese de cortisol e provocar insuficiência adrenal primária. As mais comuns são: (1) etomidato; (2) cetoconazol; (3) fluconazol e (4) metirapona, além do quimioterápico (5) suramin. Outras drogas também

podem produzir uma redução dos níveis de cortisol, mas por aceleração de seu metabolismo hepático, e não propriamente insuficiência adrenal. Dentro deste último grupo merecem destaque: fenitoína, rifampicina e barbitúricos. Resposta certa: D.



14 COMENTÁRIO Na insuficiência renal crônica avançada (sintomática) esperamos sempre a existência de franca azotemia (aumento das escórias nitrogenadas). No hiperaldosteronismo primário o paciente tem HIPOcalemia espontânea e grave hipertensão arterial secundária. No hipercortisolismo, além de hipertensão, espera-se também — e principalmente — a existência de importante

hiperglicemia. Ora, na insuficiência adrenal, tudo o que foi descrito pode ser encontrado: sintomas gerais como fadiga, náuseas e indisposição, perda ponderal, hipotensão arterial (com forte componente ortostático), hiponatremia, hipercalemia (ou tendência ao aumento do K⁺ sérico) e hipoglicemia (ou tendência). Ele não cita aí, mas é importante lembrar que também pode haver eosinofilia no hemograma. Resposta certa: B.



15 COMENTÁRIO O autotransplante ou autoimplante das paratireoides é relativamente simples e fácil de realizar. Durante uma cirurgia de tireoidectomia total (ex.: tratamento do câncer de tireoide) as paratireoides devem ser identificadas, dissecadas, e rapidamente reimplantadas no corpo do paciente, em geral na face interna do braço não dominante, em meio às fibras do músculo braquiorradial. Outros sítios também podem ser utilizados, como a região pré-esternal, o

esternocleidomastoide e a própria gordura abdominal. Literalmente, basta “cavar um buraco” e “semear” os fragmentos da glândula ou ela inteira, que em questão de pouco tempo ela mesma reestabelece conexões vasculares (“cria raízes”) tornando-se funcionalmente ativa em seu novo local de “residência”. Para as demais glândulas citadas isso simplesmente não acontece, não sendo sequer cogitado na literatura médica. Resposta certa: C.



16 COMENTÁRIO No hiperaldosteronismo primário ocorre hipersecreção *autônoma* de aldosterona pela suprarrenal, isto é, secreção não estimulada pela renina ou qualquer outro fator (ex.: excesso de K⁺ e ACTH). Devido à integridade do *feedback negativo* entre

aldosterona e renina - que por definição está presente no “hiperaldosteronismo primário” - espera-se uma supressão fisiológica dos níveis de renina, o que justifica o achado de relação aldosterona/renina muito aumentada no plasma. Resposta certa: C.



17 COMENTÁRIO A acromegalia é uma síndrome clínica que resulta da secreção excessiva de hormônio do crescimento (GH), causada principalmente pela presença de um adenoma secretor de GH na adeno-hipófise. A idade média de diagnóstico gira em torno de 40-45 anos, e devido à natureza insidiosa de progressão da doença, o período de início dos sintomas até o diagnóstico pode compreender vários anos. Os sintomas se dividem em dois grupos: 1) aqueles causados por efeito direto do tumor (cefaleia, alterações visuais) e

2) aqueles causados pelo excesso de GH e IGF-1 (este último é GH-dependente). Dentre os efeitos relacionados ao GH e IGF-1, podemos citar: – aumento do volume de extremidades e partes moles, espessamento cutâneo (levando a edema de mãos e pés e macrognatia); – artropatia hipertrófica (causando dores articulares, lombalgia); – aumento visceral (pulmões, coração, rins); – hipertensão, hipertrofia de VE, cardiomegalia; – apneia obstrutiva do sono; – hipogonadismo, intolerância a glicose. Alternativa A correta.



18 COMENTÁRIO O quadro realmente é compatível com uma *crise addisoniana*, isto é, uma insuficiência adrenocortical aguda. Nesta condição temos carência de cortisol e aldosterona, justificando hipoglicemia (que deve ser a causa do estado comatoso) e a hipotensão arterial, respectivamente. A hiperpigmentação cutâneo-mucosa é decorrente do aumento dos níveis de MSH (hormônio melanotrófico), condição característica da falência adrenal primária. Lembre-se que nesta última

a adeno-hipófise secreta mais POMC, um pré-hormônio que é clivado em ACTH, MSH e opioides endógenos. O excesso de MSH acaba estimulando os melanócitos da pele, que assim produzem a hiperpigmentação, sendo tal achado um importante dado a favor do diagnóstico de insuficiência adrenal PRIMÁRIA (na falência adrenal “secundária” - p. ex.: suspensão abrupta do corticoide exógeno em usuário crônico - não se observa essa hiperpigmentação). Resposta certa: A.



19 COMENTÁRIO Os mecanismos fisiológicos que levam à hipercalcemia resultam da combinação de excesso de reabsorção óssea, aumento da absorção intestinal de cálcio e diminuição da excreção renal de cálcio. Na sarcoidose, aproximadamente 30 a 50% dos pacientes têm hipercalcúria, e 10 a 20% têm hipercalcemia. O aumento da absorção intestinal de Ca induzida por altas concentrações de calcitriol sérico (1,25- Di-hidroxitamina D, o metabólito mais ativo da vitamina D) é a anormalidade primária, apesar de um

aumento na reabsorção óssea também poder contribuir. O mecanismo descrito também é associado à hipercalcemia observada na tuberculose e alguns linfomas (outras doenças *granulomatosas*). Os glicocorticoides têm lugar no tratamento de hipercalcemia quando a etiologia está relacionada à elevação de 1,25(OH)2D3. Portanto, estão indicados em pacientes com linfoma, doença granulomatosa ou com intoxicação por vitamina D. A dose preconizada é de 200 a 300 mg de hidrocortisona EV durante 3-5 dias. Resposta correta: letra C.



20 COMENTÁRIO Hipertensão com hipocalcemia deve nos levar a pensar em 3 principais possibilidades: (1) uso de diurético (paciente refere que não usa qualquer medicação há, pelo menos, 1 ano); (2) hiperaldosteronismo primário; (3) hiperaldosteronismo secundário, cuja principal causa é a estenose da artéria renal, provocando a chamada hipertensão renovascular. Para diferenciar os 2 tipos de hiperaldosteronismo, precisamos ter a relação entre aldosterona e renina séricas. A aldosterona, naturalmente, está elevada

nas 2 situações, mas a renina encontra-se aumentada apenas no hiperaldosteronismo secundário, no qual, pela hipoperfusão renal, houve ativação de todo sistema renina-angiotensina-aldosterona. Com relação às outras opções de resposta, a dosagem de 17-cetosteroide urinário é mais útil para hiperplasia adrenal congênita; a TC de adrenal é importante para um tumor de suprarrenal; e a dosagem de catecolaminas seria importante caso a suspeita principal fosse de feocromocitoma. Resposta certa: letra C.



21 COMENTÁRIO Define-se *incidentaloma adrenal* como toda lesão sólida > 1 cm de diâmetro encontrada numa adrenal quando da realização de exames de imagem por qualquer motivo não relacionado a esta glândula. A conduta perante o portador de incidentaloma adrenal varia em função da presença ou não de fatores de risco para neoplasia maligna. O principal fator de risco para malignidade num incidentaloma adrenal é o

seu TAMANHO: lesões com mais de 4 cm de diâmetro têm altíssima probabilidade de representarem câncer (particularmente o carcinoma adrenocortical), justificando partir direto para a ressecção cirúrgica e análise histopatológica, independentemente de qualquer outra característica (ex.: atividade bioquímica da doença). Logo, nosso paciente deve ser submetido a uma adrenalectomia unilateral sem demora. Resposta certa: A.



22 COMENTÁRIO A intoxicação pela vitamina D e pela vitamina A é a hipercalcemia de quem utiliza suplementos vitamínicos! Ocorre pela utilização desnecessária de suplementos contendo vitamina D e vitamina A. No caso da vitamina D, o paciente evolui com hipercalcemia sintomática e hiperfosfatemia, e o diagnóstico é confirmado pelos níveis elevados da 25 (OH) vitamina D. A intoxicação pela vitamina A pode levar

à hipercalcemia por aumento da reabsorção óssea. O tratamento de ambas as condições consiste na suspensão do suplemento, associada ao uso de corticoides. Neste caso, já suspeitaríamos de hipercalcemia secundária à intoxicação pela vitamina D pelo fato de o paciente “usar carbonato de cálcio e vitamina D feitos em farmácia de manipulação”, o que é confirmado pelos níveis séricos elevados de 25-OH-colecalciferol. Resposta: D.



23 COMENTÁRIO Temos um paciente com valores aumentados de pressão arterial ($\geq 140 \times 90$ mmHg) e hipocalemia – essa combinação sempre nos deve fazer lembrar de hipertensão arterial secundária a hiperaldosteronismo primário (A correta). O fato de o paciente ser jovem reforça ainda mais essa hipótese, pois apesar de a hipertensão arterial essencial ser a principal causa de hipertensão nessa idade, causas secundárias sempre devem ser pesquisadas quando há início precoce (< 30 anos). O hiperaldosteronismo primário consiste no aumento excessivo e autônomo da produção de aldosterona pelo córtex suprarrenal. A aldosterona promove a secreção e a perda de potássio pelos ductos

coletores corticais. Suas causas mais comuns são as adenomas produtoras de hormônio, hiperplasia bilateral e, menos comumente, formas genéticas ou carcinomas. Apesar da apresentação clínica clássica ser hipertensão mais hipercalemia, a normocalemia é mais comum. Os pacientes podem apresentar fadiga e fraqueza muscular devido aos distúrbios hidroeletrólíticos. O rastreamento deve ser feito com a dosagem da atividade da renina plasmática (tipicamente baixa), aldosterona sérica > 15 ng/dl e relação A/R (aldosterona sérica/atividade de renina plasmática) ≥ 30 ng/dl/ng. A confirmação é realizada com dosagem da aldosterona após teste de sobrecarga de sal. Portanto, resposta: letra A.



24 COMENTÁRIO Em uma mulher > 40 anos de idade, a principal hipótese diagnóstica para explicar um quadro de hipercalcemia leve e assintomática, acompanhada por aumento do PTH e ausência de outros comemorativos, como IRC ou osteoporose, é sem dúvida nenhuma o **hiperparatireoidismo primário**, que tem como principal etiologia o **adenoma de paratireoide** (prevalência estimada em 0,1% a 0,5% da população geral). A demonstração de hipercaptação do radioisótopo em topografia de uma das paratireoides (no caso, o polo inferior da tireoide) virtualmente confirma esse diagnóstico no contexto clínico apropriado. Pois bem, então vamos às alternativas. Sabemos que a imensa maioria dos “hiperpara” primários é absolutamente assintomática, pois o adenoma é de pequeno volume e secreta pouco PTH. Todavia, quando se tem uma grande massa de células tumorais e os níveis de PTH se tornam muito elevados, aumenta a chance de ocorrerem manifestações clínicas exuberantes como osteíte fibrosa cística e sintomas neuropsiquiátricos. Só pra lembrar: Na osteíte fibrosa cística, observa-se: (1) reabsorção óssea subperiosteal - tipicamente nas falanges distais dos dedos e na calota craniana. Esta última, apresentando o sinal radiográfico conhecido como “crânio em sal e pimenta”; (2) cistos ósseos e tumores marrons - os “osteoclastomas”; (3) coluna em “camisa Rugger-Jersey”; (4) osteoporose grave, geralmente com *escore-Z* aumentado (o “*escore-Z*” é aquele em que a densidade mineral óssea do paciente é comparada à densidade mineral óssea de indivíduos na mesma faixa etária). Alterações expressivas do *escore-Z* são indícios de que a osteoporose deve estar sendo causada por uma doença específica, e não pelo processo degenerativo habitual associado ao climatério. Dentre os sintomas neuropsiquiátricos do “hiperpara”, merecem destaque as queixas “neurastênicas” caracterizadas por fadiga excessiva, desânimo, depressão e ansiedade. Casos graves, no entanto,

podem cursar com *delirium* e coma (A correta). A síndrome de neoplasia endócrina múltipla é dividida nos seguintes subtipos: (1) NEM-1 = “3 Ps” (tumor de paratireoide, tumor endócrino do pâncreas e tumor de pituitária); (2) NEM-2A = hiperparatireoidismo primário, carcinoma medular de tireoide e feocromocitoma; (3) NEM-2B = carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma e neuromas mucosos. Como deu pra perceber, as síndromes de NEM-1 e NEM-2A incluem hiperparatireoidismo primário (B correta). A forma mais comum de hipercalcemia associada ao câncer é a hipercalcemia humoral do câncer, uma síndrome paraneoplásica mediada pela secreção tumoral de PTH-rP, ou peptídeo relacionado ao PTH. Este último, na realidade, é uma molécula de PTH “truncada”, que não pode ser detectada pelos ensaios laboratoriais que medem o PTH sérico (PTH “intacto”). Contudo, é descrito que raramente alguns tumores podem secretar PTH “intacto” de forma ectópica, o que entraria no diagnóstico diferencial do hiperparatireoidismo primário devido ao fato de existir hipercalcemia e aumento inapropriado do PTH. As principais neoplasias que fazem isso são: carcinoma de ovário, carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoma papilífero da tireoide, adenocarcinoma de pâncreas e rabdomiossarcoma metastático (C correta). As formas familiares (genéticas) de hiperparatireoidismo primário incluem as já citadas síndromes de NEM-1 e NEM-2A além de outras condições ainda mais raras, como o hiperparatireoidismo familiar isolado e o hiperparatireoidismo familiar associado ao tumor de mandíbula. O que todas essas entidades têm em comum é o fato de geralmente haver hiperplasia das quatro paratireoides, e o encontro de tal alteração deve sempre levar a suspeita de uma forma hereditária da doença (E correta). Enfim, esta paciente não possui indicação de paratireoidectomia. Vamos lembrar? (ver tabela). Seu tratamento, a princípio, será expectante. Resposta certa: D.

Indicações Cirúrgicas para o Hiperparatireoidismo

Nefrolitíase

Osteíte Fibrosa Cística

Hiperparatireoidismo Primário assintomático associado a uma ou mais das seguintes situações:

- Cálcio sérico > 1 mg/dl acima do limite superior da normalidade.
- *Clearance* de Creatinina < 60 ml/min/1,73 m².
- Densitometria óssea com T-score < -2,5 na coluna lombar, quadril e/ou antebraço OU história prévia de fratura patológica.
- Idade < 50 anos.
- Pacientes cujo acompanhamento médico não seja possível ou desejado.



25 COMENTÁRIO Questão direta. Na deficiência de vitamina D, as alterações laboratoriais esperadas são HIPOcalcemia e HIPOfosfatemia, já que o efeito da vitamina D é basicamente intestinal, através de receptores localizados no intestino delgado, promovendo a absorção de cálcio e fósforo. A hipocalcemia, por

sua vez, estimula a secreção de PTH, que, portanto, encontra-se em níveis elevados, muitas vezes retornando a calcemia para níveis normais ou no limite inferior da normalidade. O aumento do PTH contribui ainda mais para a hipofosfatemia, pelo seu efeito fosfatúrico. Melhor combinação, portanto, opção C.



26 COMENTÁRIO A síndrome de Cushing ocorre pelo excesso de cortisol. Clinicamente podemos ter combinações variadas de obesidade do tronco, hipertensão, fadigabilidade e cansaço, amenorreia, estrias abdominais violáceas, edema periférico, diabetes/glicosúria e osteoporose.

Laboratorialmente, o excesso de glicocorticoides pode provocar: hipernatremia e alcalose hipopotassêmica (pela interação do cortisol em excesso com o receptor mineralocorticoide); neutrofilia com linfopenia e eosinopenia. Desta forma, resposta correta: letra D.



27 COMENTÁRIO A *metaiodobenzilguanidina* é um falso neurotransmissor análogo da noradrenalina, logo, quando marcada radioativamente, serve como radiotraçador de tecidos que captam a noradrenalina. Por exemplo: as células cromafins dos feocromocitomas.

Desse modo, a grande utilização da cintilografia com MBIG marcado é na localização e estadiamento dos feocromocitomas fora da glândula suprarrenal (ex.: paragangliomas dos gânglios simpáticos paravertebrais). Resposta certa: E.



28 COMENTÁRIO A deficiência de vitamina D provoca HIPOcalcemia: o que cursa com aumento no cálcio sérico é a hipervitaminose D. Na pancreatite aguda grave ocorre necrose da gordura peripancreática, levando à liberação local dos conteúdos dos adipócitos. Os triglicerídeos expostos sofrem hidrólise, fragmentando-se em ácidos graxos + glicerol. Os ácidos graxos se combinam ao cálcio sérico circulante num processo bioquímico conhecido como saponificação, e formam depósitos no retroperitônio. O resultado é que quanto mais grave for o episódio de pancreatite aguda, isto é, quanto mais necrose peripancreática e saponificação houver, maior é a incidência e a profundidade da HIPOcalcemia. A insuficiência renal crônica acarreta duas deficiências hormonais: (1) queda na eritropoetina e (2) queda no calcitriol. A eritropoetina é o principal determinante da síntese e liberação de hemácias pela medula óssea, ao passo que o calcitriol nada mais é que a forma ativa da vitamina D no corpo. Logo, na IRC espera-se HIPOcalcemia, pelo menos, inicialmente. Perceba que frisamos a palavra “inicialmente” porque em fases avançadas pode haver franca HIPERcalcemia. *Vamos lembrar como isso acontece?* Devido à baixa do calcitriol (um fator que inibe diretamente a secreção de PTH pelas paratireoides), surge na IRC um estado de hiperparatireoidismo secundário. Esse “hiperpara secundário” não cursa com hipercalcemia, pelo contrário, apesar do aumento do PTH existe apenas uma “tendência” de retorno do cálcio sérico de volta para a faixa normal, mas geralmente nem isso ele consegue. *Por que o aumento do PTH não corrige a calcemia na vigência de IRC?* Porque os demais distúrbios homeostáticos que acompanham a IRC diminuem a resposta fisiológica ao PTH, por exemplo: a acidose e a azotemia aumentam a resistência do tecido ósseo ao PTH, bloqueando a reabsorção da matriz óssea em resposta a este hormônio. Em fases avançadas e

tardias, o hiperparatireoidismo secundário não tratado pode despontar um hiperparatireoidismo TERCIÁRIO, isto é, a ausência profunda e prolongada do calcitriol permite o desenvolvimento de células neoplásicas benignas nas glândulas paratireoides que levam à produção autônoma de PTH. Neste contexto específico, o excesso de PTH passa a ser tão grande que a resistência do tecido ósseo aos efeitos deste hormônio acaba sendo suplantada, podendo surgir HIPERcalcemia. Assim, muita gente ficou em dúvida com relação ao que marcar nessa questão, supondo que a letra C fosse uma opção tão aceitável quanto o gabarito oficial, a letra E. Veja bem: é lógico que o que acabamos de explicar é altamente relevante, isto é, em fases avançadas de IRC com “hiperpara secundário” não tratado podem surgir um ou mais adenomas autônomos de paratireoide gerando o que se chama de hiperparatireoidismo terciário (que cursa, como vimos, com hipercalcemia). Mas o fato é que, principalmente nos dias de hoje em que boa parte dos renais crônicos recebem tratamento adequado, não é muito comum encontramos um nefropata de longa data que tenha evoluído para “hiperpara terciário”. Estatisticamente falando, a IRC não é uma causa “importante” de hipercalcemia, sendo tal achado, na realidade, uma exceção à regra. O pseudo-hipoparatiroidismo (resistência periférica ao PTH + níveis séricos aumentados deste hormônio - um distúrbio que pode ser geneticamente determinado) evidentemente terá na HIPOcalcemia sua manifestação primordial. Enfim, diuréticos tiazídicos inibem a reabsorção de NaCl ao nível do túbulo contorcido distal. Neste segmento do néfron, a reabsorção de sódio compete com a reabsorção de cálcio (ou o túbulo absorve sódio ou o túbulo absorve cálcio). Se os tiazídicos reduzem a reabsorção de sódio, mais cálcio acaba sendo reabsorvido. Logo, um dos efeitos colaterais clássicos dos diuréticos tiazídicos é justamente a HIPERcalcemia. Resposta certa: E.



29 COMENTÁRIO Diante do achado de um *incidentaloma* suprarrenal, independentemente da presença ou não de possíveis manifestações associadas a possíveis diagnósticos específicos, recomenda-se um *screening* bioquímico mínimo, com dosagem dos principais hormônios produzidos por esta glândula. O objetivo é determinar se o

tumor é funcionante ou não. Em se tratando da possibilidade de feocromocitoma (tumor das células da medula adrenal produtoras de catecolaminas e seus metabólitos) o teste de escolha é a dosagem de metanefrinas urinárias, e não do ácido vanilmandélico! Todos os demais testes citados aqui são válidos, resposta certa: D.



30 COMENTÁRIO Antes de operar um *feocromocitoma*, o paciente tem que estar com a PA totalmente controlada. Isso é feito através do bloqueio farmacológico intensivo dos receptores adrenérgicos, tanto alfa quanto beta. Contudo, um conceito clássico tem que estar enraizado em nossa mente: **primeiro fazemos o bloqueio alfa, e só depois o bloqueio beta**. O motivo é o seguinte: se utilizarmos betabloqueadores isoladamente, ocorrerá bloqueio somente

dos receptores beta (beta-1 e beta-2). Ora, o bloqueio beta-1 se contrapõe aos efeitos das catecolaminas no coração, porém o bloqueio beta-2 remove um importante estímulo VASODILATADOR! Assim, se os receptores alfa estiverem neste momento hiperestimulados, sobrevém um agravamento do vasoespasma, com grande aumento da resistência vascular periférica e, conseqüentemente, um aumento paradoxal da pressão arterial! Resposta certa: D.



31 COMENTÁRIO Sabendo que estamos diante de um provável feocromocitoma, vamos analisar as alternativas da questão: a) O teste mais sensível para o diagnóstico consiste na dosagem de metanefrinas e de catecolaminas urinárias livres. (A incorreta); b) Tal método é realmente o teste de *screening* de escolha. (B correta); c) O tratamento cirúrgico é o único tratamento definitivo. Contudo, antes da cirurgia devemos submeter

o paciente a um preparo pré-operatório que consiste inicialmente na administração de bloqueadores alfa-adrenérgicos e posteriormente em betabloqueadores. (C correta); d) Um estudo mostrou que 32% dos pacientes submetidos à cirurgia para retirada do feocromocitoma evoluíram com complicações peroperatórias, sendo a hipertensão a mais prevalente delas. (D correta). Alternativa A - CORRETA.



32 COMENTÁRIO O diagnóstico diferencial da criança com precocidade puberal é amplo e envolve, em um primeiro momento, a distinção entre os casos de puberdade precoce e puberdade periférica, ou pseudopuberdade precoce. O enunciado nos indica que há aumento nos níveis de 17-hidroxiprogesterona e essa informação é suficiente para pensarmos que estamos diante de um quadro muito comum nos concursos: a hiperplasia adrenal congênita (HAC). Na HAC, temos uma série de deficiências enzimáticas que têm em comum um defeito na esteroidogênese. A forma mais comum de HAC é a deficiência da enzima 21-hidroxilase, uma enzima que participa da formação do cortisol e dos mineralocorticoides. Os pacientes com a forma clássica da deficiência de 21-hidroxilase têm manifestações presentes desde o período neonatal; na forma perdedora de sal, há

marcada diminuição na síntese de cortisol e de aldosterona e a condição impõe risco de vida ainda nas primeiras semanas após o nascimento. Porém, na deficiência não clássica dessa enzima, há alguma produção de cortisol e de mineralocorticoides e as manifestações irão surgir apenas no período pós-natal e estarão relacionadas com o excesso de androgênios (os precursores acumulados da síntese de cortisol e mineralocorticoides são desviados para a síntese de androgênios, daí a virilização). A deficiência de 11-beta-hidroxilase é outra causa de HAC e também pode cursar com virilização pós-natal. Porém, também costuma cursar com hipertensão e é uma forma menos comum. Nos tumores, haveria a descrição de marcante aumento dos hormônios adrenais, não essa característica de elevação da 17-hidroxiprogesterona. Resposta: letra B.



33 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas separadamente: a) A deficiência de vitamina D é definida pela presença de níveis de 25 (OH) D iguais ou inferiores a 15 ng/ml. (Alternativa A incorreta); b) Fraqueza muscular pode ser observada nos pacientes com deficiência de vitamina D. (Alternativa B correta); c) Indivíduos negros são mais propensos à deficiência de vitamina D, visto que a maior concentração de melanina na pele, funciona como um bloqueador solar natural, o que reduz a síntese

cutânea de vitamina D. (Alternativa C incorreta); d) Como a exposição cutânea à luz solar (principalmente a radiação UV-B) é essencial para a síntese cutânea de vitamina D, o uso de bloqueadores solares acaba por reduzir este processo. (Alternativa D incorreta); e) A deficiência de vitamina D pode acarretar o surgimento de osteomalácia, raquitismo e hiperparatireoidismo secundário, devendo sempre ser tratada. (Alternativa E incorreta). Alternativa B CORRETA.



34 COMENTÁRIO Vamos de baixo pra cima? Afastada a etiologia iatrogênica (reposição exógena de glicocorticoides), a principal causa de síndrome de Cushing é a própria **doença de Cushing** (adenoma hipofisário secretor de ACTH), que corresponde a 70% desses casos. A hiperplasia adrenal primária responde apenas por 1% dos casos em adultos - D ERRADA. Em cerca de 90% das vezes, o tumor responsável pela doença de Cushing é um MICROadenoma (< 1 cm) - C ERRADA. O uso de álcool interfere na investigação laboratorial de hipercortisolismo, pois a própria ingestão etílica é uma causa de hipercortisolismo leve a moderado. O uso de certos medicamentos (como os glicocorticoides

exógenos, é claro) também interfere nessa investigação, ao promover supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-adrenal (com conseqüente redução do ACTH) - B ERRADA. Enfim, sabemos que todo *incidentaloma* (tumor adrenal encontrado “por acidente” quando da realização de exames de imagem por outros motivos) deve ser investigado com dosagens hormonais a fim de descartar a possibilidade de feocromocitoma, aldosteronoma ou adenoma secretor de cortisol, mesmo que o paciente seja oligo/assintomático do ponto de vista endocrinológico. Sabe-se que, às vezes, esses tumores secretam quantidades subclínicas de hormônio. Resposta certa: A.



35 COMENTÁRIO O hiperparatireoidismo primário é uma condição em que ocorre distúrbio do metabolismo do cálcio pela produção autônoma de PTH por uma ou mais glândulas paratireoides. Em 80-85% dos casos, sua etiologia é o adenoma solitário de paratireoide. A maior parte dos pacientes (70%) estão assintomáticos no momento do diagnóstico. Como a principal ação do PTH é

em promover o aumento da concentração sérica de cálcio, o achado laboratorial esperado é hipercalcemia com níveis de PTH elevados ou inapropriadamente normais (se a causa da hipercalcemia não fosse o aumento de produção autônoma do PTH, esperaríamos níveis baixos desse hormônio por um efeito de feedback negativo do cálcio sobre as glândulas paratireoides). Resposta: A.



36 COMENTÁRIO A causa mais comum de hipercalcemia assintomática é o *hiperparatireoidismo primário*, que em geral é secundário à existência de um adenoma único de paratireoide (A correta). O diagnóstico desta condição é inicialmente investigado pela demonstração de níveis inapropriadamente altos de PTH na vigência de hipercalcemia (B correta). Sabemos

que o excesso de PTH promove fosfatúria, esperando-se, no hiperpara primário, o encontro de HIPOfosfatemia (C incorreta). O único tratamento definitivo do hiperpara primário é a ressecção cirúrgica da glândula hiperprodutora (D correta). Vale lembrar que tiazídicos (por inibirem a excreção renal de cálcio) raramente podem causar hipercalcemia. Resposta certa: C.



37 COMENTÁRIO Temos um caso de um incidentaloma adrenal, isto é, uma massa adrenal > 1 cm descoberta por acaso em um exame de imagem abdominal. Todos os pacientes com incidentalomas devem ser avaliados para a possibilidade de malignidade e produção de hormônio subclínica. Um aspecto fundamental é a característica da imagem à TC ou RM, sendo os achados sugestivos de carcinoma ou metástases as lesões > 4-6 cm, heterogêneas, com margens irregulares, calcificação visível, com coeficiente de atenuação aumentado à TC (> 10 HU) e desaparecimento tardio do contraste (*delayed washout*). Deve-se excluir a possibilidade de feocromocitoma e síndrome de Cushing a partir da dosagem de metanefrinas plasmáticas e teste

de supressão com a dexametasona (ou cortisol urinário, ou salivar). Outras síndromes suprarrenais também devem ser descartadas, na presença de clínica sugestiva, como o hiperaldosteronismo na presença de hipertensão arterial. Para os pacientes com imagem sugestiva de malignidade ou com incidentalomas funcionantes, está indicada a adrenalectomia. No entanto, nos tumores não produtores de hormônios e com aparência benigna, a conduta deve ser expectante com novo exame radiológico dentro de aproximadamente 6 meses para acompanhamento. Portanto, como o paciente da questão apresenta um nódulo de 3 cm, homogêneo, não funcionante, provavelmente trata-se de um adenoma cortical benigno, sem indicação de intervenção cirúrgica. Afirmativa incorreta. Resposta: B.



38 COMENTÁRIO Questão tranquila. Qual seria a medicação oral usada com frequência pela nossa paciente nas crises asmáticas? GLICOCORTICOIDES (GC)! Diante da internação de uma semana, sem usar os GC, e sob maior demanda adrenal pelo trauma, nossa paciente apresenta clássicos sinais de hipocortisolismo (hipotensão, hipoglicemia, hiponatremia e hipercalemia)! Sem a ação mineralocorticoide dos GC a reabsorção tubular distal de Na em troca de K reduz-se, justificando

tal padrão eletrolítico. Como os GC são contrainsulínicos haverá hipoglicemia. O uso contínuo dos GC inibe o hipotálamo, promovendo atrofia das suprarrenais. Sua suspensão abrupta explica a insuficiência adrenal! Essa é a principal causa! Com a suspensão, os sintomas geralmente surgem dentro de 48 horas, sendo que o eixo hipotálamo-hipófise pode levar até 18 meses para se recuperar. Altas doses costumam levar à inibição após 3 semanas. Gabarito: A!



39 COMENTÁRIO Dentre as alternativas propostas, qual é a única que explicaria com clareza o porquê de o paciente não conseguir controlar tanto a glicemia quanto a pressão arterial a despeito de uma perfeita adesão ao tratamento otimizado prescrito? Ora, um excesso de cortisol (conforme observado na síndrome de Cushing) é motivo

mais do que suficiente para causar tudo isso. O excesso de aldosterona (afirmativas A e B) explicaria refratariedade da hipertensão arterial aliada à hipocalcemia. Em uma situação de síndrome metabólica “pura”, espera-se o adequado controle da HAS e do DM no paciente que adere corretamente ao tratamento “otimizado”. Resposta certa: C.



40 COMENTÁRIO A síndrome do ACTH ectópico é causada por tumores não hipofisários que secretam ACTH e/ou CRH, provocando hiperplasia suprarrenal bilateral. A maioria desses casos está associada ao carcinoma

de pequenas células do pulmão (20-50%), podendo ser observado também nos tumores carcinoides do timo (8-12%), pâncreas (4-12%) ou ovário, carcinoma medular de tireoide (< 5%) ou adenomas brônquicos (5-30%). Alternativa C correta.



41 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas desta boa questão, que abordam o hiperparatireoidismo primário: O hiperparatireoidismo primário é suspeitado em pacientes com hipercalcemia e um PTH elevado. No entanto, os testes confirmatórios seriam a mensuração da excreção urinária de cálcio e a dosagem de 25-hidroxivitamina D. Dessa forma, podemos concluir que o diagnóstico é basicamente bioquímico (INCORRETA). O exame de escolha para o diagnóstico topográfico é a cintilografia com tecnécio (INCORRETA). Comparando

com as causas benignas de hiperparatireoidismo primário, o carcinoma de paratireoide causa mais sintomas, mais doença óssea e renal, hipercalcemia mais grave e níveis de PTH muito mais elevados (CORRETA). As principais causas de hiperparatireoidismo primários são: adenoma benigno solitário (80-85% dos casos), hiperplasia nodular ou difusa (10-15%) e o carcinoma de paratireoide (< 1%). A insuficiência renal crônica é uma causa de hiperparatireoidismo secundário e terciário (INCORRETA). Letra C - CORRETA.



42 COMENTÁRIO A *Hiperplasia Adrenal Congênita* (HAC) representa um grupo de distúrbios autossômicos recessivos que culminam em diferentes tipos de defeito na biossíntese do cortisol. A deficiência de cortisol aumenta a produção de ACTH que, por sua vez, induz uma hiperplasia adrenocortical e superprodução de metabólitos intermediários. Dependendo da fase enzimática que está em falha, poderão se manifestar sinais, sintomas e achados laboratoriais de deficiência ou excesso de mineralocorticoides e androgênios. Nos meninos afetados, teremos virilização incompleta ou puberdade prematura; nas meninas, virilização ou infantilismo sexual. Sabemos que em 90% dos casos a deficiência é de 21-hidroxilase (enzima que hidroxila a progesterona e a

17-hidroxiprogesterona), com prejuízo da síntese de cortisol e aldosterona, hormônios deficientes nas formas mais graves da doença com depleção de sal. O quadro clínico é como o descrito no enunciado: perda ponderal, anorexia, vômitos e desidratação. Como se trata de um bebê do sexo feminino (cariótipo XX), a exposição a altos níveis de androgênios (a 17-hidroxiprogesterona é desviada para a via de biossíntese dos androgênios, convertidas ao final em testosterona) gera masculinização da genitália, como descrito no nosso paciente. O tratamento desta afecção deve envolver de imediato, a reposição volumétrica - não pode faltar, dada a desidratação; além da reposição de mineralocorticoides, fundamental nas formas perdedoras de sal da doença. Resposta, portanto, letra A.



43 COMENTÁRIO O Paratormônio (PTH) é responsável pela regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo. Seus efeitos incluem o AUMENTO do cálcio sérico (maior reabsorção óssea, maior reabsorção tubular do cálcio filtrado, maior absorção intestinal do

cálcio presente na dieta) e a DIMINUIÇÃO do fosfato sérico (maior eliminação urinária do fósforo). Em um quadro de hipoparatiroidismo, portanto, espera-se encontrar HIPOcalcemia e HIPERfosfatemia. Resposta certa: D.



44 COMENTÁRIO Na realidade, de todos os fatores listados aquele que é classicamente associado a um aumento dos níveis de prolactina é o **TRH** (*Hormônio Liberador da Tireotrofina*). Não se sabe ao certo qual seria o exato mecanismo fisiopatogênico da hiperprolactinemia associada ao hipotireoidismo, mas há fortes evidências

de que o aumento do TRH (secundário à estimulação do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano no hipotireoidismo “primário”) tenha alguma participação no processo, estimulando diretamente os lactotrofos da adeno-hipófise. A banca deu como gabarito a letra E. Ao nosso ver, a melhor resposta seria a letra D.



45 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos são sugestivos de *falência adrenal primária*, isto é, insuficiência adrenal pela destruição do córtex da glândula. Dizemos pois: (1) há sinais e sintomas de hipocortisolismo, como astenia, anorexia, perda ponderal e hipotensão arterial; (2) há sinais e sintomas de hipoaldosteronismo, como todos os já citados e hipercalemia; (3) há sinais de hiperativação dos corticotrofos da adeno-hipófise, como a hiperpigmentação cutânea. Lembre-se de que quando estas células aumentam a secreção de ACTH, elas

acabam secretando também o hormônio melanotrófico em excesso. O fato é que tudo isso foi documentado por dosagens hormonais: o ACTH está absurdamente alto em face de um hipocortisolismo absoluto, e a relação aldosterona/renina confirma o hipoaldosteronismo. As causas mais comuns de falência adrenal primária são a adrenalite autoimune (doença de Addison) e a tuberculose. A paciente não tem história prévia de TB e, em geral, para fazer insuficiência adrenal a tuberculose geralmente tem que ser grave e disseminada. Logo, resposta certa: C.



46 COMENTÁRIO Diante de uma paciente jovem que se apresenta com quadro de astenia, dores abdominais, hipotensão arterial, hiperpigmentação cutânea, hiponatremia e hipercalemia, somos obrigados a pensar, como primeira hipótese diagnóstica, na insuficiência adrenal primária (ou doença de Addison). Atualmente, a principal causa de doença de Addison é a chamada adrenalite autoimune (responsável por 75-85% dos casos), que, quando associada a outros distúrbios autoimunes (endócrinos

e não endócrinos) compõem as chamadas “síndromes poliglandulares autoimunes”. Como o problema está localizado na glândula adrenal, a hipófise passa a produzir mais ACTH (já que o *feedback* negativo entre a adrenal e a hipófise encontra-se prejudicado) e é responsável pela hiperpigmentação cutânea. O exame mais importante para confirmar a existência de insuficiência adrenal consiste no teste de estimulação rápida com ACTH (teste da cosintropina). Resposta: letra C.



47 COMENTÁRIO O tratamento cirúrgico bem sucedido dos feocromocitomas (adrenalectomia) depende de uma comunicação precisa entre o cirurgião e o anestesista. As *variações da pressão arterial* ocorrem com muita frequência e costumam ser intensas, indo desde níveis elevados de PA (quando o cirurgião mobiliza o tumor e ocorre liberação de catecolaminas),

até a hipotensão pós-operatória severa (secundária à súbita perda do excesso de catecolaminas em um paciente extremamente vasodilatado pelo uso de agonistas alfa-adrenérgicos no pré-operatório, isto é, expressão abrupta de um estado de “hipovolemia relativa” - que deve ser combatido com reposição volêmica vigorosa). Resposta certa: D.



48 COMENTÁRIO Temos um paciente com hipertensão arterial e hipocalcemia. Essa combinação, quando aparecer na sua prova (ou na sua enfermagem, ou consultório) deve sugerir sempre o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário, em que a produção aumentada da aldosterona leva à espoliação do potássio. Essa hiperprodução de aldosterona pode se dever à hiperplasia glandular, adenoma, carcinoma ou doenças genéticas. Com relação ao diagnóstico desta condição, devemos caracterizar o estado de elevação de aldosterona e de redução da renina. Uma vez que a dosagem pura e simples da renina não apresenta boa especificidade para o diagnóstico, utilizamos como teste

de triagem a relação aldosterona/atividade de renina plasmática. São exames de rastreamento compatíveis com hiperaldosteronismo: relação aldosterona/atividade de renina plasmática > 30 ng/dl/ml/h com aldosterona > 15 ng/dl. Ultrapassada esta primeira etapa, o diagnóstico deve ser confirmado através da determinação da aldosterona após sobrecarga de sal realizada pela administração intravenosa de SF 0,9% (2 L em 4 horas) ou pela administração via oral, durante quatro dias, de acetato de fludrocortisona (0,1 mg 6/6 horas), além de dieta rica em sal. Pacientes com concentrações de aldosterona > 5 ng/dl (não suprimida) têm o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário confirmado.



49 COMENTÁRIO Vamos de cima pra baixo. Na síndrome de insuficiência suprarrenal (como na clássica doença de Addison, ou destruição autoimune do córtex suprarrenal), esperaríamos o encontro de HIPOglicemia e HIPERcalemia, distúrbios justificados pelas deficiências de glicocorticoide e mineralocorticoide, respectivamente (A errada). A paralisia hipocalêmica periódica é um raro distúrbio relacionado a um defeito genético em canais iônicos das células musculares. O quadro se inicia na infância/adolescência, e não na vida adulta, sendo marcado por “ataques” de paralisia flácida da musculatura esquelética associados ao surgimento abrupto de hipocalemia, ambos os fenômenos transitórios. Além do mais, as outras manifestações apresentadas neste caso (hipertensão arterial, edema, *diabetes mellitus*, alcalose metabólica, manchas hiperocrômicas) não poderiam ser explicadas por essa doença (B errada). O uso inadequado de insulina também não seria uma hipótese plausível: se o uso fosse INSUFICIENTE, o paciente não apresentaria hipocalemia; se o uso fosse EXCESSIVO, o paciente apresentaria hipoglicemia. O uso de insulina também nada tem a ver com a hipertensão arterial, o edema, as manchas hiperocrômicas ou a alcalose metabólica. *E acidose tubular renal?* Ora, como o próprio nome está dizendo, espera-se ACIDOSE (bicarbonato consumido), e não ALCALOSE metabólica, como foi apresentado

nesse caso. Enfim, a síndrome de Cushing (um conjunto de sinais e sintomas decorrente do hipercortisolismo, ou excesso de glicocorticoide) “cai como uma luva” para explicar as manifestações apresentadas pelo nosso paciente. Sabemos que o excesso de cortisol induz: (1) hiperglicemia, por aumento da glicogenólise e da gliconeogênese hepática; (2) hipertensão arterial sistêmica, hipocalemia, alcalose metabólica e edema, por estimulação do receptor de aldosterona no túbulo coletor, o que leva a um aumento exagerado na reabsorção tubular de sódio e água em troca da secreção de potássio e H⁺. Vale lembrar que quando a síndrome de Cushing é causada por um excesso de ACTH (hormônio que estimula o córtex suprarrenal) espera-se também o surgimento de máculas hiperocrômicas na pele. A explicação é a seguinte: o ACTH é sintetizado a partir de uma molécula precursora, a Pró-opiomelanocortina (POMC). Quando a POMC é clivada para liberar o ACTH ocorre também liberação de betaendorfina e MSH (Hormônio Estimulador dos Melanócitos). O excesso de MSH cossecretado com o ACTH resulta no quadro de hiperpigmentação cutânea. O algoritmo diagnóstico na suspeita de síndrome de Cushing começa pela demonstração objetiva do hipercortisolismo. O exame mais fidedigno com esse intuito é a dosagem de cortisol na urina de 24h. Desse modo, a única resposta possível aqui é a “E”.



50 COMENTÁRIO Estamos diante de um lactente de 40 dias de vida com quadro de vômitos incoercíveis, evoluindo com perda ponderal e desidratação importante. Até então, todas as alternativas podiam ser possíveis diagnósticos para este caso clínico. No entanto, a questão nos informa dados muito importantes: a presença de hipotensão refratária ao uso de catecolaminas e exames laboratoriais evidenciando hiponatremia, hiperpotassemia, uremia, porém com níveis de creatinina normais. O que pode estar acontecendo com esta criança? A estenose hipertrófica do piloro cursa com hipopotassemia, visto que o menor apresenta desidratação por conta dos vômitos não biliosos. A Insuficiência renal aguda obrigatoriamente cursa com elevação da creatinina, o que não ocorreu

nesse caso. Quadros de sepse e geca (gastroenterocolite aguda) iriam apresentar febre, além do que ambos iriam ter resposta ao uso de fluidos e catecolaminas, pois do contrário estaríamos diante de um paciente em choque. Desta forma, ficou claro que se trata de um lactente com hiperplasia adrenal congênita, doença geralmente causada pela deficiência da enzima 21-hidroxilase, que na sua forma mais grave (perdedora de sal) cursa com baixos níveis de aldosterona e cortisol, o que explica a hipotensão resistente às catecolaminas. O paciente vai evoluir com perda de peso, anorexia, vômitos, desidratação, hipotensão, hipoglicemia (pela deficiência de glicocorticoide), hiponatremia e hipercalemia (alteração eletrolítica característica da deficiência de mineralocorticoide). Resposta: alternativa B.



51 COMENTÁRIO Questão retirada na íntegra do Harrison! No capítulo de “Distúrbios do córtex suprarrenal”, encontramos o seguinte: “O exame radiológico preferido para a visualização das

suprarrenais é a TC de abdome.” O motivo disto é que o custo da RM é bem superior ao da TC, o que acaba inviabilizando o seu uso como método diagnóstico inicial. Alternativa B CORRETA.



52 COMENTÁRIO Temos um paciente jovem apresentando quadro de perda ponderal e astenia associados à depressão. Foi admitido em emergência com dor abdominal e vômitos. Laboratório com hipoglicemia, hiponatremia e hipercalemia. Bom, com esse quadro clínico e laboratorial nossa primeira, segunda e até décima primeira hipótese é de uma insuficiência adrenal, não concordam? Contudo, existe um dado no enunciado que induziu muitos candidatos ao erro (era o objetivo de quem formulou a questão), que foi o quadro neurológico – como explicar insuficiência adrenal com manifestações neurológicas? Sabemos que existe uma doença rara, conhecida como adrenoleucodistrofia. Uma de suas formas é a adrenomieloneuropatia, que

aparece pela primeira vez em homens entre os 20 e 40 anos de idade e o quadro neurológico é exatamente o descrito. Naturalmente, esta condição é acompanhada de insuficiência adrenal primária. Sendo assim, a resposta é a opção (E). Muitos candidatos devem ter marcado porfiria intermitente aguda. Esta condição cursa com ataques de dor abdominal e neuropatia periférica (sensitiva e motora) e pode apresentar hiponatremia (às vezes com hipercalemia e hipomagnesemia) e sintomas mentais. Todavia, não cursa com hipoglicemia e hipercalemia. Outro dado importante: a disfunção esfinteriana somada à paraparesia nos indica acometimento de *medula espinhal*, e não neuropatia periférica. Resposta certa: E.



53 COMENTÁRIO Vamos relembrar as síndromes clínicas da condição de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC). As síndromes clínicas mais frequentes de HAC podem ser divididas em 3 formas: forma clássica perdedora de sal, forma clássica não perdedora de sal e forma não clássica. A forma clássica perdedora de sal constitui a forma mais comum de HAC clássica (60% dos casos). Nos recém-nascidos do sexo feminino, há virilização da genitália externa (aumento de clitóris, fusão labial e formação de seio urogenital), decorrente do excesso de andrógenos durante a vida intrauterina. Nos recém-nascidos do sexo masculino e nos do sexo feminino nos quais a virilização da genitália externa não foi identificada, como há deficiência mineralocorticoide, a apresentação ocorre nos primeiros dias de vida com crise adrenal: depleção de volume, desidratação, hipotensão, hiponatremia e hiperpotassemia. Já na forma clássica não perdedora de sal (virilizante simples), temos, nos recém-nascidos do sexo feminino, virilização da genitália externa. Como nesta forma não há deficiência mineralocorticoide com repercussão clínica, os recém-nascidos do sexo masculino são frequentemente identificados em idade tardia por sinais de

hiperandrogenismo: velocidade de crescimento aumentada, maturação óssea acelerada ou pubarca precoce. A forma não clássica (de início tardio) é cerca de 15 vezes mais frequente do que a forma clássica de HAC. Os pacientes frequentemente são assintomáticos ou as manifestações se apresentam tardiamente na infância ou adolescência. No sexo feminino, devido ao hiperandrogenismo decorrente da deficiência enzimática, a apresentação pode ser por aumento de clitóris, pubarca precoce, ciclos menstruais irregulares e hirsutismo. No sexo masculino, o quadro costuma ser assintomático. Na forma clássica da doença, o diagnóstico pode ser suscitado a partir do quadro clínico, mas a confirmação diagnóstica depende das alterações laboratoriais. A deficiência das enzimas relacionadas à esteroidogênese adrenal resulta em acúmulo dos esteroides sintetizados antes do bloqueio enzimático. Desse modo, a principal característica laboratorial da forma clássica da deficiência de 21-hidroxilase consiste na elevação significativa dos níveis plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona. A idade óssea é importante para avaliação da maturação óssea avançada, como descrito anteriormente. Resposta: letra C.



54 COMENTÁRIO A glândula adrenal é composta por dois tecidos endócrinos – a medula e o córtex. O córtex adrenal divide-se em zona glomerulosa, zona reticular e zona fasciculada, sendo esta última a maior delas, ocupando 75% de todo o córtex e a responsável pela produção de cortisol. O ritmo de secreção diária de cortisol é acarretado pela variação na amplitude dos pulsos de ACTH. Os pulsos tanto de ACTH quanto de cortisol ocorrem a cada 30-120

minutos, são mais altos ao despertar e baixos no fim da tarde e à noite. A metabolização do cortisol é efetuada nos hepatócitos e os metabólitos derivados são excretados do organismo através dos rins. No recém-nascido, a ciclagem do sono obedece a um ritmo ultradiano. A partir do primeiro mês de vida, inicia a adaptação do ritmo circadiano, que só estará totalmente desenvolvido após o primeiro ano. Gabarito: opção C.



55 COMENTÁRIO No caso em tela, temos o evento adverso mais temido e esperado em relação ao uso prolongado dos corticosteroides: a supressão do eixo hipotálamo-hipofisário, caracterizando insuficiência adrenal aguda. Observem que este paciente, após mais de um mês utilizando prednisolona sem indicação médica (deveria ter utilizado o corticoide durante apenas 5 dias após a alta), tem a medicação subitamente suspensa por conta de uma outra internação hospitalar. Passa a apresentar adinamia e hipotensão postural características dessa síndrome, que é confirmada pelo valor baixo de cortisol após estímulo com ACTH (o normal seria um cortisol sérico > 20 mcg após estimulação com 0,5 mcg de ACTH).

Nesse sentido, é fundamental e urgente a administração de hormônio exógeno, com bom efeito glicocorticoide e mineralocorticoide para evitar complicações ainda mais graves no caso (poderiam levar a choque circulatório grave), com retirada gradual da medicação após a dose intravenosa inicial. A droga de escolha é a hidrocortisona, que deve ser aplicada via intravenosa. Não é necessário associar fludrocortisona, pois a hidrocortisona em altas doses possui bom efeito mineralocorticoide. A fludrocortisona poderia ser usada como droga de manutenção, mas isso geralmente não se aplicará, a não ser que o quadro de insuficiência adrenal não se resolva após a abordagem inicial. Melhor resposta: C.



56 COMENTÁRIO Drogas antipsicóticas bloqueadoras de dopamina no SNC (como o haloperidol e a risperidona) são causas clássicas de aumento dos níveis séricos de prolactina. A dopamina secretada na circulação porta-hipofisária inibe fisiologicamente a secreção de prolactina pelos lactotrofos da adeno-hipófise, logo, se houver bloqueio da dopamina, haverá a perda de um inibidor natural da secreção de prolactina, e como resultado a prolactina aumentará. Acontece que a hiperprolactinemia associada ao uso desses fármacos em geral é de PEQUENA MONTA (< 100), e não costuma se associar à galactorreia.

Hiperprolactinemia significativa + galactorreia fala mais a favor de um prolactinoma (tumor de adeno-hipófise). Assim, a hipótese de tumor simplesmente não pode ser descartada neste momento, e está indicado realizar um exame de neuroimagem, de preferência a RNM de sela turca. O hipoestrogenismo observado nessa paciente é secundário à falência dos gonadotrofos (LH e FSH baixos), um quadro conhecido como hipogonadismo hipogonadotrófico. O termo “falência ovariana” é empregado em referência à situação de falência PRIMÁRIA desta gônada (estrogênio baixo, LH e FSH altos). Logo, resposta: C.



57 COMENTÁRIO As melhores opções para o rastreio da síndrome de Cushing são: teste da supressão com baixa dose (1 mg) de dexametasona, cortisol livre urinário das 24 horas e cortisol salivar noturno. No primeiro, o paciente recebe 1 mg de dexametasona, via oral, à meia-noite, seguido da medida do cortisol plasmático entre as 8 e 9 horas da manhã do dia seguinte. Normalmente, seria esperada uma supressão do eixo e um cortisol matutino reduzido. Tradicionalmente, na síndrome de Cushing, teremos um cortisol acima de 2 µg/dl. Com relação ao cortisol urinário de 24 horas, na síndrome de Cushing, a dosagem está acima de 50 µg/dia (> 140 nmol/dia), ou três vezes acima do valor de referência. Esta medida tem sensibilidade de 95% e especificidade próxima a

100%. Para aumentar a acurácia do exame, devem ser solicitadas, pelo menos, três amostras. Já o cortisol salivar em níveis acima de 5 nmol/l apresenta 100% de sensibilidade e 96% de especificidade para o diagnóstico da síndrome de Cushing. A dosagem noturna é preferível, pois acrescenta em sensibilidade ao exame, já que, na síndrome de Cushing, há perda do padrão circadiano dos níveis plasmáticos de cortisol, com grande elevação dos seus valores à meia-noite (horário no qual esperaríamos um cortisol baixo). Uma vez estabelecido o estado de hipercortisolismo através de pelo menos um dos exames acima, o próximo passo é definir a causa deste distúrbio a partir da dosagem do ACTH plasmático (ACTH-dependente x ACTH-independente). Melhor resposta: letra C.



58 COMENTÁRIO Temos aqui um quadro clássico de síndrome de Cushing (gibosidade, estrias violáceas, fácies de lua cheia, hipertensão e hiperglicemia). Ora, a causa mais comum de Cushing, na prática, é o uso de glicocorticoides exógenos (iatrogênica). Das causas

ENDÓGENAS, a principal é o adenoma de hipófise hipersecretante de ACTH. Logo, do modo como o enunciado foi escrito, a melhor resposta seria a letra B, mas a banca não mudou o gabarito após pedidos de recurso, mantendo-o, inapropriadamente, como letra A.



59 COMENTÁRIO Frente a um portador de obesidade centrípeta, um dado que deve sempre nos chamar a atenção para a possibilidade de uma endocrinopatia é o seguinte: estrias cutâneas “largas” (> 1 cm de largura) no abdome. Tal achado é muito sugestivo de síndrome de Cushing (hipercortisolismo)! O *diabetes mellitus* e as equimoses também podem ser explicados por esta condição, porém, por si mesmos não possuem a mesma especificidade para o diagnóstico de Cushing que as

estrias cutâneas largas (fora o fato de que o *diabetes mellitus* é um comemorativo típico da obesidade primária). Ora, considerando então que este paciente é um caso suspeito de Cushing, e lembrando que o primeiro passo no algoritmo de investigação diagnóstica dessa doença é o screening de hipercortisolismo (que pode ser feito de várias formas diferentes, incluindo o teste de supressão noturna com dexametasona - descrito corretamente na alternativa D), só poderíamos marcar aqui a letra D.



60 COMENTÁRIO A *síndrome de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2* é subdividida em 2 subtipos: 2A e 2B. No subtipo 2A, o paciente apresenta: *hiperparatireoidismo primário, carcinoma medular de tireoide e feocromocitoma*. No subtipo 2B, o quadro é marcado por: *carcinoma medular de tireoide,*

feocromocitoma e neuromas mucosos, não ocorrendo, por definição, hiperparatireoidismo primário. Ora, como você pode perceber, existem 2 características compartilhadas entre essas variantes da síndrome de NEM 2: o carcinoma medular de tireoide e o feocromocitoma. Resposta certa: D.



61 COMENTÁRIO A paciente não poderia estar em uso de *cabergolina* por um simples motivo: a cabergolina é um poderoso agonista dopaminérgico de meia-vida longa e, como tal, inibe profundamente a atividade dos lactotrofos da adeno-hipófise, reduzindo a prolactinemia! As demais substâncias citadas se

associam à graus variáveis de bloqueio dopaminérgico e aumento na secreção hipofisária de prolactina (incluindo a sulpirida, que é um antipsicótico). Vale lembrar que a dopamina é o grande mediador que, quando secretado na circulação porta hipofisária, inibe a secreção de prolactina. Resposta certa: B.



62 COMENTÁRIO Guarde bem esta associação: um recém-nascido que se apresenta com vômitos e desidratação, e na avaliação complementar tem hiponatremia e hipercalemia, é provavelmente portador de hiperplasia congênita da suprarrenal. A causa mais comum é a deficiência da enzima 21-hidroxilase. Na forma clássica perdedora de sal há o comprometimento da síntese de mineralocorticoides e cortisol; os precursores acumulados são desviados para a síntese de androgênios (isso ocorre

desde a vida intrauterina, daí a virilização presente ao nascimento, que poderá ser identificada em recém-nascidos do sexo feminino). As alterações laboratoriais nada mais são do que o resultado do hipoaldosteronismo e do hipocortisolismo, e incluem hipoglicemia (está ausente), hiponatremia e hipercalemia. O tratamento imediato consiste na reposição hormonal que é feita em caráter de urgência com hidrocortisona, além da reposição de volume para manejo do choque. Resposta: letra B.



63 COMENTÁRIO Menopausa precoce, cefaleia e galactorreia são sinais que, em uma paciente que após certo tempo abre um quadro de hemianopsia bitemporal, praticamente selam o diagnóstico de tumor da sela túrcica. Ora, o exame de neuroimagem apenas confirmou o óbvio, e a dosagem hormonal confirma a etiologia que também já era a mais provável, por ser estatisticamente a causa mais prevalente desse tipo de neoplasia: prolactinoma (a prolactina sérica está muito aumentada, > 10x o LSN). Qual deve ser

a conduta terapêutica subsequente? O primeiro passo é prescrever agonistas dopaminérgicos, como cabergolina ou bromocriptina. Essas drogas reduzem de forma rápida os níveis séricos de prolactina, além de promoverem uma diminuição da massa tumoral. Como a paciente tem cefaleia e comprometimento dos campos visuais, ela também tem indicação de cirurgia, porém, o primeiro tratamento a ser feito (que é o que está sendo perguntado) é o uso da referida medicação. Resposta certa: C.



64 COMENTÁRIO Estamos diante de uma paciente com manifestações típicas de hipercortisolismo (obesidade centrípeta, hiperglicemia e hipertensão), além de relato de fratura patológica recente – o que, convenhamos, não é comum em uma mulher de 33 anos, mas devemos lembrar que o excesso de cortisol inibe a atividade osteoblástica e leva à redução na densidade dos ossos trabeculares (ex.: vértebras), podendo levar à osteoporose. Além disso, inibe também a absorção intestinal de cálcio e aumenta a excreção renal do íon. *O que fazer em seguida?* Inicialmente, devemos excluir o que é simples e rápido: a síndrome de Cushing exógena, que pode ser pela administração terapêutica em condições não endócrinas ou mesmo pela utilização proposital (síndrome de Cushing factícia). Não há qualquer relato de uso de corticosteroides. O próximo passo é documentar o hipercortisolismo, ou seja, a síndrome de Cushing. Temos 3 exames principais utilizados com esta finalidade: - teste de supressão com baixa dose (1 mg) de dexametasona; - cortisol livre urinário em 24h; - cortisol salivar noturno. O teste da supressão com baixa dose de dexametasona não deve ser usado isoladamente como critério para síndrome de Cushing, necessitando de, pelo menos, outro exame adicional. Neste caso, temos dois exames sugestivos de hipercortisolismo: um é o teste de supressão

evidenciando cortisol acima de 2 µg/dl (em um paciente normal, esperaríamos um cortisol baixo, suprimido após a dose noturna de dexametasona); e o outro, o cortisol salivar noturno elevado. O passo seguinte é detectar a causa do hipercortisolismo, se ACTH-independente (ACTH reduzido) ou ACTH-dependente (ACTH normal ou aumentado). Vamos lembrar: se é a própria adrenal que está causando o aumento da produção de cortisol (devido a um adenoma ou carcinoma do órgão, por exemplo), a produção de ACTH pela hipófise será reduzida por mecanismo de *feedback*. Assim, teremos um caso de hipercortisolismo ACTH-independente. Por outro lado, no hipercortisolismo por adenoma hipofisário ou secreção ectópica de ACTH, é o próprio ACTH, aumentado, que estará levando à hiperprodução de cortisol pela adrenal. Dessa forma, se temos uma paciente jovem (33 anos) com hipercortisolismo e ACTH > 5 ng/ml a causa mais comum é a presença de um adenoma hipofisário hipersecretor de ACTH (doença de Cushing), o que demanda a realização de uma ressonância de sela túrcica. Embora a questão relate a presença de um nódulo adrenal, isso foi uma “pegadinha” da banca, já que estamos diante de um caso de hipercortisolismo ACTH-dependente, ou seja, este nódulo adrenal provavelmente é um incidentaloma, um nódulo não funcionante.



65 COMENTÁRIO A *cintilografia com sestamibi* é utilizada para o estudo das paratireoides. O sestamibi é captado avidamente pelas paratireoides e pelas células foliculares da tireoide. Após 2 horas da administração ele é secretado por essas células. No caso de hiperfunção de uma paratireoide o sestamibi fica retido

na glândula. Tal característica é utilizada no diagnóstico de **hiperparatireoidismo**: a presença de captação em topografia paratireoidiana em exame de cintilografia realizado 2 a 3 horas após a administração venosa de sestamibi é fortemente sugestiva de hiperparatireoidismo. Logo, gabarito: letra A.



66 COMENTÁRIO Diante de um paciente com níveis pressóricos elevados (geralmente de difícil manejo) associados à alcalose metabólica, potássio baixo e nível de renina reduzido, não há outra hipótese diagnóstica que não o hiperaldosteronismo primário. Uma relação

aldosterona/atividade de renina plasmática > 50 , com uma aldosterona > 20 e uma atividade de renina plasmática $< 0,1$ ng/ml/h, essencialmente confirma o diagnóstico. Só para lembrar: no hiperaldosteronismo secundário ocorre AUMENTO de renina. Resposta certa: A.



67 COMENTÁRIO A síndrome de Nelson é uma entidade clínica que se desenvolve após adrenalectomia bilateral para o tratamento de síndrome de Cushing e se caracteriza por quadro de hiperpigmentação cutânea, níveis elevados de ACTH plasmático e crescimento de tumor hipofisário preexistente. Essa síndrome foi descrita pela primeira vez em 1955 e recebeu o nome de síndrome

de Nelson, a partir de estudos publicados por este autor sobre a determinação de ACTH e crescimento de tumor hipofisário após adrenalectomia. Assim, o paciente que melhor se encaixa neste diagnóstico é o descrito na opção B, com hemianopsia bitemporal decorrente da compressão do quiasma, cefaleia (pelo efeito de massa) e o dado cirúrgico prévio.



68 COMENTÁRIO A questão trata do tratamento de um macroadenoma de hipófise produtor de GH causando uma acromegalia. A prolactina elevada pode ocorrer nesta situação pelo chamado efeito haste, isto é, os tumores intrasselares podem comprimir a haste hipofisária, comprometendo o sistema porta-hipofisário. Isso impede que a dopamina alcance o lactotrofo (célula que produz prolactina pela hipófise), no qual exercia um efeito inibitório: a ausência desse efeito justifica a hiperprolactinemia. Outro motivo seria o fato de até 25% dos casos de acromegalia se associarem a adenomas mistos, secretores de GH e prolactina. É interessante ressaltar o risco aumentado

de pólipos adenomatosos de cólon e reto (1/3 dos pacientes) e, conseqüentemente, de câncer colorretal. Além disso, muitas vezes esses adenomas estão associados à presença de papilomas cutâneos. O tratamento cirúrgico é o mais recomendado (ressecção cirúrgica transesfenoidal). Naturalmente, um agonista dopaminérgico (como bromocriptina e cabergolina) pode conseguir reduzir a secreção da prolactina, mas **NÃO É O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE PRIMEIRA ESCOLHA**. O tratamento farmacológico de escolha consiste no uso de análogos de somatostatina (como octreotida e lanreotida) que inibem a secreção do GH. Resposta a ser marcada: letra E.



69 COMENTÁRIO Os antipsicóticos (principalmente os bloqueadores dos receptores de dopamina) costumam elevar os níveis séricos de prolactina. A hiperprolactinemia secundária a essas drogas é geralmente leve a moderada, ficando na faixa entre 25-100 ng/dl. No entanto, eventualmente valores mais altos podem ser encontrados, particularmente com o uso de *risperidona*, em que a prolactina sérica pode

atingir 200 ng/dl, um patamar semelhante ao dos adenomas de hipófise (I certa). Na necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan) a paciente desenvolve hipoprolactinemia e agalactia (II errada). Os agonistas dopaminérgicos são usados no tratamento inicial (visando o controle da hiperprolactinemia) tanto dos micro quanto dos macroprolactinomas (III errada). Apenas a letra A está certa.



70 COMENTÁRIO O primeiro passo no tratamento de qualquer hipercalcemia sintomática é a imediata EXPANSÃO VOLÊMICA do paciente! Isso porque na hipercalcemia, por definição, o indivíduo encontra-se previsivelmente espoliado de volume (o cálcio em excesso atua nas células do túbulo coletor do néfron reduzindo sua

sensibilidade ao hormônio antidiurético, o que aumenta a eliminação renal de água livre). Os diuréticos de alça fazem parte da conduta terapêutica, por seu efeito *calciúrico*, porém, só devem ser iniciados após a devida reexpansão volêmica do paciente. As demais assertivas são corretas e conceituais. Resposta certa: E.



71 COMENTÁRIO Temos aqui um recém-nascido com genitália ambígua, cuja principal hipótese, de saída, é sempre a Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC). As síndromes clínicas mais frequentes de HAC podem ser divididas em: forma clássica perdedora de sal, forma clássica não perdedora de sal e forma não clássica. A forma clássica perdedora de sal constitui a forma mais comum de HAC clássica (60% dos casos). Nos recém-nascidos do sexo feminino, há virilização da genitália externa (aumento de clitóris, fusão labial e formação de seio urogenital), decorrente do excesso de andrógenos durante a vida intrauterina. Nos recém-nascidos do sexo masculino e nos do sexo feminino nos quais a virilização da genitália externa não foi identificada, como há deficiência mineralocorticoide, a apresentação ocorre nos primeiros dias de vida com crise adrenal: depleção de volume, desidratação, hipotensão, hiponatremia e hiperpotassemia. Já na forma clássica não perdedora de sal (virilizante simples), temos nos recém-nascidos do sexo feminino virilização da genitália externa. Como nesta forma não há deficiência mineralocorticoide com repercussão clínica, os recém-nascidos do sexo masculino são frequentemente identificados em idade

tardia por sinais de hiperandrogenismo: velocidade de crescimento aumentada, maturação óssea acelerada e/ou pubarca precoce. A forma não clássica (de início tardio) é cerca de 15 vezes mais frequente do que a forma clássica de HAC. Os pacientes frequentemente são assintomáticos ou as manifestações se apresentam tardiamente na infância ou adolescência. No sexo feminino, devido ao hiperandrogenismo decorrente da deficiência enzimática, a apresentação pode ser por aumento de clitóris, pubarca precoce, ciclos menstruais irregulares e hirsutismo. No sexo masculino, o quadro costuma ser assintomático. As deficiências enzimáticas mais comuns em HAC são: 21-alfa-hidroxilase (CYP21A2), que responde por cerca de 95% dos casos, e 11-beta-hidroxilase (CYP11B1), encontrada em aproximadamente 5% dos casos. Ambas estão envolvidas na rota de síntese do cortisol e da aldosterona. A dosagem de 17-OH-progesterona é utilizada como forma de rastreamento neonatal através do teste do pezinho. Em neonatos, os valores dependem da idade gestacional ao nascimento, da idade de coleta do material para exame, do peso ao nascimento e do sexo. Resposta: letra A.



72 COMENTÁRIO O paciente descrito tem *hipercortisolismo*, logo, podemos esperar linfopenia no hemograma (o cortisol é linfotóxico) e hipocalemia na bioquímica sérica (o excesso de cortisol exerce efeito mineralocorticoide no túbulo coletor, aumentando a reabsorção de Na em troca da secreção de H⁺ e K⁺). A hiperpigmentação cutânea não é encontrada nas

causas adrenais (“primárias”) de hipercortisolismo. Veríamos tal achado na hipersecreção de ACTH (como no hipercortisolismo “secundário”), uma vez que o ACTH deriva da POMC, sendo cossecretado com o MSH (a POMC é um pré-hormônio clivado em ACTH, MSH e opioides endógenos). Na realidade, o paciente em tela deve ter o ACTH suprimido. Resposta certa: B.



73 COMENTÁRIO Um macroadenoma da adeno-hipófise, mesmo quando não funcionando, é capaz de causar alterações hormonais. Isso é explicado pela distorção do pedículo hipofisário, que bloqueia o fluxo do sangue oriundo do hipotálamo através da *veia porta hipofisária*. Sabemos que esta veia carrega dopamina para as células da adeno-hipófise, substância que inibe a secreção de prolactina pelos lactotrofos. Assim, devido

à ausência de dopamina e consequente “desinibição” dos lactotrofos, pode haver hiperprolactinemia e galactorreia. O crescimento tumoral também pode comprimir diretamente o quiasma óptico, causando a clássica *hemianopsia bitemporal*. A distorção da haste neuro-hipofisária pode causar *diabetes insipidus* central, com carência de ADH, poliúria e polidipsia. Resposta certa: E.



74 COMENTÁRIO Esta paciente, pela idade, dados clínicos e laboratoriais apresentados, possivelmente, tem hiperparatireoidismo primário. Não existem dados que sugiram hipercalcemia da malignidade, intoxicação pela vitamina D (ou outras medicações) – causas de hipercalcemia independente do PTH; ou insuficiência renal

(dependente do PTH; hiperparatireoidismo terciário) como possíveis etiologias. Uma vez que esta paciente apresenta hiperparatireoidismo primário sintomático (dor óssea), há indicação de cirurgia da paratireoide, independentemente de achados ultrassonográficos normais na ultrassonografia cervical. Assim, resposta correta: letra A.



75 COMENTÁRIO Em primeiro lugar, a questão descreve um caso compatível com acromegalia: (1) Alterações craniofaciais, como prognatismo (aumento da mandíbula) e acentuação de malares, (2) Alterações de extremidades, como o aumento do calibre dos dedos; (3) Manifestações cutâneas, como hiper-hidrose; (4) Manifestações cardiovasculares, como HAS e cardiomegalia. A avaliação hormonal corrobora o diagnóstico, pois há elevação de IGF-1

(teste de *screening* de escolha). Embora a questão não mencione o teste diagnóstico de escolha (teste de supressão com glicose), realmente não temos outra hipótese diagnóstica mais plausível. A elevação da prolactina também pode ser encontrada na acromegalia. A diferenciação que resta é com relação ao tipo de adenoma hipofisário: microadenoma é inferior a 1 cm e macroadenoma é superior a este valor. Resposta certa: letra D.



76 COMENTÁRIO A hipercalcemia pode ser observada em alguns pacientes com crise Addisoniana pela interação de múltiplos fatores, tais como aumento da reabsorção óssea, aumento da reabsorção de cálcio no túbulo contorcido proximal, contração do volume intravascular, dentre outros. No feocromocitoma, apesar de rara, a hipercalcemia pode ocorrer pela produção tumoral de PTHrP (peptídeo relacionado ao PTH, gerando a chamada “hipercalcemia humoral do câncer”, uma

síndrome paraneoplásica). No caso do hipertireoidismo, a hipercalcemia pode ser vista em aproximadamente 20% dos pacientes, uma vez que o excesso de hormônio tireoidiano pode induzir a reabsorção de cálcio. Doenças granulomatosas, como a sarcoidose, podem ocasionar hipercalcemia pela produção de 1,25-di-hidroxitamina D, bem como em pacientes com linfoma. Já o hipogonadismo hipergonadotrófico não configura uma causa de hipercalcemia. Resposta: letra D.



77 COMENTÁRIO Após a suspeita clínica de feocromocitoma e diagnóstico bioquímico do aumento das catecolaminas endógenas produzidas por esse tumor de células cromafins, é importante localizá-lo para planejar o tratamento cirúrgico. O exame inicial de escolha é a tomografia computadorizada ou ressonância magnética do abdome, visto que em 95% dos casos o tumor encontra-se localizado no abdome

e pelve. A cintilografia é recomendada quando a TC ou RM falham em identificar o sítio tumoral, sendo o radiofármaco utilizado o ^{123}I metaiodobenzilguanidina (MIBG). A cintilografia também é indicada no caso de tumores grandes (> 10 cm), pelo risco aumentado de malignidade, ou na presença de um paraganglioma, pelo risco de coexistência de múltiplos tumores e de malignidade. Resposta: B.



78 COMENTÁRIO Nos testes de supressão do cortisol matinal com dexametasona, o normal seria que o cortisol dosado estivesse abaixo do valor de referência, e não dentro da faixa de normalidade. Cortisol inapropriadamente dentro da faixa de normalidade indica a *não supressão do cortisol*, confirmando a existência de hipercortisolismo. Se o ACTH está suprimido, só

existem duas explicações possíveis para a origem do hipercortisolismo deste paciente: (1) produção autônoma pelo córtex adrenal ou (2) secreção ectópica. A primeira é muito mais comum do que a segunda, logo, o próximo passo é avaliar as suprarrenais com exame de imagem, o que é feito através de uma simples TC de abdome. Resposta certa: E.



79 COMENTÁRIO A lesão maligna mais comum nas suprarrenais é a metástase e o câncer de pulmão é a principal origem das metástases para suprarrenal, mas também podem ser relacionados à câncer colorretal, à mama e ao pâncreas. Com a indicação mais frequente da tomografia para estadiamento, massas adrenais foram

encontradas em cerca de 10% dos pacientes com câncer pulmonar. Como as lesões benignas das suprarrenais são entidades frequentes (estima-se que 1 a 8% da população acima de 60 anos seja portadora de crescimentos benignos da suprarrenal), há necessidade de diferenciação entre metástase e incidentaloma.



80 COMENTÁRIO Entenda o seguinte: na vigência de hipercalcemia, espera-se encontrar um PTH fisiologicamente suprimido (< 10 pg/ml). Ora, se o PTH não estiver suprimido, sem dúvida nenhuma trata-se de um achado ANORMAL (patológico)! Assim, podemos ter um PTH aumentado em termos absolutos (o que não deixa dúvida quanto ao diagnóstico de hiperparatireoidismo primário), mas também podemos ter um PTH “inapropriadamente normal”, o que pode

levar o médico desavisado a deixar passar o diagnóstico. Um dos achados que corrobora o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário é a demonstração do efeito esquelético do excesso (absoluto ou relativo) de PTH: a reabsorção subperiosteal das falanges que, assim como o “crânio em sal e pimenta” e a coluna em “Rugger-Jersey”, representa manifestação relativamente específica do hiperparatireoidismo. Resposta certa: A.



81 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos apontam para um possível diagnóstico de *síndrome de Cushing*, uma das causas clássicas de HAS secundária. Sabemos que o problema básico na síndrome de Cushing é o *hipercortisolismo*, ou seja, existe um excesso de cortisol (glicocorticoide) no corpo do paciente. Um dos exames que podem ser inicialmente solicitados perante a suspeita clínica de Cushing primário é a **dosagem de cortisol livre na urina de 24h**, cujo objetivo é confirmar

a presença de hipercortisolismo. A simples dosagem de cortisol em qualquer momento do dia, sem uso prévio de glicocorticoide exógeno, não é fidedigna para confirmar que existe hipercortisolismo! O cortisol livre na urina de 24h, por outro lado, reflete com grande acurácia a QUANTIDADE TOTAL de cortisol que foi produzida ao longo do dia, sendo bastante sensível para o diagnóstico de hipercortisolismo. Logo, resposta certa: D.



82 COMENTÁRIO De acordo com o quadro clínico, não podemos deixar de pensar em um caso de Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), evoluindo com insuficiência adrenal. Na forma perdedora de sal da HAC, o comprometimento da secreção, tanto do cortisol quanto da aldosterona, leva à contínua perda de sal, que pode se manifestar ainda nos primeiros dias de vida através da falta de ganho ponderal ou perda de peso excessiva, vômitos, diarreia, irritabilidade, hipertermia e recusa alimentar. Se não reconhecido a tempo, pode evoluir para quadro de insuficiência adrenocortical aguda com desidratação, desnutrição, má perfusão periférica, gemência e respiração acidótica. Com frequência os pacientes apresentam também acidose metabólica, hiponatremia e hipercalemia. Nos pacientes do sexo feminino, o diagnóstico é

facilitado pela presença dos sinais virilizantes que, neste caso, levaram a um diagnóstico equivocado de um menino com malformações de órgãos sexuais. Trata-se, provavelmente, de uma menina com a genitália bastante virilizada. Este quadro representa uma urgência médica e o tratamento deve ser prontamente iniciado com administração intravenosa de volume e reposição de corticosteroide com hidrocortisona em dose alta (não sendo necessário, inicialmente, o uso de fludrocortisona, já que a hidrocortisona em altas doses possui efeito mineralocorticoide). O tratamento crônico consiste na reposição oral de glicocorticoides (hidrocortisona) e mineralocorticoides (fludrocortisona) por toda a vida. Como a questão menciona a terapêutica direcionada a doença de base, a melhor resposta é a opção C.



83 COMENTÁRIO Mesmo após o preparo pré-operatório adequado, podemos observar crises hipertensivas durante a ressecção cirúrgica do feocromocitoma e no pós-operatório imediato, devido à manipulação da adrenal. Em contrapartida, hipotensão arterial também pode ocorrer, uma vez que os pacientes com feocromocitoma cursam com uma depleção crônica do volume intravascular (explicada pelo período prévio de intensa vasoconstrição periférica

mediada pelas catecolaminas produzidas pelo tumor, o que promove natriurese pressórica e espolia o doente de sal e água). Além disso, 10-15% dos pacientes evoluem com hipoglicemia no pós-operatório, já que ao remover o feocromocitoma, estamos retirando a supressão das catecolaminas sobre a secreção de insulina. Por último, arritmias cardíacas, também são comumente observadas. Alternativa E correta.



84 COMENTÁRIO Temos aqui o relato de uma menina apresentando sinais de puberdade precoce heterossexual. Nesse caso, o conceito que não podemos esquecer é o de que a puberdade precoce central (verdadeira) é sempre isossexual, enquanto a periférica pode não ser (é a nossa paciente em questão). Em meninas, dentre as causas de puberdade precoce periférica masculinizantes, são hipóteses a serem aventadas: (1) hiperplasia suprarrenal congênita; (2) tumores suprarrenais e ovarianos, além de (3) defeitos nos receptores de glicocorticoides e (4) outras causas exógenas. Analisando as opções disponíveis, as letras A e B ficam excluídas inicialmente, pois se relacionam mais às condições centrais. Entre as opções C e D, a principal diferença está na forma de dosar o cortisol e a 17-hidroxiprogesterona. Bom, a partir da suspeita de

hiperplasia suprarrenal congênita, precisamos definir se estamos diante da forma clássica ou da forma não clássica. A precocidade do quadro sugere a forma clássica, cujo diagnóstico é dado pela dosagem de 17-hidroxiprogesterona basal (que estará aumentada). A forma não clássica tem como parte da investigação diagnóstica a dosagem da 17-hidroxiprogesterona pós-estímulo com ACTH e, como não sabemos em que idade a virilização ocorreu (já presente ao nascimento?), cabe sua dosagem. O problema é que o gabarito oficial (opção C) não traz nada disso. A dosagem de cortisol basal e após supressão com dexametasona é ferramenta diagnóstica para casos de hipercortisolismo, que até poderia ser pensado, mas tem uma apresentação clínica diferente da colocada, com hirsutismo, por exemplo. De qualquer forma, a melhor opção é a letra D.



85 COMENTÁRIO O quadro previamente existente é característico de **falência adrenal primária**. O carro-chefe das manifestações clínicas são os sinais e sintomas de *hipocortisolismo* (hipotensão, hipoglicemia e perda ponderal), com o paciente manifestando também a típica *hiperpigmentação cutânea*, secundária à hiperativação dos corticotrofos na adeno-hipófise (que além de ACTH secretam também hormônio melanotrófico). O paciente apresentou uma intercorrência cirúrgica aguda e, a despeito de não ter havido complicações, isso desencadeou uma crise addisoniana aguda, já que não foi feita profilaxia com glicocorticoide perioperatório. A explicação é a seguinte: o trauma cirúrgico-anestésico sabidamente desencadeia a REMIT (Resposta Endócrino-Metabólica-Imunológica ao Trauma). Na REMIT, hormônios, como o cortisol, precisam

ter seus níveis aumentados para contrabalançar os efeitos inflamatórios induzidos pelo próprio trauma. Como o paciente tem falência adrenal primária (destruição do córtex adrenal, local onde o cortisol é produzido), este componente da REMIT não acontece, e sobrevém um súbito agravamento do hipocortisolismo, quer dizer: em face da atual necessidade de altos níveis de cortisol, o pouco cortisol que o paciente ainda consegue produzir torna-se proporcionalmente mais insuficiente. A conduta consiste na administração de altas doses de hidrocortisona, um corticoide exógeno que possui ação glicocorticoide e mineralocorticoide também. Espera-se que com isso ele passe a responder ao volume e drogas vasoativas, sendo essa resposta, em geral, rápida e satisfatória. Resposta certa: D.



86 COMENTÁRIO Vamos analisar as assertivas: Letra A – É verdadeira. O hiperparatireoidismo primário e a hipercalcemia da malignidade são as causas mais comuns de hipercalcemia. Letra B – É verdadeira. Todas as doenças citadas podem cursar com hipercalcemia. Letra C – É falsa. Na verdade, os casos graves de tetania manifestam-se com crises convulsivas, laringoespasma (estridor) e espasmo carpopedal. As câibras são consideradas manifestações de tetania latente junto com a parestesia perioral e os sinais de Chvostek e Trousseau. Letra D – É verdadeira. Um dos pilares do tratamento da hipercalcemia de qualquer

etiologia é a hidratação venosa vigorosa (restaurando o volume intravascular depletado) e a manutenção do débito urinário elevado, aumentando a excreção de cálcio e evitando a injúria aos túbulos renais. Letra E – É verdadeira. A calcitonina atua inibindo a reabsorção óssea por interferir na função dos osteoclastos, além de promover a excreção urinária. Seu início de ação se dá em 4 a 6 horas, com duração do seu efeito por cerca de 48 horas. A mitramicina tem seu início com 8 a 12 horas após a administração. Pode cursar com trombocitopenia, hepato e nefrotoxicidade. Resposta correta – letra C.



87 COMENTÁRIO Temos aqui uma paciente com história de uso diário de doses suprafisiológicas de glicocorticoide há mais de 3 semanas (> 7,5 mg de prednisona ao dia). Nesta situação, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal com certeza está inibido e a interrupção abrupta da medicação (sem um desmame gradual prévio) acarreta *falência suprarrenal aguda* (o córtex adrenal não retoma imediatamente a produção de cortisol porque leva de dias a semanas para o eixo hipotálamo-hipófise voltar a secretar ACTH). No momento, a paciente apresenta um quadro de vômitos, instabilidade hemodinâmica (hipotensão arterial + taquicardia), hipoglicemia e hiponatremia com hipercalemia, manifestações características do hipocortisolismo agudo. Será que você teve mesmo alguma dúvida em relação à principal hipótese diagnóstica? Queremos crer que não, pois é ÓBVIO que dentro do referido contexto é mandatório pensar em *crise addisoniana* (uma das emergências médicas mais frequentes dentro da endocrinologia). *Ué, mas o enunciado não disse que a paciente estava em uso regular de glicocorticoide?* Disse sim, mas ele também deixa claro que já faz três

dias que ela não consegue ingerir a medicação por causa dos vômitos. Para muitos, provavelmente, o fator de confundimento aqui foi a história de vômitos: apesar dos vômitos serem parte integrante do quadro de falência adrenal aguda, no caso em tela eles aparentemente precederam o início das manifestações clínicas e, por isso, podem ter sido o fator causal que levou a paciente a parar de tomar a medicação. Quando ela entrou em falência adrenal aguda, é claro que os vômitos se mantiveram e possivelmente se agravaram. *Mas, por que ela teve vômitos?* Não há como saber agora. Pode ter sido, por exemplo, uma gastroenterite aguda infecciosa qualquer (ou talvez uma superinfecção por *Strongyloides stercoralis*, se ela não recebeu profilaxia contra esse evento). O fato é que o diagnóstico de falência adrenal aguda está claro, podendo ser definitivamente confirmado pela dosagem do cortisol sérico (que deve estar extremamente baixa). A conduta consiste em suporte clínico (hidratação, correção da hipoglicemia e dos distúrbios eletrolíticos) aliado à reposição de glicocorticoide intravenoso (ex.: hidrocortisona 100 mg IV de 8/8h). Resposta certa: B.



88 COMENTÁRIO A hipercalcemia maligna (paraneoplásica) é causada pela secreção tumoral de PTH-rp (peptídeo relacionado ao PTH, uma molécula de PTH “truncada”, que exerce o mesmo efeito biológico que o PTH natural, porém, não é detectada nos ensaios laboratoriais que dosam o PTH “intacto”) - A errada. A calcitonina sintética possui meia-vida em torno de 6-8 horas (B errada). A dosagem de cálcio ionizado é mais fidedigna, pois este é

o cálcio “biologicamente ativo” (mesmo com um cálcio total baixo podemos ter cálcio ionizado normal e, por conseguinte, ausência de hipocalcemia verdadeira - isso acontece, por exemplo, na vigência de hipoalbuminemia importante) - D errada. O ácido ZOLEDRÔNICO idealmente não deve ser usado por gestantes (E errada). Enfim, o tratamento da hipercalcemia está indicado sempre que a mesma for grave (Ca > 14 mg/dl) ou sintomática. Resposta certa: C.



89 COMENTÁRIO O hiperparatireoidismo primário é um distúrbio do metabolismo do cálcio causado pela produção autônoma de PTH por uma ou mais glândulas paratireoides, sendo sua causa mais frequente (80-85% dos casos) o adenoma solitário dessa glândula. É uma doença mais comum em mulheres pós-menopausa. A apresentação clínica mais comum é a forma ASSINTOMÁTICA (70%) e a suspeita se dá por níveis

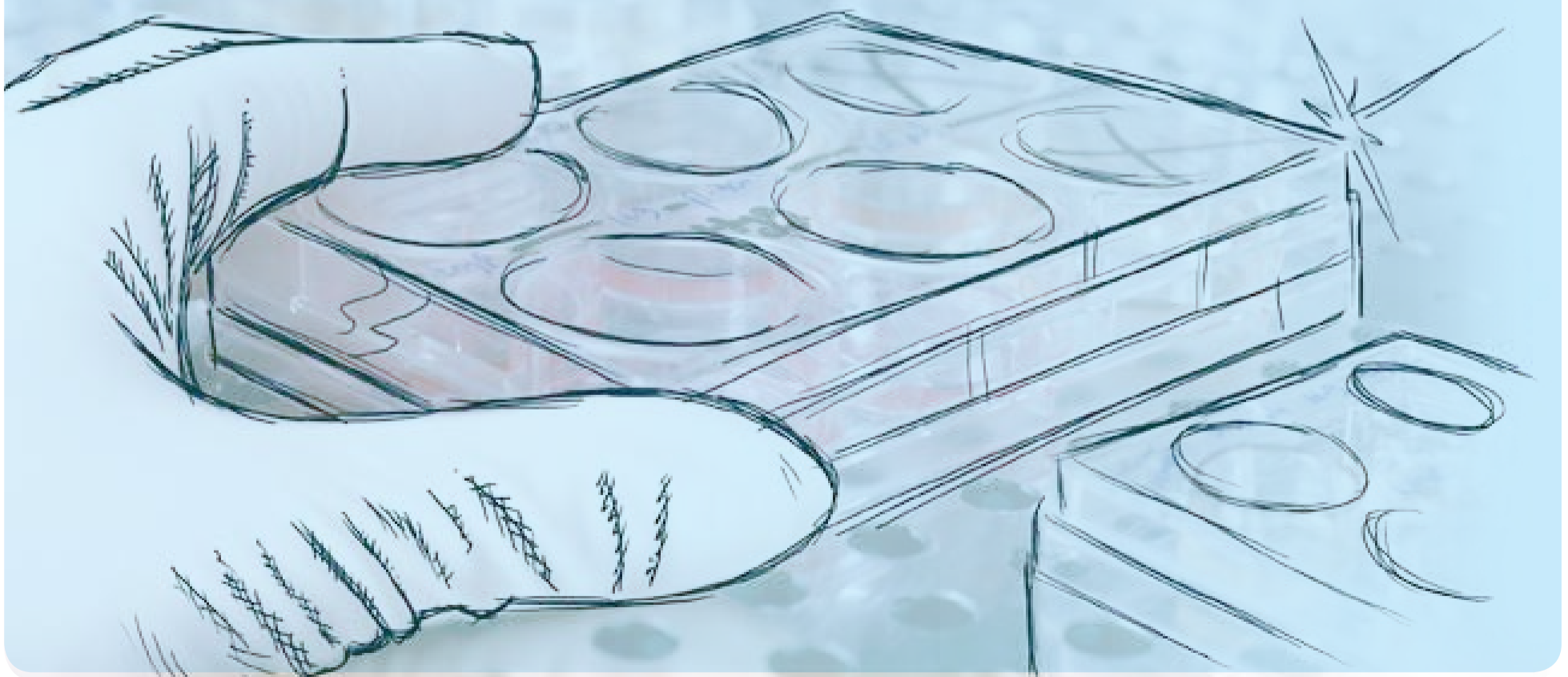
aumentados de cálcio com elevação de PTH. Quando os sintomas estão presentes, o mais comum é a fraqueza muscular (70%), seguida pela mialgia e pela artralgia. A complicação mais comum é a nefrolitíase por cálculos de oxalato de cálcio. A apresentação esquelética característica é a osteíte fibrosa cística, decorrente de um estímulo exagerado à reabsorção óssea pelo PTH, porém essa manifestação é rara (< 5%). Portanto, resposta correta: letra C.



90 COMENTÁRIO A abordagem diagnóstica do paciente com suspeita de acromegalia inclui dosagens basais e testes endócrinos que comprovem o excesso de GH, através de dosagens diretas do GH e/ou de fatores circulantes GH-dependentes, cujo melhor exemplo é o fator de crescimento insulina-símile-1 (IGF-1). A principal questão é que a secreção hipofisária de GH é pulsátil, razão pela qual um resultado baixo não tem poder para excluir o diagnóstico

de acromegalia (característica que seria desejável num teste para *screening*). Por essa razão o IGF-1 é o teste diagnóstico de escolha para *screening*. Uma vez elevado (o ponto de corte varia de acordo com sexo e idade), o teste seguinte é a supressão do GH entre 1 e 2 horas após administração de 75 g de glicose, caso o GH não seja suprimido para menos de 0,4 g/L, estamos diante de um caso de acromegalia confirmado laboratorialmente. Resposta certa: E.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hipercalemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas das frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS > 100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação $>$ 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepsse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angéite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome coleostática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicerídeos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa