

EXTENSIVO

CLÍNICA MÉDICA  
Endocrinología



Thiago Bosco Mendes /  
Leandro Arthur Diehl

E-BOOK

# ***DIABETES MELLITUS*** **- FISIOPATOLOGIA E** **CLASSIFICAÇÃO**

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

1

**Glicemia** de jejum em torno de **130 mg/dL** ao longo de **anos** em jovem **assintomática** com IMC **normal**. O que é isso?

## 1.1 INTRODUÇÃO

O *Diabetes Mellitus* (DM) é uma síndrome complexa caracterizada por hiperglicemia persistente decorrente da deficiência na produção de insulina, na sua ação (resistência insulínica) ou em ambos os mecanismos. Além da alteração no metabolismo glicêmico, também estão comumente presentes distúrbios do metabolismo dos lipídios (dislipidemia) e das proteínas (catabolismo muscular). É importante frisar que o diabetes não é uma única doença, mas sim um grupo heterogêneo de distúrbios metabólicos que apresenta a hiperglicemia como característica comum.

Os 2 principais tipos de DM são o DM tipo 1, no passado conhecido como diabetes juvenil ou diabetes

insulinodependente, e o DM tipo 2, no passado conhecido como diabetes do adulto ou diabetes não insulinodependente.

O diabetes tipo 2 é o mais comum, correspondendo a aproximadamente 90% dos casos, e está associado, na maioria dos casos, a outras comorbidades, como hipertensão arterial, dislipidemia, sobrepeso, obesidade e disfunção endotelial (síndrome metabólica), acarretando um importante aumento do risco de eventos cardiovasculares.

A insulina é um hormônio anabólico e, portanto, o diabetes, caracterizado por menor ação insulinêmica, leva a um estado de catabolismo, mais ou menos grave, a depender da quantidade de insulina que ainda é capaz de agir.

## 1.2 EPIDEMIOLOGIA

Nas últimas décadas tem ocorrido um notável aumento do número de casos de DM em todo o mundo. Em 1985, havia 30 milhões de adultos com diabetes no mundo; esse número aumentou para 120 milhões em 1997, 246 milhões em 2007, e 425 milhões em 2017 – a previsão é de 629 milhões por volta do ano 2045, segundo a International Diabetes Federation (IDF). Atualmente estima-se que 80% das pessoas com a doença vivam em países de renda baixa ou média, como o Brasil. Ainda segundo a IDF, aproximadamente 12,5 milhões de brasileiros têm diabetes, o que corresponde a 8,7% da população adulta no país.

O aumento na prevalência de diabetes está associado ao aumento do número de casos de diabetes tipo 2, paralelo à epidemia de obesidade, bem como ao envelhecimento populacional, ao sedentarismo e à urbanização. Entretanto, além do aumento do número de casos de diabetes tipo 2, as

últimas décadas têm presenciado um aumento de 3% ao ano no número de casos de diabetes tipo 1 entre pessoas com menos de 15 anos, especialmente crianças com menos de 5 anos. No Brasil, a incidência de DM1 entre a população com menos de 15 anos é intermediária: em torno de 7,6 casos por 100.000 crianças/ano, segundo dados publicados na última diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD).

Um problema preocupante com relação ao diabetes tipo 2 é que 30 a 60% dos portadores da doença não sabem do seu diagnóstico, já que muitas vezes o DM é oligossintomático, ou mesmo assintomático. Além disso, boa parte dos que sabem ter a doença não fazem o tratamento correto, por falta de informação ou de condições sociais ou econômicas que garantam o acompanhamento médico. Com isso, aumentam vertiginosamente os riscos de complicações agudas e crônicas do DM.

O impacto do DM e de suas complicações na saúde pública são evidentes e incluem:

- 1. Internação hospitalar:** é a sexta maior causa de internação hospitalar como diagnóstico primário e está presente em 30 a 50% de outras causas primárias de internação, como cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca, colecistopatias, acidente vascular cerebral e hipertensão arterial;
- 2. Síndrome coronariana aguda:** entre os internados em unidades coronarianas, 30% são portadores de DM.
- 3. Amputações de membros inferiores:** é a principal causa de amputações não traumáticas de membros inferiores;
- 4. Cegueira:** é a principal causa de cegueira adquirida em adultos;
- 5. Doença renal em estágio terminal:** nos países desenvolvidos, é a principal causa de doença renal em estágio terminal, respondendo por cerca de 40 a 50% dos casos. No

Brasil, a nefropatia diabética também é a principal doença renal que leva à terapia dialítica;

**6. Mortalidade:** o diabetes é responsável por 14,5 % da mortalidade mundial por todas as causas. A maioria das pessoas com diabetes morre de doença cardiovascular.

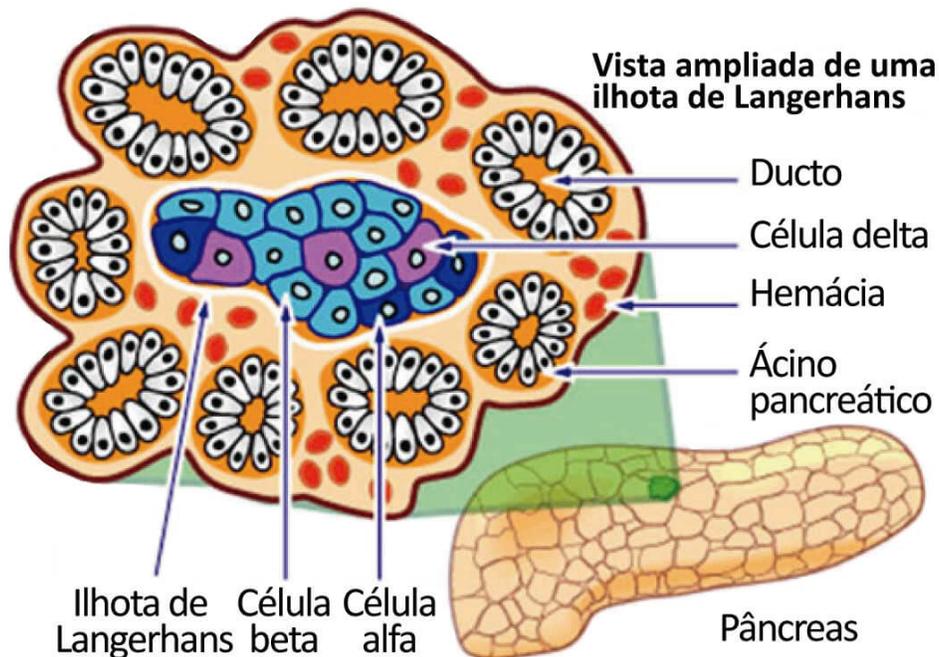
## 1.3 CLASSIFICAÇÃO

A classificação do DM baseia-se, atualmente, em sua etiologia. Não é mais recomendado o uso dos termos DM insulino dependente (IDDM) e DM não insulino dependente (NIDDM). A SBD, em concordância com a última diretriz da American Diabetes Association, classifica a doença em 4 grandes grupos:

1. DM1:
  - a) **Tipo 1A:** autoimune;
  - b) **Tipo 1B:** idiopático.
2. DM2;
3. DM gestacional (DG);
4. Outros tipos específicos de DM.

Para entender a fisiopatologia dos diferentes tipos de diabetes, é importante conhecer algumas células e hormônios envolvidos na regulação da glicemia. O pâncreas possui um papel central nesses processos, por ser o local de produção e liberação de alguns reguladores, como a insulina. A Figura 1.1 mostra a composição de uma ilhota pancreática, enquanto o Quadro 1.1 correlaciona suas células com os respectivos hormônios secretados.

**Figura 1.1** - Estrutura da ilhota pancreática, responsável pela secreção hormonal no indivíduo normal



**Fonte:** adaptado de Experimental islet transplantation, 2014.

**Quadro 1.1** - Células endócrinas da ilha pancreática

Tipos celulares (% das células da ilha) <sup>1</sup>	Hormônios secretados
Célula beta (65 a 80)	Insulina e amilina
Célula alfa (15 a 20)	Glucagon
Célula delta (3 a 10)	Somatostatina
Célula PP (3 a 5)	Polipeptídio pancreático
Célula épsilon (< 1)	Grelina

**Legenda:** 1 Dados derivados do estudo de ilhotas de ratos. A massa das ilhotas de Langerhans corresponde a cerca de 1 a 2% da massa do pâncreas; os outros

98 a 99% da massa do órgão são constituídos pela parte exócrina (ductos e ácinos pancreáticos).

### **1.3.1 Diabetes mellitus tipo 1**

O DM1 é causado pela destruição autoimune das células beta pancreáticas (responsáveis pela secreção de insulina), com consequente redução da capacidade secretora de insulina e deficiência grave (em geral, absoluta) desse hormônio. Responde por 5 a 10% dos casos de DM.

#### **1.3.1.1 Quadro clínico**

Os pacientes geralmente são magros, embora a presença de obesidade não descarte a possibilidade de DM1, e apresentam tendência a cetoacidose, cuja fisiopatologia é deficiência de insulina. A hiperglicemia costuma ter início abrupto e atingir níveis elevados (> 300 mg/dL). A forma rapidamente progressiva, com instalação dos sintomas em poucos dias, quadro clínico exuberante e rápida evolução para cetoacidose, é comumente observada em crianças e adolescentes, embora também possa ocorrer em adultos. Em adultos, é mais frequentemente observada uma forma de progressão mais lenta, em que a instalação da hiperglicemia e o desenvolvimento dos sintomas são mais insidiosos (algumas semanas). Também é descrita, em adultos, a forma de DM1 de instalação gradual, em que o paciente pode cursar com hiperglicemia moderada, oligossintomática, inclusive com boa resposta a hipoglicemiantes orais por vários meses/anos devido à perda mais lenta da massa de células beta. Essa forma lentamente progressiva, com quadro clínico inicial bastante semelhante ao do diabetes tipo 2, é conhecida como diabetes autoimune latente do adulto (LADA), entretanto,

com o tempo, todos precisam de insulina exógena para manter a normoglicemia e prevenir a cetoacidose.

### 1.3.1.2 Diagnóstico

O diagnóstico de DM1 é sugerido pelo início abrupto de hiperglicemia grave (geralmente, acima de 200 mg/dL), habitualmente sintomática. Acomete, principalmente, crianças e jovens, embora o DM1 possa atingir qualquer faixa etária. Cerca de 70 a 80% dos casos têm início antes dos 30 anos, com pico de incidência por volta dos 12 anos. Um dado laboratorial que pode ajudar a confirmar o diagnóstico é a presença de insulinopenia severa, indicada por valores de peptídeo C < 0,7 ng/mL.

### 1.3.1.3 Etiologia

O DM1 é de etiologia autoimune, com surgimento de resposta imune celular anormal contra antígenos das células beta, infiltração de linfócitos T no pâncreas e destruição citotóxica das células beta nas ilhotas de Langerhans (parte endócrina do pâncreas, que corresponde a 1% da massa do órgão) em indivíduos com predisposição após um gatilho, que geralmente é atribuído a infecção viral. Um indício da importância da autoimunidade na fisiopatologia desse tipo de diabetes é a alta frequência de outras doenças autoimunes nesses pacientes. As mais comuns em associação ao diabetes tipo 1 são as doenças tireoidianas (em até 20% dos portadores de diabetes tipo 1), a doença celíaca (em cerca de 10%), a doença de Addison (2%) e outras, como anemia perniciosa, artrite reumatoide, miastenia *gravis* e ooforite autoimune. A autoimunidade específica do diabetes tipo 1 pode ser confirmada em laboratório pela presença de autoanticorpos contra antígenos das células beta, como o antidescarboxilase

do ácido glutâmico (anti-GAD, ou anti-GAD65), o anti-ilhota (ICA), o antitirosina fosfatase (anti-IA2) e o anti-insulina, que só pode ser dosado antes da aplicação de insulina exógena, cujo uso pode levar a resultados falso-positivos.

A presença de 1 ou mais dos autoanticorpos em níveis aumentados em um indivíduo com diabetes define o diabetes tipo 1 autoimune, ou diabetes tipo 1A (imunomediado). O DM1A tem forte ligação com o sistema HLA (principalmente com o gene DQB) e praticamente só ocorre em portadores de HLA-DR3 e/ou DR4. Alguns alelos de HLA de alto risco para DM1A foram identificados, como o DQA1\*0301 e o DQB1\*0302. Da mesma forma, identificou-se o DQB1\*0602 como um alelo protetor contra o desenvolvimento de DM1A.

Em alguns pacientes, entretanto, especialmente asiáticos e afrodescendentes, o DM1 pode ocorrer na ausência de autoanticorpos detectáveis (lembre-se que a lesão pancreática é celular e não humoral). Nessa forma, a história natural é de uma doença progressiva, graus variáveis de deficiência de insulina, tendência a cetoacidose e necessidade precoce de insulina exógena. Esses indivíduos são classificados como DM1B ou DM1 idiopático e respondem por cerca de 10% dos casos de DM1.

**Quadro 1.2** - Etiologias do *diabetes mellitus* tipo 1

DM1A (autoimune)	DM1B (idiopático)
90% dos casos de DM1	10% dos casos de DM1
Mais comum em caucasianos	Mais comum em japoneses e afrodescendentes
Presença de autoanticorpos	Ausência de autoanticorpos
Forte correlação com o HLA	Genética desconhecida

### 1.3.2 *Diabetes mellitus* tipo 2

O DM2 é responsável pela maioria dos casos de DM (90 a 95%) e tem fisiopatologia complexa e multifatorial, com contribuição de fatores genéticos e ambientais (envelhecimento e obesidade visceral).

#### 1.3.2.1 Quadro clínico

Pacientes com DM2 tipicamente apresentam um conjunto de alterações metabólicas, não restritas apenas ao metabolismo dos carboidratos, mas também envolvendo o metabolismo das lipoproteínas, fatores inflamatórios e regulação pressórica. O início é, em geral, insidioso e assintomático por longos períodos. Cerca de 60 a 90% apresentam obesidade ou acúmulo de gordura visceral e pelo menos 80% apresentam o diagnóstico de síndrome metabólica. História familiar positiva para DM é encontrada em pelo menos 50% dos pacientes com DM2. Diabéticos tipo 2 não apresentam tendência a cetoacidose como os diabéticos tipo 1, mas podem desenvolver essa complicação em situações de grande

estresse (intercorrências médicas graves, como choque séptico, infarto agudo do miocárdio, politraumatismo etc.).

### 1.3.2.2 Diagnóstico

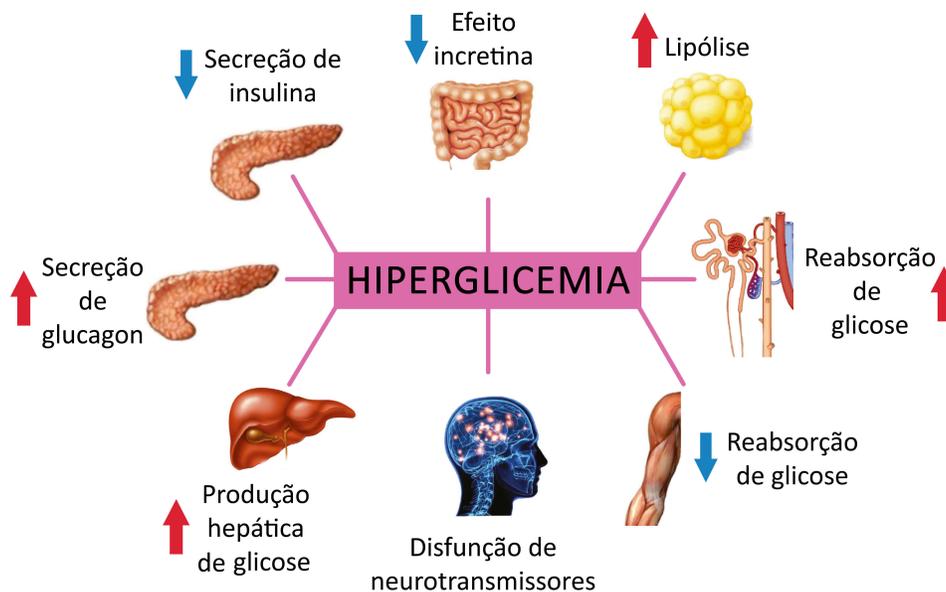
O diagnóstico de DM2, na maioria dos casos, é feito a partir dos 40 anos (85 a 90% do total de casos), embora esteja ocorrendo cada vez mais frequentemente em pessoas mais jovens, inclusive crianças e adolescentes, especialmente os muito obesos. Em países onde a obesidade infantil é um problema extremamente comum, como os Estados Unidos, atualmente cerca de metade dos casos de diabetes que se iniciam na adolescência é do tipo 2.

### 1.3.2.3 Fisiopatologia

A fisiopatologia envolve a resistência tecidual à ação da insulina, principalmente no fígado, no tecido musculoesquelético e no tecido adiposo, e graus variados de deficiência de secreção de insulina. Geralmente, o paciente apresenta resistência à insulina por anos ou décadas antes de começar a manifestar glicemia alterada, que só ocorre quando surge a deficiência (relativa ou absoluta) de secreção de insulina incapaz de compensar a resistência. Nas fases iniciais a única alteração laboratorial encontrada é a hiperinsulinemia compensatória.

Outros defeitos fisiopatológicos comuns no DM2 são a deficiência do hormônio intestinal GLP-1 e a secreção excessiva ou desregulada de glucagon, que colaboram para a hiperglicemia.

**Figura 1.2** - Fisiopatologia do diabetes tipo 2 (octeto de DeFronzo)



O risco de DM2 é determinado por uma combinação de fatores genéticos e ambientais. Os fatores genéticos foram comprovados por estudos que mostraram, por exemplo, que a concordância para DM em pares de gêmeos monozigóticos foi de 90 a 100% quando um deles apresentava DM2, comparado a cerca de 40 a 50% quando um dos gêmeos apresentava DM1. Além disso, familiares de 1º grau de pacientes com DM2 frequentemente apresentam resistência à insulina e hiperinsulinemia, mesmo com peso e glicemia normais. A genética é complexa e poligênica.

Os fatores ambientais associados ao DM2, por sua vez, já foram bem estudados e incluem envelhecimento, grande ingestão calórica, dietas ricas em gorduras, obesidade – principalmente quando o acúmulo de gordura acontece na região abdominal –, sedentarismo e baixo peso ao nascer. O Quadro 1.5 apresenta as principais características que distinguem o DM1 do DM2.

**Quadro 1.3** - Características gerais do *diabetes mellitus* tipo 1 e tipo 2

Tipo 1	Tipo 2
Predomínio em < 20 anos	Predomínio em > 40 anos
Deficiência absoluta de insulina Peptídeo C baixo ou indosável	Resistência à ação da insulina associada aos graus variados de deficiência de secreção Peptídeo C variável
Indivíduos magros	Indivíduos geralmente com sobrepeso ou obesos, sedentários, hipertensos
Início subagudo, com sintomas de hiperglicemia acentuada (poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso)	Início insidioso, muitas vezes assintomático
Tendência a cetoacidose	Descompensação típica: estado hiperosmolar
Herança associada ao HLA	Herança poligênica

### 1.3.3 *Diabetes mellitus gestacional*

O DMG é uma anormalidade da tolerância a glicose, de magnitude variável, que se inicia durante a gestação e, portanto, não era diabetes prévio. A resistência à insulina aumenta durante a gestação, sobretudo pela ação do hormônio lactogênio placentário, levando a alterações do metabolismo da glicose em mulheres predispostas. O diagnóstico inclui desde alterações limítrofes da glicemia – as quais, fora da gestação, seriam rotuladas apenas como pré-diabetes: glicemia de jejum alterada e tolerância diminuída a glicose – até hiperglicemias graves.

Gestantes que apresentam sinais de complicações crônicas do diabetes, ou glicemias alteradas já no primeiro trimestre da gestação, devem ser consideradas portadoras de diabetes prévio (pré-gestacional), que mais frequentemente representa diabetes tipo 2.

O DMG é visto em cerca de 1 a 14% das gestações a depender da população estudada e dos critérios diagnósticos utilizados. É mais comum entre gestantes de idade avançada, com excesso de peso, história familiar de DM em parente de 1º grau, baixa estatura (< 1,5 m), síndrome de ovários policísticos e/ou pertencendo a minorias étnicas de alto risco para DM. É importante rastrear e tratar precocemente todos os casos, mesmo que cursem com hiperglicemia leve e sem sintomas, em razão do impacto que a glicemia alterada representa para a mãe e para o feto (especialmente macrossomia fetal e aumento da mortalidade perinatal). Mulheres com DMG apresentam risco elevado de um novo DMG em gestação subsequente e de DM2 em longo prazo, o que justifica o acompanhamento e o aconselhamento, com vistas à prevenção do diabetes.

Não existe consenso sobre a indicação de rastreio para DMG. A última diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes recomenda rastreio de todas as gestantes sem diabetes prévio entre 24 e 28 semanas de gestação. Há diferentes referências com diferentes valores para o diagnóstico de DMG, sendo mais aceito glicemia de jejum >: 92 mg/dL ou glicemia após 1 hora de sobrecarga com 75 g de glicose > 180 mg/dL ou glicemia após 2 horas de sobrecarga com glicose: > 153 mg/dL. Diferentemente do diagnóstico de diabetes em outras ocasiões, apenas um valor alterado assegura o diagnóstico de DMG.

### 1.3.4 Outros tipos

Essa categoria engloba uma vasta gama de patologias distintas que, juntas, correspondem a cerca de 1 a 2% dos casos de DM na população. Entre as principais etiologias específicas de DM, podemos citar o diabetes monogênico (tipo MODY – Maturity-Onset Diabetes of the Young), o diabetes mitocondrial e o diabetes secundário a doenças pancreáticas (pancreatite crônica, fibrose cística, hemocromatose), ao uso de medicações tóxicas para o pâncreas (pentamidina, vácor), drogas que interferem na ação (glicocorticoides, hormônio do crescimento, niacina, clozapina, olanzapina, inibidores de protease) ou na secreção da insulina (diazóxido, betabloqueadores, tiazídicos, fenitoína, octreotida).

O diabetes tipo MODY é monogênico, com padrão de herança autossômico dominante, idade precoce de aparecimento (geralmente antes dos 25 anos de idade) que pode variar de quadros de hiperglicemia muito leve e sem necessidade de tratamento (MODY 2 – GCK) a quadros mais graves, de difícil tratamento. Os tipos mais comuns são o MODY 2 (mutação no GCK) e o MODY 3 (mutação no HNF 1–alfa). Pacientes com MODY 3 apresentam uma falência progressiva da função das células beta e o diagnóstico se dá, geralmente, na adolescência ou no adulto jovem. O MODY 3 resulta em hiperglicemia progressiva no decorrer da vida e apresenta importante sensibilidade à ação das sulfonilureias, sendo estas a classe de medicação de escolha.

O diabetes neonatal é outra forma monogênica de diabetes, com início da hiperglicemia antes de 6 meses de vida, em pacientes com baixo peso ao nascer e causado, em geral, por uma mutação do gene que codifica uma parte do canal de

potássio das células beta. Pode ser classificado como transitório, quando a hiperglicemia se desenvolve nas primeiras semanas de vida, ou permanente, de aparecimento nos 3 primeiros meses. Os portadores da forma transitória apresentam hiperglicemia em idade mais precoce e menor peso ao diagnóstico e necessitam de doses menores de insulina; porém, existe considerável sobreposição do quadro clínico, e muitas vezes é difícil a diferenciação entre a forma transitória e a permanente.

De forma geral, o diabetes ocorre isoladamente, mas em uma minoria dos casos pode estar relacionado a alterações neurológicas, como retardo do desenvolvimento, epilepsia e fraqueza muscular, a chamada síndrome DEND (Developmental delay, Epilepsy and Neonatal Diabetes). Embora muitas vezes possa ser confundido com diabetes tipo 1, esse tipo específico de diabetes deve ser corretamente identificado, pois muitas vezes responde a sulfonilureias, o que tem impacto no tratamento dessas crianças.

O diabetes mitocondrial é transmitido da mãe para a prole e deve ser suspeitado quando há diabetes de início na terceira ou na quarta década de vida, associado a surdez neurossensorial bilateral desde a infância, com padrão de herança materna.

O Quadro 1.4 apresenta as principais causas específicas de DM.

**Quadro 1.4** - Etiologias específicas do *diabetes mellitus*

**Defeitos genéticos na secreção de insulina**

MODY 1 – fator hepatocítico nuclear 4-alfa (HNF4-alfa, cromossomo 20)

MODY 2 – glicoquinase (cromossomo 7)

MODY 3 – fator hepatocítico nuclear 1-alfa (HNF1-alfa, cromossomo 12)

MODY 4 – fator promotor da insulina 1 (IPF1, cromossomo 13)

MODY 5 – fator hepatocítico nuclear 3-beta (HNF3-beta, cromossomo 17)

MODY 6 – neuro D1/BETA2 (cromossomo 2)

Diabetes mitocondrial (mutação A3243G no DNA mitocondrial, síndrome de MELAS)

Diabetes neonatal por mutações do KCNJ11 (subunidade Kir6.2 dos canais de potássio das células beta)

Defeitos na conversão de pró-insulina em insulina

Mutações no gene da insulina

**Defeitos genéticos na ação da insulina**

Mutações do receptor de insulina (resistência à insulina tipo A)

Leprechaunismo

Diabetes lipoatrófico

Síndrome de Rabson-Mendenhall

**Outras  
síndromes  
genéticas  
associadas**

Síndrome de Down  
Síndrome de Turner  
Síndrome de Klinefelter  
Ataxia de Friedreich  
Doença de Huntington  
Síndrome de Laurence-Moon-Biedl  
Distrofia miotônica  
Síndrome de Prader-Willi  
Síndrome de Wolfram  
Mutações no fator de transcrição nuclear PPAR-gama

---

**Formas  
incomuns de  
*diabetes mellitus*  
imunomediado**

Anticorpos anti-insulina  
Anticorpos antirreceptores de insulina (resistência à insulina tipo B)  
Síndrome “do homem rígido” (*stiff-person syndrome* – anticorpos anti-GAD)

---

***Diabetes  
mellitus*  
associado a  
outras **doenças**  
endócrinas**

Síndrome de Cushing  
Feocromocitoma  
Hipertireoidismo  
Acromegalia  
Hiperaldosteronismo  
Glucagonoma  
Somatostatinoma

---

<b>Doenças do pâncreas exócrino</b>	Pancreatite crônica Pancreatectomia (trauma/neoplasia) Pancreatite fibrocalculosa Hemocromatose Fibrose cística
<b><i>Diabetes mellitus</i> induzido por drogas</b>	Glicocorticoides Ácido nicotínico Beta-agonistas adrenérgicos Tiazídicos Pentamidina Vácor (raticida) Diazóxido Fenitoína Alfainterferona Olanzapina Clozapina Inibidores de protease
<b>Infecções</b>	Rubéola congênita Citomegalovírus <i>Coxsackie</i> tipo B Caxumba Adenovírus

# Glicemia de jejum em torno de 130 mg/dL ao longo de anos em jovem assintomática com IMC normal. O que é isso?

Jovem, com IMC normal, assintomática, que ao longo de anos apresenta alteração discreta do metabolismo da glicose, não apresenta fisiopatologia clássica de *diabetes mellitus* tipo 1 nem de *diabetes mellitus* tipo 2. O diagnóstico neste caso precisa ser investigado com a história familiar e procura de mutação. Provavelmente trata-se de MODY tipo 2, uma forma de diabetes monogênico, de herança autossômica dominante e com curso indolente.

# ***DIABETES MELLITUS*** **- DIAGNÓSTICO**

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

2

**Glicemia** de jejum de **128 mg/dL** e **hemoglobina glicada** de **6,0%**, o que devo **fazer?**

## **2.1 TESTES DIAGNÓSTICOS EMPREGADOS**

Os procedimentos empregados para o diagnóstico de *Diabetes Mellitus* (DM) são:

- 1. Glicemia de jejum:** medida da glicose no sangue venoso (soro ou plasma), após jejum de 8 a 12 horas;
- 2. Teste de Tolerância a Glicose – TTG, TTOG ou GTT:** após a administração oral de glicose anidra (75 g, ou 1,75 mg/kg para crianças) ou de dose equivalente de dextrose (82,5 g), diluída em 250 a 300 mL de água, ingerida em até 5 minutos, coleta-se sangue para a mensuração da glicemia nos tempos zero (em jejum de 8 horas) e 120 minutos após a ingestão;
- 3. Glicemia casual:** medida de glicose no sangue venoso, colhida a qualquer momento do dia, independentemente de o paciente ter se alimentado ou não. É aceita como método diagnóstico de DM apenas em indivíduos sintomáticos, ou seja,

com sintomas característicos de diabetes (perda de peso involuntária, polidipsia, poliúria etc.);

**4. Hemoglobina glicada – HbA1c:** reflete a média das glicemias dos últimos 3 meses.

Pela sua praticidade e pelo baixo custo, a medida da glicemia de jejum é o procedimento mais utilizado para fazer o diagnóstico de DM. A HbA1c, embora possa ser usada como método diagnóstico quando realizada por HPLC (High-Performance Liquid Chromatography), em português CLAE (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) tem limitações, especialmente diante de anemia ou hemoglobinopatia.

O uso de tiras reagentes de glicemia capilar ou glicosúria não é adequado para o diagnóstico de DM, assim como a glicemia venosa pós-prandial não tem utilidade para esse fim.

### **2.1.1 Quando realizar o teste oral de tolerância a glicose?**

O TOTG é o método mais sensível para diagnóstico de diabetes e deve ser realizado em pacientes com glicemia de jejum limítrofe (100 a 125 mg/dL) ou naqueles com alto risco de DM.

A indicação de TOTG é obrigatória para todos os pacientes com glicemia de jejum alterada (entre 100 e 125 mg/dL) que ainda não apresentam diagnóstico de diabetes, uma vez que vários estudos mostram que em torno de 5 a 25% dos indivíduos com glicemia de jejum nessa faixa já têm diabetes – diagnosticados apenas por meio do TOTG. Apesar de ser mais trabalhoso e dispendioso, o TOTG é mais sensível, pois detecta tanto as alterações da glicemia de jejum como após sobrecarga de glicose.

## 2.1.2 Considerações sobre a hemoglobina glicada

A HbA1c é formada por uma reação de glicação não enzimática irreversível entre a glicose sanguínea e a hemoglobina. Sua dosagem mostrou-se capaz de avaliar o risco de desenvolvimento de muitas complicações crônicas do DM, do mesmo modo que as determinações de colesterol podem prever o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular.

Tradicionalmente, a HbA1c tem sido considerada representativa da média ponderada global das glicemias médias diárias (incluindo glicemias de jejum e pós-prandial) durante os últimos 3 a 4 meses. Entretanto, sabe-se que as glicemias mais recentes (do último mês) são as maiores determinantes do valor da HbA1c – em torno de 50% do seu valor. Glicemias do penúltimo mês refletem 25% do valor, e dos 2 anteriores, os outros 25%.

A seguir, o Quadro 2.1 demonstra a relação entre níveis de A1c e glicemia média, com base nos resultados do estudo ADAG (A1c-Derived Average Glucose), especificamente desenhado para avaliar a correlação entre esses 2 parâmetros.

**Quadro 2.1** - Correspondência entre a hemoglobina glicada e a glicemia média estimada nos últimos 3 meses, de acordo com o ADAG (2008)

Nível de A1c (%)	Glicemia média (mg/dL)
5	98
6	126
6,5	140
7	154
8	182
9	211
10	239
11	267
12	295

**Fonte:** A1c-Derived Average Glucose, 2008.

Um comentário importante sobre o uso da A1c para o diagnóstico de diabetes é com relação ao método laboratorial utilizado para a sua dosagem. Os únicos métodos aceitos para o diagnóstico são aqueles certificados por um programa americano de certificação de qualidade do teste de HbA1c – o National Glycohemoglobin Standardization Program – e de acordo com os métodos utilizados no clássico estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), de 1993.

As diretrizes da American Diabetes Association (ADA) e da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) recomendam que os laboratórios clínicos emitam laudos de exames contendo tanto a unidade habitual da HbA1c, em porcentagem (por exemplo: 7%), como o valor de glicemia média estimada (estimated Average Glucose – eAG) correspondente (por

exemplo: 154 mg/dL). Essa medida visa facilitar o entendimento do significado da HbA1c por médicos e pelos próprios pacientes, ressaltando a sua importância como ferramenta indispensável para a obtenção do controle glicêmico adequado.

A glicemia média estimada (eAG) dos últimos 3 meses também pode ser calculada a partir dos valores de A1c, usando a fórmula a seguir.

$$eAG = 28,7 \times A1c - 46,7$$

A HbA1c deve ser medida rotineiramente durante o acompanhamento de todos os pacientes com DM para documentar o grau de controle glicêmico: pelo menos 2 vezes ao ano em pacientes bem controlados e 4 vezes ao ano em pacientes com mau controle ou em ajuste do tratamento.

Vários fatores podem interferir no resultado do exame de HbA1c; os mais importantes estão descritos no Quadro 2.2.

**Quadro 2.2** - Fatores que podem interferir na determinação da hemoglobina glicada

<p><b>Fatores causadores de redução da hemoglobina glicada</b></p>	<p>Anemias hemolíticas  Hemoglobinopatias<sup>1</sup>  Comprometimento da medula óssea por radiação, fibrose, toxinas, tumores  Deficiência de ácido fólico e vitaminas B6 e B12  Hipertireoidismo  Queimaduras graves  Leucemia, mieloma múltiplo  Anemia da insuficiência renal  Intoxicação por chumbo  Excesso de vitaminas C e E</p>
<p><b>Fatores causadores de aumento da hemoglobina glicada</b></p>	<p>Presença de hemoglobina carbamilada na insuficiência renal;  Deficiência de ferro  Presença de hemoglobina acetilada devido ao uso de doses elevadas de salicilatos  Poliglobulias</p>

1 A influência das hemoglobinopatias depende do método laboratorial utilizado para a dosagem da A1c.

## 2.2 DIAGNÓSTICO DE DIABETES E DE PRÉ-DIABETES

**Todos os pacientes devem ter ao menos 2 exames alterados em valores de DM, sejam quais forem, em qualquer intervalo, inclusive o mesmo exame repetido, para confirmar o diagnóstico de diabetes.**

A evolução da normoglicemia para o DM2 ocorre ao longo de um período variável, durante o qual o indivíduo frequentemente passa por estágios intermediários de

alterações da glicemia. Essas alterações intermediárias da glicose plasmática, que ainda não preenchem os critérios diagnósticos de diabetes, recebem o nome de “pré-diabetes” e podem ocorrer no jejum, após uma sobrecarga de glicose ou em ambos os momentos.

A importância dessas alterações discretas da glicemia está no risco aumentado que os pacientes com pré-diabetes apresentam de progressão para DM (4 a 12% ao ano) e de doença cardiovascular. Segundo alguns estudos, há maior risco de os indivíduos com alteração da glicemia pós sobrecarga de glicose evoluírem para diabetes e doença cardiovascular.

Os critérios diagnósticos para diabetes e pré-diabetes estão expostos no Quadro 2.3.

Todos os pacientes devem ter ao menos 2 exames alterados em valores de DM, sejam quais forem, em qualquer intervalo, inclusive o mesmo exame repetido, para confirmar o diagnóstico de diabetes. Uma exceção é glicemia aleatória (a qualquer momento)  $\geq 200$  mg/dL associada a sintomas clássicos de DM – poliúria, polidipsia, polifagia e perda de peso –, que não precisa de exame adicional para que o diagnóstico seja confirmado. Para o diagnóstico de pré-diabetes basta um único valor alterado após certificar, inclusive com outros testes, que não haja diabetes.

**Quadro 2.3** - Valores de glicose plasmática (mg/dL) para o diagnóstico de *diabetes mellitus* e pré-diabetes

Categorias	Jejum <sup>1</sup>	2 horas após 75 g de glicose	A1c (%)	Casual <sup>**2</sup>
Glicemia normal	< 100	< 140	< 5,7	--
Pré-diabetes	100 a 125	140 a 199	5,7 a 6,4	--
DM	≥ 126	≥ 200	≥ 6,5	≥ 200 com sintomas clássicos <sup>3</sup>

**Nota:** a positividade de 2 dos parâmetros diagnósticos descritos confirma o diagnóstico de diabetes. \*\* Não precisa de exame confirmatório adicional. 1 O jejum é definido como a falta de ingestão calórica por, no mínimo, 8 horas. 2 A glicemia plasmática casual é definida como aquela realizada a qualquer hora do dia, sem ser observado o intervalo desde a última refeição. 3 Os sintomas clássicos de DM incluem poliúria, polidipsia, polifagia e perda inexplicável de peso.

**Fonte:** American Diabetes Association, 2019.

## 2.3 RASTREAMENTO (SCREENING) POPULACIONAL

Medidas de prevenção do DM são eficazes para reduzir o impacto desfavorável sobre a morbimortalidade, principalmente pelo fato de que algumas ações simples são capazes de evitar complicações cardiovasculares. Ainda assim, há controvérsias quanto à necessidade de exames de rastreamento. A ADA e a SBD recomendam o rastreamento a adultos assintomáticos com risco elevado de DM.

A recomendação é para a coleta de exames de rastreamento para todos os adultos com Índice de Massa Corpórea (IMC) normal a partir dos 45 anos (pelo menos 1 vez a cada 3 anos). Entretanto, se o paciente apresentar sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) mais algum fator de risco para DM (como hipertensão

arterial sistêmica, sedentarismo, acantose nigricans, síndrome dos ovários policísticos), deverá ser iniciado mais cedo e realizado com maior frequência. Para rastreamento, pode-se usar glicemia de jejum, TOTG ou HbA1c. Além disso, em pacientes com sinais ou sintomas sugestivos de hiperglicemia descompensada, a avaliação laboratorial deverá ser, obviamente, imediata.

As indicações de rastreamento para diabetes mellitus e pré-diabetes em indivíduos assintomáticos, conforme recomendações da ADA, são:

**1. Todos os adultos com excesso de peso (IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>, ou  $\geq$  23 kg/m<sup>2</sup> em asiáticos) e que apresentam ao menos 1 fator de risco para DM:**

- a) Sedentarismo;
- b) Familiar de primeiro grau com DM;
- c) Etnia de alto risco – negro, indígena, asiático, latino;
- d) Hipertensão arterial – pressão arterial  $>$  140x90 mmHg ou uso de anti-hipertensivos;
- e) HDL  $<$  35 mg/dL e/ou triglicérides  $>$  250 mg/dL;
- f) Diabetes gestacional prévio ou história de ter dado à luz recém-nascido com peso  $>$  4 kg;
- g) Pré-diabetes prévio;
- h) Síndrome dos ovários policísticos;
- i) Outras condições associadas à resistência insulínica – obesidade severa, acantose nigricans;
- j) História de doença cardiovascular;
- k) Outros possíveis fatores de risco para DM são: história de abortos de repetição ou mortalidade perinatal, possivelmente associada a diabetes gestacional não diagnosticado; uso de medicações com potencial de elevar a glicemia, como glicocorticoides.

**2. Na ausência dos fatores de risco citados, em todos os indivíduos com 45 anos ou mais;**

**3.** Se os resultados são normais, o exame deve ser repetido pelo menos a cada 3 anos. Podem-se considerar repetições mais frequentes do exame (a cada 6 a 12 meses) ou utilização do TTG em vez de glicemia de jejum em grupos de alto risco – glicemia de jejum alterada ou tolerância diminuída a glicose prévias, com piora progressiva dos níveis glicêmicos; presença de complicações crônicas compatíveis com DM: retinopatia, neuropatia; hipertensão arterial ou doença coronariana.

São sintomas sugestivos de *diabetes mellitus* que indicam avaliação imediata da glicemia: poliúria e polidipsia; perda de peso significativa e involuntária; letargia, cansaço, desânimo; infecções de repetição (dermatites, balanopostites, vulvovaginites); incontinência urinária, nictúria e enurese noturna; sinais e sintomas de doença aterosclerótica – insuficiência vascular periférica, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral; neuropatia periférica, disfunção erétil; quadro clínico compatível com complicações crônicas de DM.

## 2.4 PRÉ-DIABETES

Tendo em vista o alto risco de progressão dos pacientes com pré-diabetes para o diabetes – 5 a 6 vezes maior do que na população geral –, torna-se óbvia a importância de implementar estratégias com o potencial de reduzir essa progressão.

Recomenda-se, para a prevenção de DM, a todos os pacientes, a adoção de um estilo de vida saudável, com dieta balanceada e exercícios físicos regulares. A restrição energética moderada, com base no controle de gorduras saturadas, acompanhada de atividade física moderada, como caminhada rápida 30 minutos por dia, 5 dias por semana – um total de

150 minutos/semana –, associada a perda de 5 a 10% de peso corpóreo, mostrou boa eficácia em prevenir a evolução de pré-diabéticos para o DM2, com redução do risco de DM2 da ordem de 58% em um período de 4 a 6 anos.

A SBD e a ADA recomendam considerar metformina no tratamento do pré-diabetes, especialmente em < 60 anos e IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, nas mulheres com diabetes gestacional prévio ou nos pacientes com hiperglicemia mais grave ou progressiva, apesar das mudanças de estilo de vida.

## Glicemia b de 128 mg/dL e hemoglobina glicada de 6,0%, o que devo fazer?

Neste caso a glicemia de jejum condiz com diabetes, mas a hemoglobina glicada condiz com pré-diabetes. Faz-se necessário ao menos 2 testes com valores de diabetes para assegurar o diagnóstico de DM, caso contrário o diagnóstico será pré-diabetes. A recomendação é solicitar novamente o exame cujo resultado aponta para diabetes (glicemia de jejum) e, repetido o resultado  $\geq 126$  mg/dL, o diagnóstico está confirmado. Os concursos de Residência Médica frequentemente cobram que o teste oral de tolerância a glicose é o método mais sensível para diagnóstico de diabetes – ele pode ser solicitado imediatamente para confirmação do diagnóstico e deve ser solicitado caso a próxima glicemia de jejum venha com resultado até 125 mg/dL, o que deixa em dúvida se há diabetes ou pré-diabetes.

# ***DIABETES MELLITUS*** **- TRATAMENTO**

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

**3**

Existe **medicação** preferível para quem tem **diabetes** e história de doença **cardiovascular**?

### 3.1 INTRODUÇÃO

O tratamento do *Diabetes Mellitus* (DM) envolve o controle não só da glicemia, mas também dos demais fatores de risco associados – hipertensão arterial, dislipidemia, obesidade, estado inflamatório e protrombótico sistêmico etc., visando à prevenção de complicações crônicas, micro e macrovasculares. Para o adequado manejo, é necessário conhecer as evidências suportando o tratamento intensivo, as metas e as vantagens e as desvantagens das diferentes intervenções comportamentais e medicamentosas em cada fase evolutiva da doença.

### 3.2 JUSTIFICATIVAS PARA O TRATAMENTO INTENSIVO

Os objetivos no tratamento do DM vêm mudando ao longo das últimas décadas, pelo acúmulo de evidências mostrando que o tratamento intensivo, ou seja, o controle rigoroso da glicemia visando à obtenção de níveis glicêmicos próximos dos normais, é capaz de reduzir substancialmente a incidência de complicações crônicas, especialmente em indivíduos jovens, sem comorbidades graves e com curta duração do diabetes.

Além disso, cada vez mais a literatura mostra que, além do manejo da glicemia, o paciente com diabetes deve ser alvo de uma abordagem multidisciplinar, que inclua o controle adequado dos níveis pressóricos e lipídicos, orientação para perda de peso aos pacientes com sobrepeso ou obesidade e cessação do tabagismo.

### **3.2.1 Controle glicêmico intensivo no *diabetes mellitus* tipo 1**

Um marco no tratamento do DM1 foi a publicação, em 1993, do Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), que avaliou os benefícios da terapia intensiva visando a uma hemoglobina glicada (HbA1c) < 7%. No fim do estudo, a HbA1c média foi significativamente mais baixa no grupo da terapia intensiva (7,4%) do que no da terapia convencional (9,1%). Essa redução associou-se a uma redução marcante no risco de complicações microvasculares – 76% de redução de retinopatia, 60% de neuropatia e 50% de nefropatia. O seguimento por mais de 10 anos após o fim do protocolo do DCCT – artigos publicados pelo grupo Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) – mostrou que o fato de o paciente ter pertencido a um grupo de terapia intensiva continuou a exercer proteção contra complicações microvasculares e eventos cardiovasculares, risco 57% menor para doença cardiovascular, mesmo que a HbA1c média não

diferisse entre os grupos após a finalização do DCCT, o que é denominado “memória metabólica”. Um ótimo controle glicêmico no início do diabetes acaba por conferir proteção duradoura contra complicações crônicas anos e até décadas depois, mesmo que o controle glicêmico piore posteriormente em algum ponto.

### **3.2.2 Controle glicêmico intensivo no diabetes mellitus tipo 2**

Em 1998, foi publicado o United Kingdom Prospective Diabetes Study 33 (UKPDS 33), o estudo mais importante avaliando o benefício do controle glicêmico intensivo em pacientes com diabetes tipo 2. Incluiu 3.867 adultos com DM2 recém-diagnosticado, randomizados para receber terapia intensiva com sulfonilureia e/ou insulina, visando à obtenção de glicemia de jejum < 108 mg/dL, ou terapia convencional com dieta apenas. No fim de um seguimento médio de 10 anos, a A1c média foi de 7% no grupo intensivo e de 7,9% no convencional. Essa redução de HbA1c no grupo de terapia intensiva associou-se à redução de 12% no risco de qualquer evento associado ao DM e de 25% no risco de complicações microvasculares, sobretudo retinopatia.

Ao contrário do observado no DM1, no DM2 o controle glicêmico intensivo não se associou à redução do risco de eventos cardiovasculares durante o estudo, embora uma discreta redução de eventos tenha sido observada em um seguimento de mais longo prazo 10 anos após o fim do estudo.

Um subgrupo de obesos tratados com metformina durante o UKPDS mostrou maior proteção contra eventos micro e macrovasculares e menor mortalidade em comparação ao tratamento com sulfonilureias ou insulina.

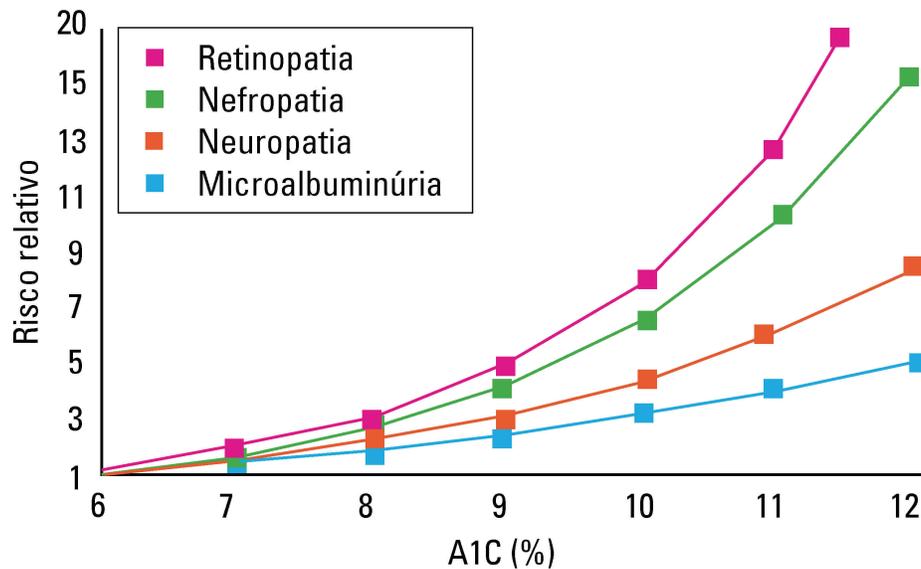
**Quadro 3.1** - Redução do risco de complicações crônicas do diabetes observada com controle glicêmico rigoroso

Complicações	DCCT, 1993 (DM1)	UKPDS 33, 1998 (DM2)
Retinopatia	-76%	-21%
Nefropatia	- 50%	-33%
Neuropatia	-60%	--
Complicações microvasculares em geral	--	-25%

### 3.3 METAS

As metas de tratamento devem basear-se em resultados de estudos clínicos prospectivos e randomizados, como o DCCT e o UKPDS 33. Esses estudos mostraram correlação entre o controle glicêmico, quantificado por determinações seriadas de HbA1c, e os riscos de desenvolvimento e progressão das complicações crônicas do DM (Figura 3.1). Níveis de A1c acima de 7% estão associados a risco aumentado de complicações crônicas, progressivamente maior quanto mais alta é a HbA1c.

**Figura 3.1** - Hemoglobina glicada e risco relativo de complicações microvasculares em pacientes com *diabetes mellitus* tipo 1 (DCCT, 1993)



**Fonte:** Atualização sobre hemoglobina glicada (A1c) para avaliação do controle glicêmico e para o diagnóstico do diabetes: aspectos clínicos e laboratoriais, 2017/2018.

As últimas diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) definem as metas glicêmicas recomendadas para pacientes adultos com DM (Quadro 3.2). Devem-se individualizar as metas de controle glicêmico de acordo com a faixa etária e as características do paciente. As metas da American Diabetes Association (ADA), por sua vez, são um pouco diferentes, como se observa no Quadro 3.2.

**Quadro 3.2** - Metas no tratamento do diabetes tipo 2 em adultos

Parâmetros	Meta SBD	Meta ADA
Glicemia de jejum	< 100 mg/dL	80- 130 mg/dL
Glicemia pré-prandial	< 100 mg/dL	80- 130 mg/dL
Glicemia pós-prandial	< 160 mg/dL	< 180 mg/dL
HbA1c	Em torno de 7% na maioria dos adultos (individualizar)	Em torno de 7% na maioria dos adultos (individualizar)

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017-2018; ADA 2019.

**1** As metas devem ser individualizadas de acordo com as características do paciente.

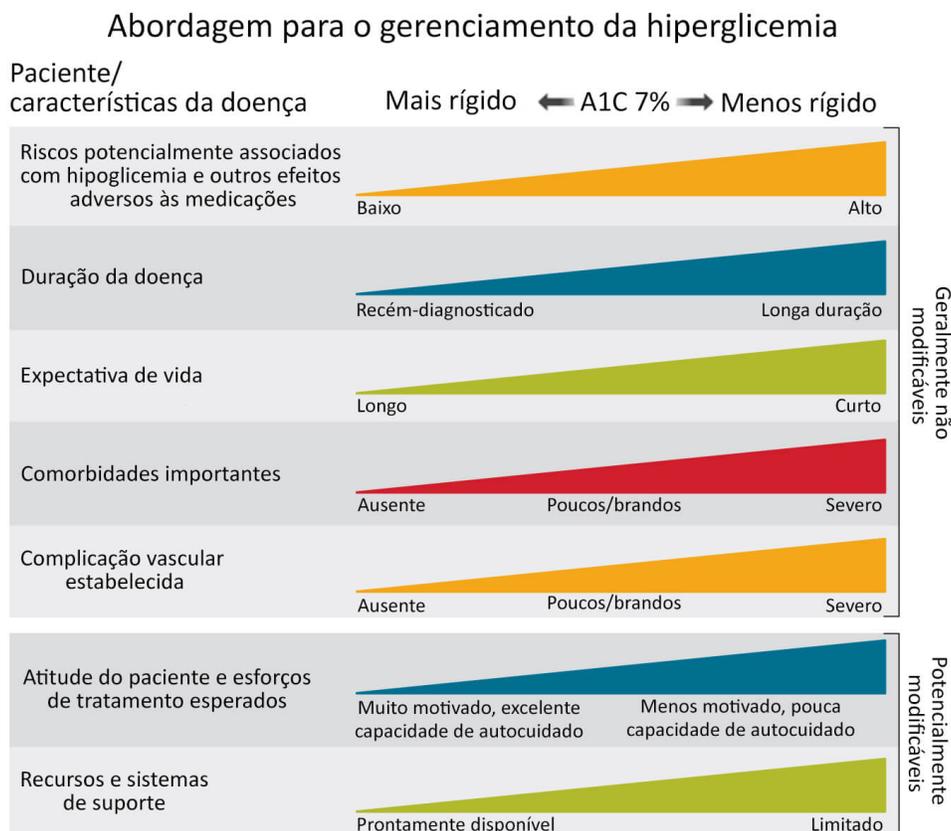
Uma forte tendência no tratamento, oficializada no guideline conjunto entre as associações europeia (European Association for the Study of Diabetes – EASD) e norte-americana (ADA) de diabetes de 2012 e presente até hoje, é a individualização das metas de HbA1c de acordo com as características do paciente. Em se tratando de idoso já fragilizado, com esperança de vida limitada, alto risco de hipoglicemia grave, longo tempo de duração do DM ou alto risco cardiovascular, os riscos do controle glicêmico intensivo (hipoglicemia) podem ser maiores do que os benefícios potenciais. Portanto, um nível de HbA1c de 7,5% ou 8% pode ser mais apropriado. Entretanto, em um adulto hígido, sem comorbidades significativas, com diagnóstico recente de DM e boas condições sociais e psicológicas de gerir um esquema de tratamento mais intensivo, metas mais rigorosas podem ser melhores para a prevenção de complicações crônicas do DM, por exemplo, 6,5%, desde que a obtenção dessas metas não implique aumento do risco de hipoglicemias graves.

Em crianças e adolescentes, tanto a SBD quanto a ADA recomendam o uso de metas de HbA1c mais altas em razão do

risco de sequelas neurológicas associadas a hipoglicemias nessa fase. Sugere-se uma meta de HbA1c < 7,5% em todos os pacientes < 18 anos.

Pacientes com diabetes que engravidam ou desejam engravidar devem tentar manter a A1c ainda mais baixa: < 6% a partir do momento em que se começa a tentar engravidar e durante toda a gestação. Os testes de HbA1c devem ser feitos pelo menos 2 vezes ao ano em todos os pacientes com diabetes e 4 vezes ao ano entre os que se submeterem a alterações do esquema terapêutico ou que não estejam atingindo os objetivos recomendados com o tratamento vigente.

**Figura 3.2** - Recomendações para individualização das metas de hemoglobina glicada de acordo com as características do paciente, conforme a American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (2019)



**Fonte:** adaptado de Standards of Medical Care in Diabetes, 2019.

## **3.4 TRATAMENTO DO *DIABETES MELLITUS* TIPO 2**

Para adequado controle, prevenção e retardo do aparecimento de complicações relacionadas à doença, é indispensável, além do controle glicêmico adequado, o controle dos níveis pressóricos e lipídicos.

### **3.4.1 Estratégias**

O tratamento do DM deve sempre incluir as seguintes estratégias:

1. Mudanças do Estilo de Vida (MEVs) – incluindo educação alimentar e prática regular de exercícios físicos;
2. Perda de peso, na presença de sobrepeso ou obesidade;
3. Uso de medicamentos: hipoglicemiantes orais e/ou insulina;
4. Controle de outros fatores de risco para lesão dos órgãos-alvo – hipertensão, dislipidemia, cessação do tabagismo etc.

O tratamento concomitante de outros fatores de risco é essencial para a redução da morbidade e mortalidade secundárias ao DM. O paciente deve ser continuamente estimulado a adotar hábitos de vida saudáveis – manutenção do peso adequado, prática regular de exercício, cessação do tabagismo e baixo consumo de bebidas alcoólicas.

MEVs são difíceis de serem implementadas na prática, mas possíveis se há estimulação constante pelo médico ao longo do acompanhamento, e não apenas na primeira consulta. Esse fato é particularmente importante porque já foi demonstrado que, após o aparecimento do DM2, há uma piora progressiva e

inexorável do controle glicêmico, independentemente do emprego de agentes antidiabéticos. É possível que essa piora seja atenuada ou evitada com MEVs e/ou com o uso de anti-hiperglicemiantes.

### **3.4.2 Educação alimentar**

Trata-se de um dos pontos fundamentais no tratamento do DM2. Não é possível um bom controle metabólico sem alimentação adequada. O plano alimentar deve ser individualizado e basear-se na avaliação nutricional do indivíduo e no estabelecimento de objetivos terapêuticos específicos, considerando aspectos nutricionais, médicos e psicossociais; não é suficiente a simples restrição de carboidratos simples. De preferência, a orientação nutricional para diabéticos deve ser feita por especialista no assunto – nutricionista ou nutrólogo.

A ingestão de açúcar simples (sacarose), condenada por muitos anos no tratamento do diabetes, deve ser evitada, mas não precisa ser proibida, desde que faça parte de um plano alimentar equilibrado e individualizado – exceto em caso de mau controle glicêmico ou no paciente que precisa perder peso, em que seu uso deve ser cuidadoso. A Organização Mundial da Saúde afirma desde 2015 que a sacarose, por não aumentar mais a glicemia que outros carboidratos em quantidades equivalentes, pode ser consumida, no contexto de uma dieta saudável, até o limite de 5% do Valor Energético Total (VET) diário.

De forma geral, a alimentação adequada é semelhante à dieta ideal de qualquer adulto saudável, exceto se há necessidades nutricionais específicas, por exemplo, relacionadas a

comorbidades como nefropatia. As principais recomendações alimentares para os pacientes diabéticos são:

**1. Restrição calórica:** indicada para diabéticos com obesidade ou sobrepeso. Recomenda-se a redução de 500 a 1.000 kcal do gasto calórico diário previsto, com o objetivo de promover perdas ponderais de 0,5 a 1 kg/semana. Devem ser evitadas dietas com menos de 1.200 kcal/d para mulheres e 1.500 kcal/d para homens, exceto em situações especiais e por tempo limitado, quando até dietas com valor calórico muito baixo, menos de 800 kcal/d, podem ser feitas;

**2. Tipos de carboidratos:** preferir sempre os carboidratos complexos e com maior teor de fibras, como os cereais integrais, e reduzir a ingesta de carboidratos simples (amido e açúcar);

**3. Índice glicêmico:** dietas baseadas em carboidratos de baixo índice glicêmico podem ter benefício modesto sobre a glicemia, mas são difíceis de manter em longo prazo;

**4. Uso de adoçantes:** os adoçantes artificiais e os alimentos dietéticos podem ser recomendados, considerando o seu conteúdo calórico e de nutrientes. Aspartame, ciclamato, sacarina, acessulfame K e sucralose são praticamente isentos de calorias, enquanto a frutose tem valor calórico idêntico ao da glicose. A Organização Mundial da Saúde recomenda, dentro de limites seguros em termos de quantidade e do ponto de vista qualitativo, alternar os diferentes tipos;

**5. Alimentos diet ou light:** vale ressaltar a importância de diferenciar alimentos diet – isentos de sacarose, quando destinados a quem tem diabetes, mas que podem ter valor calórico elevado por seu teor de gorduras ou outros componentes – e light – de valor calórico reduzido em relação aos alimentos convencionais. Em função dessas características, o consumo de alimentos dietéticos, diet e light, deve ser orientado pelo profissional – nutricionista ou médico –, que terá por base o conhecimento da composição do produto para incluí-lo no plano alimentar proposto. O termo light, em alimentos, significa redução em 25% de qualquer nutriente do

produto em relação ao original, não necessariamente açúcar ou calorias;

**6. Consumo de álcool:** deve ser desencorajado no paciente com diabetes, pois aumenta o risco de variações glicêmicas e hipertrigliceridemia;

**7. Contagem de carboidratos:** deve ser estimulada em pacientes com diabetes tipo 1, como forma de flexibilizar sua alimentação e melhorar o controle glicêmico, com baixo risco de hipoglicemias.

### 3.4.3 Atividade física

A prática regular de atividade física leva à melhora no controle glicêmico independentemente de perda de peso e reduz o risco cardiovascular em diabéticos tipo 2.

Recomenda-se atividade aeróbica, durante 30 a 60 minutos diários, em pelo menos 5 dias da semana, com um mínimo de 150 minutos/sem, com intensidade moderada, atingindo frequência cardíaca entre 50 e 70% da máxima para a idade, e 2 a 3 sessões de exercícios resistidos por semana. A SBD recomenda teste ergométrico para pessoas com diabetes que desejam ingressar em um programa de atividade física de alta intensidade, mesmo que assintomáticas.

### 3.4.4 Manejo da obesidade

Tendo em vista o frequente excesso de peso observado em pacientes com diabetes tipo 2, o tratamento agressivo da obesidade é parte essencial do manejo da doença. Pequenas reduções de peso (5 a 10%) associam-se a melhora significativa do controle metabólico e pressórico. O tratamento da obesidade deve iniciar-se com a prescrição de um plano alimentar hipocalórico e o aumento da atividade física. No entanto, essas medidas usualmente não ocasionam

perda de peso sustentada na maioria das vezes. Nesses casos, podem-se empregar medicamentos antiobesidade.

Na escolha do medicamento, levam-se em conta os possíveis fatores causais da obesidade e os eventuais efeitos colaterais. A sibutramina aumenta o risco de doença cardiovascular e está contraindicada a portadores de DM2, conforme regulamentação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) após publicação do estudo SCOUT. O orlistate e o liraglutide, usados para tratamento de diabetes e de obesidade em quem não tem diabetes, parecem ser os medicamentos mais seguros para quem tem diabetes, contribuindo para melhorar a pressão arterial, a glicemia e os níveis lipídicos.

Outra opção é a cirurgia bariátrica, indicada para IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> e pacientes com morbidades, entre as quais diabetes, e IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>; em ambos os casos a cirurgia só deve ser indicada quando não há perda de peso após pelo menos 2 anos de tratamento clínico. Ao final de 2017 o CFM outorgou outro cenário no qual a cirurgia bariátrica/metabólica pode ser feita: IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup> em pacientes entre 30 e 70 anos com DM há menos de 10 anos e mau controle glicêmico há pelo menos 2 anos. A ADA, em sua diretriz de 2019, sugere considerar este procedimento, e a SBD considera que não haja ainda evidências que suportem o procedimento em sua última diretriz (2017-2018), publicada em outubro de 2017.

Após a cirurgia bariátrica em quem tem diabetes com IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, ocorre melhora da glicemia, do perfil lipídico, da hipertensão arterial e da apneia de sono, além de redução da hipertrofia ventricular esquerda e espessamento da camada íntima média das carótidas. As técnicas mais utilizadas são a gastrectomia vertical (*sleeve*) e a derivação gastrojejunal (*bypass* gástrico), que parecem levar à remissão do DM2, ou

seja, à manutenção de níveis normais de glicemia sem o uso de medicamentos antidiabéticos por pelo menos 1 ano, em aproximadamente 70 a 80% dos casos, embora essa taxa de remissão seja menor entre os que usavam insulina previamente. Os efeitos benéficos da cirurgia bariátrica sobre o metabolismo dos carboidratos decorrem não só da perda de peso, mas também da modificação da secreção dos hormônios intestinais (incretinas), com aumento da secreção do peptídeo glucagon-like (GLP-1) e consequente melhora da secreção de insulina. Entretanto, após 10 anos da cirurgia, cerca de metade dos pacientes que inicialmente apresentaram remissão do diabetes volta a apresentar algum grau de hiperglicemia e necessitar de drogas antidiabéticas.

Pacientes submetidos a cirurgia bariátrica necessitam de acompanhamento médico e suporte aos cuidados com estilo de vida durante toda a existência.

### **3.4.5 Modificações de estilo de vida**

Quando é possível implementar as mudanças nos hábitos de vida – dieta nutricionalmente equilibrada, atividade física regular e perda de 5 a 10% do peso inicial em indivíduos com excesso de peso –, a redução média obtida na HbA1c gira em torno de 1 a 2% e, na glicemia de jejum, de 40 a 50 mg/dL.

## **3.5 DROGAS ANTIDIABÉTICAS**

A história natural do DM2 caracteriza-se pela piora gradual e inexorável da glicemia ao longo do tempo, devida, principalmente, à perda progressiva da secreção de insulina endógena pelas células betapancreáticas. Por isso, geralmente há a necessidade, com os anos, de aumentar a dose dos

medicamentos e/ou de acrescentar outras drogas. A combinação de agentes com diferentes mecanismos de ação é útil.

As drogas antidiabéticas podem ser divididas em várias classes, de acordo com o seu mecanismo de ação. As principais classes de antidiabéticos disponíveis no mercado brasileiro estão expostas no Quadro 3.3.

**Quadro 3.3** - Mecanismos de ação das drogas antidiabéticas

<b>Categorias</b>	<b>Ações</b>	<b>Classes</b>
Redução da produção hepática de glicose	Inibem a gliconeogênese	Biguanidas (metformina)
Secretagogos de insulina	Aumentam a secreção de insulina pelas células betapancreáticas	Sulfonilureias e glinidas
Sensibilizadores da insulina	Aumentam a ação biológica da insulina nos seus tecidos-alvo	Biguanidas (metformina) e tiazolidinedionas (pioglitazona)
Inibidores da alfa-glicosidase	Retardam a digestão e a absorção de carboidratos no intestino delgado	Acarbose
Incretinomiméticos	Aumentam a secreção de insulina e reduzem a secreção de glucagon em resposta às refeições (efeito incretina)	Inibidores da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV – gliptinas) e agonistas de GLP-1
Inibidores de SGLT2	Bloqueiam a reabsorção de glicose nos túbulos proximais renais.	Gliflozinas
Insulinas	Estimulam a captação de glicose pelos tecidos e bloqueiam a secreção de glicose pelo fígado	Insulinas humanas: NPH, regular; análogos de insulina: glargina, detemir, degludeca, lispro, asparte, glulisina

### 3.5.1 Metformina

---

**A metformina é a primeira droga e deve ser iniciada, juntamente com MEV, a todos os pacientes com DM2 na ausência de contraindicação.**

---

A metformina é a primeira droga e deve ser iniciada, juntamente com MEV, a todos os pacientes com DM2 na ausência de contraindicação. Trata-se de um fármaco pertencente ao grupo das biguanidas, cujo mecanismo de ação inibe a produção hepática de glicose (gliconeogênese) e aumenta a sensibilidade celular à insulina. Não está associada ao aumento de peso e pode até determinar a diminuição de 2 a 3 kg durante os primeiros 6 meses de tratamento. Reduz os níveis de triglicérides (em 10 a 15%) e do inibidor-1 do ativador do plasminogênio (PAI-1), uma molécula com ação protrombótica, bem como a agregação plaquetária, e estimula a fibrinólise. No estudo UKPDS 33 foi associada a uma diminuição de eventos cardiovasculares. Também é capaz de evitar a progressão para DM2 entre aqueles com pré-diabetes (redução de 31% no risco) e reduz a esteatose hepática não alcoólica. Além disso, reduz o risco de neoplasias associadas ao diabetes (cólon, fígado, pâncreas e mama pós-menopausa) e tem baixo custo (semelhante ao das sulfonilureias) e bom perfil de segurança. É o hipoglicemiante oral mais utilizado em todo o mundo.

### 3.5.1.1 Modo de ação

Seu mecanismo de ação envolve a ativação, pela droga, de uma enzima hepática chamada proteinoquinase ativada pelo AMP (AMPK), um importante regulador da sinalização da insulina e do metabolismo da glicose e dos lipídios. Age

diminuindo a resistência à insulina principalmente no fígado, onde reduz a gliconeogênese, a glicogenólise e, portanto, a glicemia de jejum, além de aumentar a oxidação de ácidos graxos. Alguns estudos sugerem que pode ter ação sobre a resistência insulínica também em outros tecidos (músculos, coração), por mecanismos dependentes ou não da AMPK. Também há evidências mais recentes de um efeito direto da metformina no intestino delgado, contribuindo para a redução da glicemia de jejum.

Não causa hipoglicemia e deve-se ter cautela em pacientes com disfunção renal, hepática, pulmonar ou cardíaca, bem como no pré e no pós-operatório e em pacientes submetidos a exames de imagem com contraste.

### 3.5.1.2 Posologia

Os comprimidos de liberação simples, disponíveis nas concentrações de 500, 850 e 1.000 mg, devem ser tomados junto às refeições, em doses fracionadas 1 a 3x/d. A dose máxima é de 2.000 a 2.550 mg/d, em 3 tomadas. Deve-se iniciar com meio a 1 comprimido na hora do almoço e, em 1 a 2 semanas, se bem tolerada, a dose é aumentada para 1 comprimido no almoço e 1 no jantar para alcançar a dose efetiva de 1.500 a 1.700 mg/d. Se necessário, posteriormente, é possível aumentar a dose para 1 comprimido no café, almoço e jantar.

Outra opção bastante usada é a metformina de liberação prolongada, que pode ser usada em dose única diária após o jantar, iniciando com 1 ou 2 comprimidos e podendo aumentar para 3 ou 4 comprimidos, se necessário. Está disponível nas concentrações de 500 mg, 750 mg e 1 g, com dose total de 500 a 2.000 mg/d. Também estão disponíveis as

apresentações de metformina associada a glimepirida, nateglinida, vildagliptina, sitagliptina, linagliptina e alogliptina. A metformina de liberação prolongada está disponível em associação a glimepirida, sitagliptina, saxagliptina e dapagliflozina.

### 3.5.1.3 Eficácia

A metformina tem alta potência hipoglicemiante: reduz a glicemia de jejum em 60 a 70 mg/dL e a HbA1c em 1,5 a 2%. A eficácia máxima parece ser obtida com doses em torno de 2 g/d.

### 3.5.1.4 Efeitos adversos

Os efeitos colaterais mais comuns são os gastrintestinais (em torno de 30%), como náusea, vômito, cólica, diarreia, gosto metálico e flatulência. Esses sintomas são mais comuns no início do tratamento e podem ser minimizados quando a metformina é iniciada em doses baixas, por exemplo, 500 mg, 1 a 2x/d, e progressivamente titulada para doses maiores em intervalos de ao menos 2 semanas. Com esses cuidados, apenas 5% permanecem intolerantes à droga. A apresentação de liberação prolongada (XR, SR), por sua vez, apresenta tolerabilidade gastrintestinal muito melhor do que as formas de absorção simples e pode ser uma ótima opção para os pacientes intolerantes à metformina de absorção rápida.

A metformina, quando usada isoladamente, não causa hipoglicemia, pois não aumenta a secreção de insulina endógena. Por isso, apresenta vantagens sobre as sulfonilureias para uso em pessoas com risco aumentado de hipoglicemias, como indivíduos idosos ou com glicemias apenas discretamente elevadas. Também não causa ganho de

peso, o que representa uma vantagem a quem tem diabetes e obesidade.

Uma complicação muito temida é a acidose láctica, uma entidade rara, porém com grande mortalidade (> 50%). Uma grande meta-análise publicada recentemente, incluindo quase 50 mil pacientes que usaram metformina, não encontrou aumento do risco de acidose láctica associado ao uso da droga. Portanto, esse risco permanece apenas teórico, respeitadas as contraindicações – principalmente a insuficiência renal.

Recentemente, alguns estudos voltaram a chamar a atenção para a possibilidade de deficiência de vitamina B12 nos pacientes que usam a metformina por mais de 6 meses; portanto, os consensos recomendam considerar a dosagem dos níveis séricos dessa vitamina e indicar reposição, se necessária, em usuários crônicos da droga. Apesar do alerta, vale lembrar que a deficiência clínica de B12, com neuropatia e/ou anemia macrocítica, é rara entre os usuários de metformina.

### 3.5.1.5 Contraindicações

É contraindicada a portadores de quaisquer condições que predisponham ao acúmulo de lactato e à acidose láctica, principalmente na insuficiência renal com TFG < 30 mL/min. Com TFG entre 30 e 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, é possível o uso, mas é mais prudente usar uma dose menor – até metade da dose máxima. Outras contraindicações são insuficiência respiratória – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica Grave –, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) descompensada – hospitalizada – e insuficiência hepática/alcoolismo crônico. Também deve ser evitada em intercorrências agudas graves –

infecções, sepse, cirurgias de grande porte. Recomenda-se suspender a metformina pelo menos 48 horas antes de qualquer procedimento envolvendo a aplicação de contraste nefrotóxico intravenoso. Também é contraindicada na gravidez e na lactação, embora já haja estudos relatando que possa ser segura durante a gestação.

## 3.5.2 Secretagogos de insulina

As sulfonilureias são secretagogos de insulina de ação longa que são potentes – redução de 1,5 a 2 pontos na HbA1c –, de baixo custo, mas se associam a risco de hipoglicemias e ganho de peso. As glinidas são secretagogos de ação curta, usados para controle da glicemia pós-prandial.

### 3.5.2.1 Modo de ação

**1. Sulfonilureias:** ligam-se ao receptor das sulfonilureias (SUR1), presente no canal de potássio ATP-dependente das células betapancreáticas, promovendo o fechamento dos canais de potássio ATP-dependentes, a despolarização do potencial de membrana, a abertura dos canais de cálcio voltagem-dependentes, o influxo de cálcio na célula e a consequente exocitose de grânulos de insulina pré-formada pelas células beta;

**2. Glinidas ou metiglinidas:** têm início de ação mais rápido e meia-vida mais curta, ligam-se em um sítio diferente do mesmo receptor SUR1 nas células beta e, por causa do seu curto período de ação, são indicadas principalmente para o controle da hiperglicemia pós-prandial. Existem 2 drogas dessa classe no Brasil: a repaglinida, derivada do ácido benzoico, e a nateglinida, derivada da fenilalanina. Têm custo um pouco mais elevado do que as sulfonilureias.

### 3.5.2.2 Posologia e modo de uso

As sulfonilureias são administradas 1 a 2x/d, em geral 30 minutos antes do café e do jantar, enquanto as glinidas devem ser administradas 15 minutos antes das principais refeições (1 a 3x/d). Deve-se começar com doses pequenas e progressivamente crescentes, até a obtenção do controle glicêmico adequado ou a dose máxima recomendada. As apresentações e a posologia dos principais secretagogos de insulina estão descritas no Quadro 3.4.

**Quadro 3.4** - Posologia, apresentação e nome comercial dos secretagogos de insulina

Classes	Drogas	Doses diárias (mg)	Número de doses diárias	Apresentações (comprimidos)
Sulfonilureias	Clorpropamida	125 a 750	1	250 mg
	Glibenclamida	2,5 a 20	1 a 2	5 mg
	Glipizida	2,5 a 20	1 a 2	5 mg
	Gliclazida de ação prolongada	30 a 120	1	30 mg e 60 mg
	Glimepirida	1 a 8	1	1, 2, 3, 4, 6 e 8 mg
Glinidas	Repaglinida	0,5 a 16	1 a 3	0,5, 1 e 2 mg
	Nateglinida	120 a 360	1 a 3	120 mg

### 3.5.2.3 Eficácia

Em média, as sulfonilureias são potentes, diminuem a glicemia de jejum em 60 a 70 mg/dL e reduzem a HbA1c em 1,5 a 2 pontos percentuais. As glinidas promovem redução maior da glicemia pós-prandial (50 a 80 mg/dL) do que da glicemia de jejum (20 a 30 mg/dL). A repaglinida tem uma

potência hipoglicemiante maior do que a nateglinida, com redução média de 1,5 a 2% na A1c – comparada a 0,5 a 1% com a nateglinida.

Evidentemente, os secretagogos de insulina são eficazes apenas naqueles que ainda apresentam secreção endógena residual de insulina. Indivíduos que têm boa resposta inicial à droga podem evoluir, no prazo de alguns anos ou décadas, para elevação progressiva da glicemia decorrente da deterioração também progressiva da função das células beta, que faz parte da própria história natural do DM2. Essa piora progressiva do controle glicêmico, mesmo com a manutenção do secretagogo inicialmente efetivo, é denominada falência secundária e acontece em cerca de 5 a 7% dos pacientes/ano.

#### 3.5.2.4 Efeitos adversos

A hipoglicemia é o efeito colateral mais comum, que acontece com maior frequência com as sulfonilureias do que com as glinidas, tendo em vista o maior tempo de ação das primeiras. O ganho de peso também é muito comum e está relacionado ao próprio mecanismo de ação das medicações, mais importante com as sulfonilureias, que estimulam a secreção da insulina – agente anabólico. O ganho de peso é estimado em torno de 2 a 4 kg – ou 7% de ganho sobre o peso inicial, no UKPDS 33. A glibenclamida e a clorpropamida são as sulfonilureias associadas a maior risco de hipoglicemias e maior ganho de peso, enquanto a gliclazida parece ter efeitos adversos mais leves e comprovada segurança cardiovascular pelo estudo ADVANCE.

Dermatite (tipo urticária) e até mesmo síndrome de Stevens-Johnson podem ocorrer por sensibilidade ao grupamento “sulfa” das sulfonilureias. Hepatotxicidade, icterícia

colestática, anemia hemolítica, trombocitopenia e agranulocitose são efeitos adversos menos comuns.

Os secretagogos não têm o mesmo perfil de segurança, uma vez que algumas drogas desse grupo apresentam risco de efeitos adversos diferentes das outras drogas da mesma classe. Gliclazida e glimepirida são as drogas mais seguras da classe e amplamente disponíveis. A ADA, em sua última diretriz, recomenda o uso de sulfonilureias no tratamento do DM quando há escassez de recursos financeiros para drogas mais novas, que apresentam menor risco de hipoglicemia e menor ganho de peso, além de outros benefícios.

#### 3.5.2.5 Contraindicações

Os secretagogos, assim como os outros antidiabéticos orais, são ineficazes no DM1 e em outros tipos de diabetes com deficiência grave de insulina, como o diabetes secundário a pancreatite crônica ou pancreatemia. Outras contraindicações são gravidez, insuficiência renal – risco extremamente alto de hipoglicemias, especialmente com glibenclamida, com Taxa de Filtração Glomerular (TFG) < 30 mL/min – ou hepática, sensibilidade a sulfas e intercorrências médicas graves – cirurgia de grande porte, politrauma e infecções severas.

### 3.5.3 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas, também conhecidas como glitazonas, são potentes sensibilizadores da ação da insulina. Enquanto a metformina aumenta a sensibilidade principalmente no fígado, o principal alvo das glitazonas é o tecido musculoesquelético. A pioglitazona não provoca hipoglicemia, já que não promove secreção de insulina e não

afeta, portanto, a função pancreática – o pâncreas reduz a secreção de insulina conforme a glicemia cai –, mas pode se associar a ganho de peso – aumento da ação da insulina –, retenção líquida, edema, descompensação de insuficiência cardíaca congestiva e aumento do risco de fraturas.

### 3.5.3.1 Modo de ação

Diminuem a resistência insulínica nos tecidos periféricos, principalmente no musculoesquelético, mas também, em menor grau, no tecido adiposo e no fígado, por meio do estímulo sobre o receptor nuclear PPAR-gama (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma), levando a aumento da expressão dos transportadores de membrana da glicose (GLUT4). Favorecem, ainda, a diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos pequenos, mais sensíveis a insulina, principalmente no subcutâneo, enquanto induzem à apoptose dos adipócitos grandes, menos sensíveis, no tecido adiposo visceral. Dessa forma, reduzem a glicemia, por estimularem a captação de glicose pelos músculos, e diminuem os níveis de ácidos graxos livres e triglicérides, por estimularem sua deposição no tecido adiposo periférico. Uma consequência dessa deposição de gordura subcutânea é o ganho ponderal. Outro fenômeno observado é a conversão de partículas pequenas e densas de colesterol LDL, mais aterogênicas, em partículas maiores e menos densas – menos aterogênicas.

Outros efeitos, além dos exercidos sobre o metabolismo de carboidratos ou lipídios, são aumento da expressão de adiponectina, redução de marcadores de inflamação sistêmica (proteína C reativa, fibrinogênio, TNF-alfa, interleucina-6), redução da resistência vascular periférica, com queda da pressão arterial, inibição da agregação plaquetária, redução da albuminúria e redução da expressão de moléculas de

adesão endotelial (ICAM-1, VCAM-1), refletindo melhora da função endotelial.

Além disso, alguns estudos sugerem que as glitazonas possam reduzir a espessura da camada íntimo-média das carótidas e a incidência de doenças cardiovasculares aterotrombóticas e amenizar o acúmulo de gordura no fígado em pacientes com esteato-hepatite não alcoólica. Atenção para não confundir a possível redução de eventos cardiovasculares ateroscleróticos – possível efeito cardiovascular positivo da droga – com a piora da insuficiência cardíaca pela retenção hídrica – efeito cardiovascular negativo.

### 3.5.3.2 Posologia

No Brasil, atualmente, apenas 1 droga dessa classe está disponível no comércio: a pioglitazona, na forma de comprimidos de 15, 30 ou 45 mg. Deve ser tomada em dose única diária, sem necessidade de associação às refeições. A dose máxima é de 45 mg/d, ou 30 mg/d quando associada a metformina, sulfonilureias ou insulina. A rosiglitazona foi retirada dos mercados europeu e brasileiro nos anos 2010/11, devido à sua associação a risco aumentado de eventos cardiovasculares gerais, incluindo infarto agudo do miocárdio. O FDA (Food and Drug Administration), agência regulatória americana, mantém a licença da rosiglitazona nos EUA e considera que os dados apenas indicam aumento de problemas decorrentes de insuficiência cardíaca sem aumento de infarto, à semelhança da pioglitazona.

### 3.5.3.3 Eficácia

Quando usadas isoladamente, diminuem a glicose plasmática de jejum em cerca de 50 mg/dL (35 a 65 mg/dL) e a HbA1c, em 0,5 a 1,4% e são, portanto, consideradas drogas potentes no tratamento do DM. A redução da glicemia acontece após um período de, pelo menos, 6 a 8 semanas e atinge seu máximo após cerca de 12 semanas. A pioglitazona aumenta os valores de colesterol HDL em 5 a 10% e reduz os ácidos graxos livres em 20 a 30%, além de causar modesta redução de triglicérides, sem efeito significativo sobre o LDL.

#### 3.5.3.4 Efeitos adversos

Um dos paraefeitos mais comuns das glitazonas é a retenção hídrica, com conseqüente edema periférico e discreta anemia por hemodiluição. Esse efeito, observado em cerca de 5% dos usuários, decorre da ação direta da droga sobre os túbulos coletores renais, levando à retenção de sódio. O uso de amilorida pode aliviar o edema. Outra queixa frequente é o ganho de peso, da ordem de 2 a 3 kg, à custa do aumento da gordura subcutânea e da diminuição da gordura visceral, que acontece na maioria dos pacientes. O edema e o ganho de peso geralmente são maiores nos que também usam insulina ou sulfonilureias em associação a pioglitazona. A retenção de líquido pode desencadear ou descompensar uma insuficiência cardíaca (risco relativo de 2,5), razão pela qual, em alguns países, é vetada a associação de uma glitazona a insulina.

As glitazonas não causam hipoglicemia quando usadas isoladamente. Efeitos possíveis são sinusite, faringite, mialgia e, mais raramente, hepatotoxicidade – mais comumente descrita com a troglitazona, retirada do mercado por esse motivo. Até o momento, não há casos comprovados de hepatotoxicidade fatal com rosiglitazona e pioglitazona, ao contrário do ocorrido com a troglitazona.

Usuários de glitazonas por mais de 12 a 18 meses apresentam, ainda, aumento do risco de fraturas em 2,5 vezes, principalmente no quadril e nos punhos, especialmente no sexo feminino, cujo risco de fratura é maior.

Em 2011, um grande estudo de base populacional com a pioglitazona sugeriu que o uso crônico – por mais de 24 meses – dessa medicação esteve associado a um aumento discreto do risco de câncer de bexiga – risco relativo = 1,4. Embora esse achado não tenha sido confirmado em outros estudos prospectivos, a droga teve sua comercialização suspensa na França devido a essas preocupações.

A pioglitazona parece se associar a redução de 16% no risco de infarto do miocárdio, Acidente Vascular Cerebral (AVC) e morte, conforme achados do estudo PROactive – estudo amplamente criticado pela forma como aferiu seus desfechos primários. Mais recentemente, o estudo IRIS mostrou redução de 24% no risco de AVC e Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) em pacientes não diabéticos com resistência a insulina e um episódio recente de AVC que foram tratados com pioglitazona 45 mg/d, o que ratifica o potencial papel antiaterosclerótico da droga. Atualmente, dada a qualidade dos estudos, a ADA considera que a pioglitazona tem possível, e não provável ou confirmado, efeito em reduzir eventos ateroscleróticos.

#### 3.5.3.5 Contraindicações

As glitazonas são contraindicadas no DM1, na doença hepática em atividade e na gravidez. Essas drogas também devem ser evitadas na ICC com classe funcional III ou IV da New York Heart Association, e em mulheres pós-menopausa com alto risco de fraturas osteoporóticas. A pioglitazona

também deve ser evitada em pacientes com história de câncer de bexiga ou hematúria inexplicada.

### **3.5.4 Inibidores da alfa-glicosidase – acarbose**

A acarbose retarda a absorção de carboidratos da dieta devido à inibição das dissacaridases intestinais, por isso reduz a glicemia pós-prandial, mas é pouco usada devido à sua baixa eficácia e frequentes efeitos adversos gastrintestinais. A última diretriz americana, da ADA, sequer cita essa classe de medicação. A SBD ainda considera a acarbose uma alternativa medicamentosa para o tratamento do DM.

#### **3.5.4.1 Modo de ação**

A acarbose inibe, competitivamente, a ação das alfa-glicosidases na borda “em escova” do intestino delgado, retardando a quebra de oligossacarídeos e dissacarídeos nas suas formas mais simples – monossacarídeos. Como resultado, ocorre retardo da absorção de glicose, culminando na redução da glicemia e da insulinemia no período pós-prandial. Alguns estudos mostram que a acarbose é capaz de prevenir doença cardiovascular, pelo seu efeito predominante sobre a glicemia pós-prandial. Atua, também, reduzindo o espessamento médio intimal carotídeo e melhorando o perfil lipídico. Finalmente, há a evidência de que a acarbose seja útil na prevenção da progressão para DM em indivíduos com pré-diabetes, redução de 25% no risco, mas a superioridade da metformina é patente e a acarbose não deve ser usada para este fim. Não há interferência na digestão da lactose.

#### **3.5.4.2 Posologia**

A acarbose está disponível em comprimidos de 50 ou 100 mg. Deve ser iniciada em doses baixas antes das refeições (25 mg, 2 a 3 tomadas diárias, no início das principais refeições do dia) e titulada semanalmente até atingir a dose desejada, em geral, 50 a 100 mg nas refeições maiores. A dose máxima é de 300 mg/d, fracionados em 3 tomadas.

#### 3.5.4.3 Eficácia

A acarbose é uma das drogas menos potentes para redução da glicemia: reduz de 40 a 60 mg/dL a glicemia pós-prandial, diminui discretamente a glicemia de jejum (20 a 30 mg/dL) e leva à queda de 0,5 a 0,8% na A1c. Também diminui de forma significativa a trigliceridemia pós-prandial (20%). A acarbose vem caindo em desuso devido à sua baixa eficácia e ao alto risco de efeitos adversos em comparação com outras drogas disponíveis para o tratamento da hiperglicemia pós-prandial, como inibidores da DPP-IV e glinidas.

#### 3.5.4.4 Efeitos adversos

A acarbose não causa hipoglicemia. Entretanto, indivíduos que a usam associada às sulfonilureias ou à insulina podem ter hipoglicemia relacionada a estas últimas drogas. Quando isso acontece, o tratamento da hipoglicemia deve ser feito com monossacarídeos (glicose ou frutose), pois a absorção de moléculas maiores de carboidratos, como o açúcar de mesa ou a sacarose, um dissacarídeo, estará lentificada pela ação da acarbose.

Os principais efeitos adversos decorrem da permanência prolongada dos carboidratos na luz intestinal, com fermentação aumentada e produção de gases pela flora intestinal: flatulência, meteorismo, cólicas, distensão

abdominal e diarreia. Para reduzir esses sintomas, deve-se iniciar a acarbose em doses baixas e titular progressivamente. Cerca de 5% são intolerantes à droga. Eventualmente, pode haver elevação das transaminases durante o uso, geralmente reversível com a suspensão da droga. Não provoca alteração do peso.

#### 3.5.4.5 Contraindicações

A acarbose é contraindicada a pacientes com doença inflamatória intestinal, obstrução intestinal, síndromes disabsortivas, doenças hepáticas, insuficiência renal (creatinina acima de 2 mg/dL), na gravidez, na lactação e em crianças abaixo dos 12 anos.

### 3.5.5 Inibidores de dipeptidil peptidase IV – gliptinas

Os inibidores da dipeptidil peptidase IV (gliptinas) aumentam a secreção de insulina dependente de glicose e reduzem a secreção de glucagon no período pós-prandial (efeito “incretina”); sua maior vantagem é a baixa incidência de efeitos adversos, sendo boa opção para diabéticos idosos.

#### 3.5.5.1 Modo de ação

As drogas dessa classe estimulam a ação de hormônios intestinais conhecidos como “incretinas”. O efeito incretina foi primeiramente descrito em experiências que compararam a secreção de insulina em resposta a uma mesma sobrecarga de carboidratos administrada por 2 vias diferentes: oral e intravenosa. Esses estudos observaram que a secreção de insulina era bem maior após a administração oral dos

carboidratos, embora a quantidade destes fosse a mesma. A explicação para esse fenômeno foi que a passagem de carboidratos pelo tubo digestivo estimulava a secreção de hormônios intestinais, que potencializavam a secreção de insulina pelas células betapancreáticas em resposta à refeição. Mais tarde, esses hormônios intestinais, inicialmente batizados de “incretinas”, foram identificados como sendo o Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1, secretado pelas células “L” no íleo) e o Glucose-dependent Insulin-releasing Peptide (GIP, secretado pelas células “K” no jejuno).

Logo se observou que a secreção do GLP-1 estava diminuída em pacientes com DM, mas sua atividade biológica estava preservada, o que motivou pesquisas para tentar desenvolver agentes terapêuticos que resgatassem a ação fisiológica desse hormônio, já que entre seus vários efeitos se incluem estímulo à secreção de insulina dependente dos níveis de glicose circulante; inibição da secreção de glucagon; retardo do esvaziamento gástrico; redução do apetite. Todos contribuem para melhor controle glicêmico, principalmente no período pós-prandial.

A molécula nativa de GLP-1 humano não tem uso terapêutico, já que sua meia-vida é extremamente curta (menos de 5 minutos). Uma alternativa, portanto, foi desenvolver agentes que bloqueassem a ação da enzima naturalmente responsável pela degradação do GLP-1 endógeno, conhecida como DPP-IV. Esses agentes aumentam os níveis de GLP-1 ativo em 2 a 3 vezes e são eficazes em melhorar o controle glicêmico de pacientes com DM2, em monoterapia ou associados a outras drogas.

Uma ação dessas drogas observada em estudos com roedores foi o aumento da massa de células beta, por estímulo à

proliferação/neogênese e inibição da apoptose dessas células.

### 3.5.5.2 Posologia

Existem 5 drogas dessa classe disponíveis no mercado brasileiro: a vildagliptina, a sitagliptina, a saxagliptina, a linagliptina e a alogliptina.

A vildagliptina é vendida em comprimidos de 50 mg. A dose é de 50 mg 2x/d para monoterapia ou associação a metformina ou glitazona, ou 50 mg 1x/d para associação com sulfonilureia ou insulina. Também existe a apresentação de 50 mg associada a 500, 850 ou 1.000 mg de metformina. Não necessita de ajuste de dose na insuficiência renal crônica leve a moderada (TFG > 50 mL/min) e pode ser utilizada na insuficiência renal grave (TFG < 50 mL/min) ou em pacientes em diálise com dose corrigida (50 mg/d).

A sitagliptina é comercializada na forma de comprimidos de 25, 50 ou 100 mg para uso em dose única diária. Também está disponível a associação de sitagliptina 50 mg a metformina 500, 850 ou 1.000 mg, que deve ser usada em 2 tomadas diárias, ou em associação a metformina de absorção prolongada 500 ou 1.000 mg. Deve ter sua dose ajustada na insuficiência renal:

50 mg/d para TFG entre 30 e 50 mL/min e 25 mg/d para TFG < 30 mL/min.

A saxagliptina é comercializada em comprimidos de 2,5 ou 5 mg, com uso em dose única diária ou associada a metformina de liberação prolongada 500 ou 1.000 mg. A dose de 2,5 mg é preferida em indivíduos com disfunção renal grave (TFG < 50 mL/min) ou em diálise (deve ser administrada após a diálise, por ser dialisável).

A linagliptina é comercializada em comprimidos de 5 mg em dose única diária e pode ser usada nas insuficiências renal ou hepática graves, sem necessidade de ajuste de dose. Também está disponível em associação a metformina – 2,5 mg de linagliptina + 500 ou 850 ou 1.000 mg de metformina.

A droga mais recente dessa classe é a alogliptina, disponível em comprimidos de 6,25 mg, 12,5 mg ou 25 mg para uso em dose única diária. Pode ser usada na insuficiência renal com ajuste de dose. Também existe a associação fixa de alogliptina 12,5 mg a metformina 500, 850 ou 1.000 mg, para uso 2x/d.

### 3.5.5.3 Eficácia

As gliptinas apresentam efeito preferencial sobre a glicemia pós-prandial, uma vez que o GLP-1 promove secreção de insulina apenas quando a glicemia se eleva. Reduzem em 50 mg/dL a glicemia após as refeições, em 20 mg/dL a glicemia de jejum e em 0,6 a 0,8% a HbA1c e são, portanto, considerados de potência baixa/moderada no tratamento do DM. A vildagliptina e a saxagliptina, quando utilizadas em associação à insulina, promovem melhora da glicemia e da HbA1c, sem aumento do risco de hipoglicemias graves.

### 3.5.5.4 Efeitos adversos

As primeiras gliptinas (inibidores de DPP-4) chegaram ao mercado em 2006 com um grande trunfo: são extremamente bem toleradas. Não alteram o peso corpóreo e não provocam hipoglicemia, uma vez que promovem secreção de insulina glicose-dependente (apenas quando a glicemia se eleva). Náuseas, cefaleia, infecção urinária e faringite (leves) são os sintomas mais comuns em pacientes tratados com gliptinas e ainda assim dificilmente aparecem. O efeito mais preocupante

observado em estudos clínicos foi a hepatotoxicidade, principalmente quando era utilizada a vildagliptina 100 mg em dose única diária (cerca de 0,6%), razão pela qual essa apresentação foi retirada do mercado. O risco dessa complicação parece menor com o uso em doses fracionadas (50 mg 2x/d). Há alguns raros relatos de pancreatite aguda associada ao uso de gliptinas, mas estudos posteriores publicados recentemente, com grande número de pacientes, não observaram nenhum aumento significativo do risco de pancreatite em pacientes tratados com essas medicações. A SBD, em sua última diretriz, deixa uma interrogação quanto à possibilidade de aumento de internações por insuficiência cardíaca diante do uso de saxagliptina e alogliptina – os estudos não são conclusivos e deixam margens para dúvidas.

#### 3.5.5.5 Contraindicações

As gliptinas são contraindicadas em hepatopatias agudas – transaminases > 2,5 vezes o limite superior do normal. Não foram estabelecidas segurança e efetividade no tratamento com gliptinas para DM1 na gravidez, na lactação e em pacientes com menos de 18 anos, portanto essas drogas devem ser evitadas nessas situações.

#### 3.5.6 Agonistas de GLP-1

Os agonistas de GLP-1 são drogas injetáveis que melhoram a glicemia pós-prandial, não causam hipoglicemias, se associam a perda de peso significativa e diminuição do risco cardiovascular na subpopulação com alto risco, sendo boa opção para diabéticos obesos e/ou com doença cardiovascular estabelecida.

A exenatida, a liraglutida, a lixisenatida, a dulaglutida e a semaglutida apresentam meia-vida bem maior do que a do hormônio natural, o que possibilita seu uso terapêutico para controle glicêmico no DM.

#### 3.5.6.1 Modo de ação

As medicações ligam-se aos receptores endógenos para GLP-1 e potencializam os efeitos desse hormônio incretínico, provocando aumento da secreção de insulina dependente de glicose, potencialização da primeira fase de secreção de insulina, inibição da secreção de glucagon, retardo do esvaziamento gástrico e diminuição do apetite. Os efeitos são muito mais intensos que os dos inibidores de DPP-IV, apesar de ambas as classes agirem no mesmo eixo. São usados como monoterapia ou adjuvantes em pacientes com DM2 já em uso de outros hipoglicemiantes (metformina e/ou sulfonilureia) que não atingiram as metas do tratamento e precisam perder peso. A lixisenatida e a liraglutida são aprovadas para uso associado a insulina basal, e a dulaglutida é aprovada para uso associado à insulina prandial.

Os agonistas de GLP-1 são resistentes à degradação pela enzima DPP-4. Assim, não se deve associar inibidor de DPP-4 com análogo de GLP-1.

#### 3.5.6.2 Posologia

A exenatida deve ser administrada por via subcutânea, em 2 doses diárias (de 5 ou 10 µg) aplicadas 30 a 60 minutos antes do café e do jantar. Geralmente, inicia-se com a dose menor (5 µg 2x/d) durante pelo menos 4 semanas, para depois passar à dose plena (10 µg 2x/d). Em breve, deve ser lançada

no mercado a exenatida em forma de depósito (LAR), para uso 1x/sem.

A liraglutida é utilizada por via subcutânea em dose única diária sempre no mesmo horário. A dose inicial é de 0,6 mg SC 1x/d, podendo ser feito o aumento para 1,2 mg SC 1x/d a partir do segundo mês, se necessária redução maior da glicemia. A dose de 1,8 mg/dia é a máxima dose na qual há benefício na glicemia. Doses maiores (até 3 mg/dia) tem benefício adicional na perda de peso.

A lixisenatida é utilizada por via subcutânea em dose única diária. A dose inicial é de 10 µg, 1 x/d, de preferência dentro de 1 hora antes de qualquer refeição, aumentando para 20 µg após 14 dias se a droga for bem tolerada.

A dulaglutida é utilizada por via subcutânea, em aplicações semanais. A dose inicial é de 0,75 mg 1 x/sem, em qualquer horário, independentemente das refeições, podendo aumentar para 1,5 mg 1 x/sem se houver necessidade de melhora adicional do controle glicêmico.

A semaglutida é utilizada por via subcutânea, em aplicações semanais. A dose inicial é de 0,25 mg 1x/sem. Após 4 semanas a dose deve ser aumentada para 0,5 mg 1x/sem. Após pelo menos 4 semanas com 0,5 mg 1x/sem, a dose pode ser aumentada para 1 mg 1x/sem para melhorar o controle glicêmico.

### 3.5.6.3 Eficácia

Essas drogas são bem mais potentes que os inibidores de DPP-IV para redução da glicemia, apesar de agirem no mesmo eixo. A redução da glicemia de jejum gira em torno de 10 a 25 mg/dL, da glicemia pós-prandial, cerca de 60 a 140

mg/dL, e da HbA1c, aproximadamente 0,8 a 1,2% (até 1,5% em alguns estudos), o que a caracteriza a classe como de alta potência.

Outro efeito muito interessante é a redução do peso: em média, perdem-se 1,6 a 3,6 kg em 6 a 12 meses com a exenatida; 2 a 3 kg em 6 meses com a lixisenatida; 1 a 3 kg em 6 a 12 meses com a dulaglutida; 6 a 8 kg em 5 meses com a liraglutida (em doses mais elevadas, até 3 mg/dia). Portanto, podem servir como alternativa à insulinoterapia em pessoas com diabetes tipo 2 associada a obesidade e mau controle glicêmico, apesar do uso de vários hipoglicemiantes orais, perfil muito comum no dia a dia.

Outro ponto de destaque é o benefício cardiovascular, especialmente da liraglutida evidenciada pelo estudo clínico LEADER, que demonstrou redução de 13% em 4 anos no risco de IAM, AVC ou morte cardiovascular em pacientes com diabetes tipo 2 de alto risco cardiovascular e da semaglutida, conforme resultados do estudo SUSTAIN.

A liraglutida, na dose de até 3 mg/d, é aprovada nos Estados Unidos desde 2014 e no Brasil desde 2016 para tratamento de obesidade, mesmo na ausência de diabetes.

#### 3.5.6.4 Efeitos adversos

As queixas mais comuns dos indivíduos em uso dos agonistas de GLP-1 são náusea e perda de apetite, mais intensas no início do tratamento, além de desconforto intestinal, pirose e cefaleia. O risco de hipoglicemia é muito baixo, uma vez que a liberação de insulina pelo pâncreas é dependente de glicose. O uso dessas medicações pode interferir na absorção de outros medicamentos por via oral – exemplo: antibióticos –, por retardar o esvaziamento gástrico; assim, outras medicações

devem ser tomadas ao menos 1 hora antes da aplicação da exenatida. Também há relatos de hiperplasia de células C em ratos tratados com análogos de GLP-1, mas o significado clínico desse achado é incerto e é pouco provável que haja consequências maiores.

Recentemente, foram descritos alguns casos de pancreatite aguda em pacientes utilizando agonistas de GLP-1, mas estudos prospectivos posteriores com grande número de pacientes não observaram nenhuma associação do uso de agonistas de GLP-1 com pancreatite aguda ou câncer de pâncreas.

#### 3.5.6.5 Contraindicações

Os agonistas de GLP-1 estão contraindicados no DM1, na cetoacidose diabética, na insuficiência hepática grave por falta de estudos nessa população e, ainda, em pacientes com distúrbio gastrointestinal grave – gastroparesia. A exenatida é contraindicada na insuficiência renal grave, com TFG < 30 mL/min, e deve ser usada com muita cautela em pacientes com TFG entre 30 e 60 mL/min. A liraglutida, por sua vez, parece ser segura para uso em pacientes com doença renal crônica avançada, inclusive em diálise. Outra contraindicação dessa classe é a história pessoal ou familiar de carcinoma medular de tireoide ou neoplasia endócrina múltipla tipo 2 devido ao teórico risco de hiperplasia de células C, conforme estudo em animais.

#### 3.5.7 Inibidores de SGLT2

Os inibidores de SGLT2 formam a classe mais recente de drogas antidiabéticas a no arsenal terapêutico atual – a primeira autorização de comercialização veio em 2013. Essas

medicações agem aumentando a excreção urinária de glicose, além de se associarem a discreta perda de peso, com efeito na prevenção de mortalidade cardiovascular e geral em pacientes de alto risco. Seus representantes no Brasil atualmente são a dapagliflozina, a empagliflozina e a canagliflozina.

### 3.5.7.1 Modo de ação

As drogas dessa classe são bloqueadores seletivos do cotransportador de sódio-glicose tipo 2 (SGLT2), encontrado no túbulo proximal renal. Em pacientes sem diabetes, toda a glicose filtrada pelos glomérulos acaba reabsorvida nos túbulos proximais renais, fazendo que a urina seja livre de glicose, até níveis de glicemia em torno de 180 a 200 mg/dL – limiar de reabsorção renal da glicose. No paciente em uso de um inibidor de SGLT2, no entanto, o bloqueio desse transportador leva ao aumento da excreção urinária de glicose, mesmo quando o indivíduo apresenta níveis de glicemia normais, a partir de 70 a 100 mg/dL de glicemia, levando à perda urinária de aproximadamente 20 a 70 g de glicose por dia, o que contribui para a redução da glicemia.

A canagliflozina ainda parece ter algum efeito inibitório adicional sobre a SGLT1, encontrada no intestino delgado, o que pode contribuir para menor absorção intestinal de glicose e maior efeito hipoglicemiante, mas também levou a maiores efeitos adversos preocupantes, sobretudo amputações.

### 3.5.7.2 Posologia

A dapagliflozina está disponível na forma de comprimidos de 10 mg, para tomada em dose única diária. Em pacientes em uso concomitante de diuréticos ou com risco de depleção de volume, pode ser mais apropriado usar 1 dose de 5 mg 1x/d.

Pode ser usada em conjunto com metformina, pioglitazona, sulfonilureias ou insulina, ou combinações dessas drogas.

A empagliflozina está disponível em comprimidos de 10 ou 25 mg, para tomada em dose única diária. Pode ser usada como monoterapia ou em associação a metformina, pioglitazona, sulfonilureias ou insulina.

A canagliflozina está disponível em comprimidos de 100 ou 300 mg, para tomada em dose única diária antes do café. A dose de 100 mg é preferível para pacientes com mais de 75 anos, ou em uso de diuréticos de alça. Pode ser usada como monoterapia ou em associação a metformina, sulfonilureias, insulina ou combinações dessas drogas.

### 3.5.7.3 Eficácia

Os inibidores de SGLT2 associam-se a uma redução média de 0,5 a 1% da HbA<sub>1c</sub>, com redução de aproximadamente 20 a 30 mg/dL na glicemia de jejum e são considerados de potência moderada. Outros efeitos dessa droga são discreta perda de peso, diminuição de disfunção renal, redução da pressão arterial sistólica e melhora do perfil hemodinâmico, sobretudo em portadores de insuficiência cardíaca, provavelmente pelo efeito diurético da glicosúria – glicose tem efeito osmótico intratubular.

Um importante ensaio clínico publicado em 2015 (EMPA-REG OUTCOME) demonstrou que o uso de empagliflozina em pacientes com diabetes tipo 2 de alto risco cardiovascular causou redução marcante no risco de mortalidade geral (32%), mortalidade cardiovascular (38%) e internação por ICC descompensada (35%) em um seguimento de 3 anos.

Além disso, em 2016, um novo estudo demonstrou que o uso de empagliflozina, em diabéticos tipo 2 com TFG > 30 mL/min, também se associou a redução significativa (39%) no risco do surgimento ou progressão de doença renal, sugerindo potencial efeito nefroprotetor.

#### 3.5.7.4 Efeitos adversos

As drogas dessa classe não provocam hipoglicemia se usadas isoladamente. Seu uso se associa a aumento do risco de infecções genitais como candidíase, especialmente no sexo feminino, 3 vezes mais comum em comparação com placebo, mas a maioria dos casos é de pequena gravidade e responde a tratamento tópico padrão. Embora seja comum infecção urinária em usuários da droga, o risco não difere muito do observado com uso de placebo, e a maioria dos episódios é leve (cistite). Pode haver, ainda, discreta piora da TFG nas primeiras semanas de uso. Devido a seu efeito diurético, pode haver depleção, hipotensão postural, especialmente em pacientes tratados com outros diuréticos. Há publicações de uma série de casos de cetoacidose diabética euglicêmica, com glicemia abaixo de 250 mg/dL, em pacientes com DM1 e, raramente, com DM2 (com doses altas de insulina) tratados com inibidores de SGLT2.

A canagliflozina mostrou aumento do risco de amputação de membros inferiores segundo o estudo CANVAS, por isso o seu uso está restrito.

#### 3.5.7.5 Contraindicações

Os inibidores de SGLT2 são contraindicados na insuficiência renal grave – TFG < 30 mL/min, se estimada usando a equação MDRD, ou < 45 mL/min, se estimada usando a

equação de Cockroft-Gault –, devido à provável ineficácia hipoglicemiante dessas drogas nessa situação. Também são contraindicadas no diabetes tipo 1, na gestação e em pacientes pediátricos, por falta de estudos nessas populações.

**Quadro 3.5** - Principais características das drogas antidiabéticas

Antidiabéticos		Efeitos clínicos			
Medicamentos	Redução da glicemia de jejum (mg/dL)	Redução da A1c (%)	Peso corpóreo	Hipoglicemia	Contraindicações
Sulfonilureias	60 a 70	1,5 a 2	Aumento	Sim	DM1, gestação, insuficiência renal (TFG < 30) ou hepática
Repaglinida	20 a 30 <sup>1</sup>	0,5 a 1	Aumento	Sim	DM1, gestação, insuficiência renal (TFG < 30) ou hepática
Nateglinida	20 a 30 <sup>1</sup>	0,5 a 1	Aumento	Sim	DM1, gestação, insuficiência renal (TFG < 30) ou hepática
Metformina	60 a 70	1,5 a 2	Redução	Não	Insuficiência renal (TFG < 30), doença pulmonar obstrutiva crônica grave, insuficiência cardíaca descompensada, sepse, cirrose, alcoolismo, uso de contraste intravenoso

Pioglitazona	35 a 40	0,5 a 1,4	Aumento	Não	ICC classes III e IV, DM1, hepatite, gestação, alto risco de fraturas, hematúria
Acarbose	20 a 30 <sup>1</sup>	0,5 a 0,8	Sem efeito	Não	Doenças intestinais, insuficiência renal ou hepática
Inibidores de DPP-IV	20 a 30 <sup>1</sup>	0,6 a 0,8	Sem efeito	Não	Hepatite, DM1, gestação
Agonistas de GLP-1 <sup>2</sup>	10 a 25 <sup>1</sup>	0,8 a 1,2	Redução	Não	DM1, gastroparesia, insuficiência renal (exenatida)
Inibidores de SGLT2	20 a 30	0,5 a 1	Redução	Não	DM1, Insuficiência renal (TFG < 30)
Insulina (adicional) <sup>2</sup>	60 a 150	1,5 a 3,5	Aumento	Sim	Sem contraindicações

**1** Atuam predominantemente na redução da glicemia pós-prandial, mas podem reduzir discretamente a glicemia de jejum em médio e longo prazos. **2** Injetáveis.

### 3.5.8 Associações

A associação de medicamentos com diferentes mecanismos de ação (exemplo: um secretagogo de insulina + um sensibilizador da insulina) geralmente atinge efeito aditivo na redução da glicemia e da HbA1c. Além disso, poucos conseguem permanecer bem controlados, do ponto de vista glicêmico, usando apenas 1 medicação, em razão da própria história natural do DM2, que cursa com resistência à insulina duradoura desde o início do quadro, muitas vezes iniciando-se décadas antes do diagnóstico do diabetes, e deficiência de secreção de insulina progressiva com os anos. Por essa razão, associar diferentes medicamentos, com diferentes mecanismos de ação, em diferentes fases do DM2, quando mais de 1 defeito do metabolismo glicídico está presente, é uma estratégia interessante para um bom controle durante todo o acompanhamento.

As associações mais estudadas são sulfonilureia + metformina; sulfonilureia + glitazona; metformina + glitazona; metformina + inibidor de DPP-IV; sulfonilureia + inibidor de DPP-IV. Deve-se evitar a associação de 2 secretagogos de insulina (sulfonilureia + glinida, ou 2 sulfonilureias) ou de 2 drogas incretínicas (inibidor de DPP-IV + análogo de GLP-1).

Eventualmente, em pacientes de controle mais difícil, podem ser necessárias 3 ou mais drogas diferentes para atingir as metas de tratamento (sulfonilureia + metformina + glitazona, ou metformina + sulfonilureia + inibidor de DPP-IV). Entretanto, quando mais de 3 drogas passam a ser necessárias, deve-se considerar a adição de insulina como quarto agente, tendo em vista boa eficácia, baixo custo e boa tolerabilidade. Muitos autores sugerem que, se for necessário adicionar uma terceira medicação para o controle do diabetes, provavelmente será melhor adicionar a insulina em comparação com um terceiro agente hipoglicemiante oral. Nesse caso, deve-se optar por uma insulina de ação basal, geralmente NPH em nosso meio, antes de deitar, com o objetivo de reduzir a glicemia de jejum.

**Quadro 3.6** - Comparação da potência hipoglicemiante de diferentes abordagens terapêuticas

Terapias	Reduções potenciais da hemoglobina glicada
MEVs	1 a 2%
Monoterapia (nateglinida ou acarbose)	0,5 a 1%
Monoterapia (demais drogas)	1 a 2%
Associação de drogas orais	2 a 3,5%
Insulina com ou sem drogas orais	Ampla

### 3.5.9 Risco de doença cardiovascular

Desde 2008, o Food and Drug Administration (FDA), órgão regulador de medicamentos do governo dos Estados Unidos, passou a exigir dados sobre a segurança cardiovascular de novos medicamentos antidiabéticos, como exigência para liberação da sua comercialização no país. Por esse motivo, praticamente todas as novas drogas antidiabéticas que surgiram desde então têm estudos avaliando sua segurança cardiovascular. Algumas drogas, como os inibidores da DPP-IV e a lixisenatida, mostraram-se perfeitamente seguras. No entanto, algumas outras medicações, como a empagliflozina e a liraglutida, acabaram demonstrando um potencial de redução do risco de eventos clínicos cardiovasculares e da mortalidade.

## 3.6 DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO *DIABETES MELLITUS* TIPO 2

O DM2 é uma doença evolutiva e resulta de pelo menos 2 defeitos básicos: resistência à insulina e deficiência de secreção de insulina. Assim, seu tratamento tem de ser dinâmico e adaptado à fase da doença.

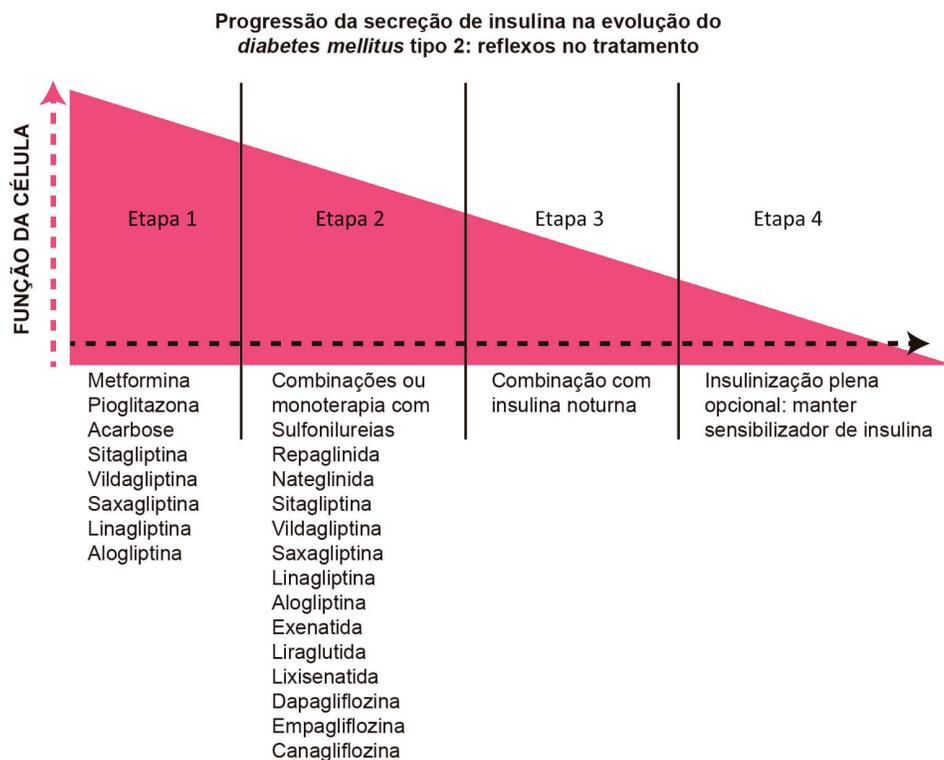
MEVs devem ser orientadas e reforçadas em todas as consultas, em qualquer fase do DM2. No entanto, o paciente com diabetes não deve ser tratado apenas com MEVs, estando sempre indicado o uso de pelo menos 1 droga antidiabética, desde o diagnóstico da doença, mesmo que o controle glicêmico não esteja ruim.

O algoritmo do tratamento do DM2, publicado nas diretrizes da SBD 2017-2018, orienta a escolha da droga inicial para o controle do diabetes de acordo com o nível glicêmico e o quadro clínico do paciente.

De maneira geral, uma regra interessante é basear a escolha da droga na apresentação clínico-laboratorial do paciente. A SBD sugere a classificação do paciente com diabetes tipo 2 em “fases”, ou “etapas” da progressão da doença (Figura 3.3). A etapa 1 seria o período inicial do DM2, quando há hiperglicemia discreta, obesidade e predomínio da resistência a insulina – nessa fase, drogas que não aumentam a secreção de insulina, como metformina e pioglitazona, seriam a melhor indicação. Na etapa 2 já há diminuição da secreção endógena de insulina e níveis mais elevados de glicose – nessa fase, a indicação de um secretagogo, como sulfonilureia ou glinida, ou incretínico, como agonistas de GLP-1 e inibidores de DPP-IV, é válida em associação à metformina já em uso. Na etapa 3, geralmente após 10 anos ou mais do diagnóstico de DM, a capacidade de secreção de insulina já está muito comprometida, e o paciente não consegue mais manter bom controle apenas com drogas orais – é quando surge a indicação para iniciar insulina, geralmente NPH

noturna (*bedtime*) associada aos antidiabéticos orais. Finalmente, na etapa 4, o paciente apresenta franca deficiência de insulina e necessita de reposição de insulina exógena em esquemas mais intensificados (basal-bolus), de maneira semelhante ao que acontece no DM1. Os estudos mais recentes, que demonstram benefício robusto na prevenção de doença cardiovascular com liraglutida e empagliflozina e benefícios importantes na insuficiência cardíaca para os inibidores de SGLT2 em geral, faz com que, muitas vezes, a depender dos recursos disponíveis, essas drogas sejam a segunda ou terceira droga no tratamento do DM2. Repare no Quadro 3.7 que o grau de evidência para a introdução de metformina como primeira droga é A, enquanto as demais recomendações têm grau de evidência mais fraco (D).

**Figura 3.3** - Escolha do antidiabético no diabetes mellitus tipo 2 de acordo com a etapa da doença



**Fonte:** Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.

**Quadro 3.7** - Grau de recomendações e suas respectivas conclusões

<b>A</b>	Para pacientes com diagnóstico recente, a principal indicação consiste em MEVs associadas ao uso de metformina
<b>D</b>	Quando a glicemia for inferior a 200 mg/dL, estão indicados os medicamentos que não promovem aumento da secreção de insulina (principalmente no obeso)
<b>D</b>	Quando a glicemia de jejum for superior a 200 mg/dL, mas inferior a 300 mg/dL, o tratamento oral dependerá do predomínio de insulinoresistência ou de insulino deficiência/falência da célula beta
<b>D</b>	No paciente obeso, são mais apropriados os agentes anti-hiperglicemiantes e as gliptinas (não favorecem o ganho de peso ou são neutros)
<b>D</b>	Ainda entre os obesos que não perdem peso ou não respondem à monoterapia ou à combinação oral, a associação de análogo ou mimético do GLP-1 injetável pode ajudar na melhora do controle e na perda de peso
<b>D</b>	A associação entre hiperglicemia e perda de peso indica o uso de secretagogos em monoterapia ou terapia combinada (sulfonilureias ou glinidas)
<b>D</b>	Para pacientes com glicemia de jejum normal ou próxima do normal, mas com HbA1c elevada, está indicado o uso de medicamento hipoglicemiante (metformina ou glitazonas), gliptinas que atuem mais na glicemia pós-prandial (acarbose ou glinidas) ou inibidores de SGLT2
<b>A</b>	Com os anos de evolução do DM2, ocorre redução da secreção de insulina com falha na monoterapia e/ou na combinação de agentes orais com mecanismos de ação diferentes

**Fonte:** Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.

### **3.6.1 Escolha da primeira medicação**

Na grande maioria das pessoas, pelo menos nos primeiros anos de DM, o predomínio é de resistência a insulina, evidenciada por obesidade androide, hipertensão arterial e dislipidemia. Pelo seu bom perfil de eficácia (redução da resistência a insulina e redução do peso), segurança (risco nulo de hipoglicemia) e baixo custo, a metformina na dose de 1.500 a 2.000 mg/d é a primeira opção de medicação à maioria dos pacientes com DM2.

Uma opção é considerar a associação de 2 antidiabéticos orais em doses baixas desde o início do tratamento do DM2, visto que se trata de doença multifatorial. O uso de medicamentos associados a diferentes mecanismos de ação pode ser uma abordagem apropriada para melhor controle glicêmico e retardo da progressão da doença (perda de células beta). Nesse caso, em pacientes com diabetes leve, as associações mais interessantes são da metformina a uma droga de ação na glicemia pós-prandial (inibidor de DPP-IV, glinida ou acarbose).

A exceção são aqueles com glicemias extremamente elevadas (acima de 300 mg/dL, HbA1c > 10%) ou na presença de perda de peso significativa, cetose importante ou intercorrências agudas graves, em que a droga inicial de escolha passa a ser a injetável – insulina ou análogo de GLP-1.

### **3.6.2 Escolha da segunda medicação**

Na impossibilidade de uso da metformina, ou quando esta não é suficiente para obter controle glicêmico adequado no período de 4 a 6 semanas, ou quando os níveis glicêmicos iniciais estão mais elevados (entre 200 e 300 mg/dL), deve ser

associada uma segunda droga oral. A escolha da melhor medicação para uso como segunda opção dependerá de vários fatores:

- 1. Características da droga:**
  - a) Potência hipoglicemiante;
  - b) Ação na glicemia de jejum ou na glicemia pós-prandial.
- 2. Segurança da droga:**
  - a) Comorbidades do paciente (insuficiência renal crônica, ICC, hepatopatia, doença aterosclerótica);
  - b) Contraindicações da droga.
- 3. Características da doença:**
  - a) Grau de resistência a insulina;
  - b) Grau de deficiência de insulina (relativa ou absoluta).
- 4. Características do paciente:**
  - a) Peso corpóreo (eutrófico ou com excesso de peso);
  - b) Nível socioeconômico (custo da droga);
  - c) Risco de hipoglicemia;
  - d) Preferência pessoal.

Frequentemente, é necessária a combinação de 2 ou 3 medicamentos orais, com mecanismos de ação diferentes. Como a metformina é a primeira opção na grande maioria dos casos de diabetes tipo 2 (Figura 3.4), a escolha da segunda droga pode basear-se, por exemplo, no nível de HbA1c do paciente após o uso da primeira medicação.

### 3.6.2.1 Se HbA1c discretamente elevada (entre 7 e 8,5%)

Pode-se usar praticamente qualquer outra droga em associação: inibidor de DPP-IV, inibidor de SGLT2 ou glitazona em geral são as primeiras opções pelo custo/benefício; glinida e acarbose podem ser usadas em caso de predomínio de hiperglicemia pós-prandial; um agonista de GLP-1 pode ser boa opção na presença de sobrepeso ou obesidade. Sulfonilureia também é uma opção, mas tem risco

maior de efeitos adversos (hipoglicemia). Na presença de AVC ou infarto prévios, empagliflozina, liraglutida e semaglutida

### 3.6.2.2 Com HbA1c mais alta (de 8,5 a 10%, ou glicemia entre 200 e 300 mg/dL)

Deve-se optar por drogas com maior potência hipoglicemiante: sulfonilureia, glitazona, insulina basal ao deitar ou um agonista de GLP-1, especialmente se houver excesso de peso.

### 3.6.2.3 Com HbA1c acima de 10% (ou glicemia acima de 300 mg/dL)

A melhor opção é a insulinização basal, em associação a 1 ou mais drogas orais, ou basal-bolus ou análogo de GLP-1.

### 3.6.2.4 Com HbA1c acima de 11%

A melhor opção é a insulina, especialmente quando há sinais catabólicos. A glicotoxicidade está em um patamar em que outros remédios são pouco (ou nada) eficazes. Após queda da glicemia, as outras medicações podem passar a ter efeito e, com a queda da glicemia e introdução de medicações orais, eventualmente é possível suspender a insulina por completo.

## 3.6.3 Escolha da terceira medicação

Nos pacientes que já fazem uso de 2 medicamentos e ainda não atingiram os níveis desejados de controle glicêmico, deve-se considerar 3 opções principais:

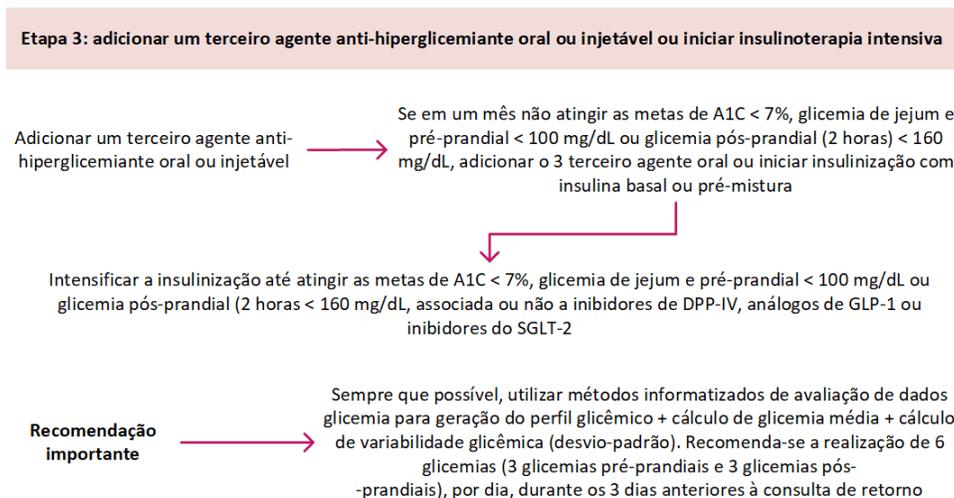
1. Adicionar um terceiro agente oral da lista inicial;

2. Adicionar insulina de ação intermediária/prolongada ao deitar, mantendo-se 2 agentes orais: a combinação que parece mais eficaz é a de insulina com metformina, pois atenua o aumento de peso;

3. Suspender os medicamentos orais e utilizar apenas insulina: esse esquema frequentemente exige a combinação de insulina de efeito intermediário ou lento com insulinas de efeito rápido ou ultrarrápido, em doses múltiplas e, algumas vezes, muito elevadas. Usualmente, esse tratamento causa aumento de peso.

A recomendação mais recente da SBD orienta optar entre usar um terceiro agente oral ou injetável, com mecanismo de ação diferente, durante 2 ou 3 meses, e, se não for obtido controle adequado, iniciar insulino terapia; ou intensificar insulino terapia.

**Figura 3.4 - Tratamento inicial do *diabetes mellitus* tipo 2**



**Fonte:** adaptado de Sociedade Brasileira de Diabetes, 2018.

## 3.7 INSULINA

## 3.7.1 Características

### 3.7.1.1 Modo de ação

A ligação da insulina aos seus receptores, nos diversos tecidos-alvo, tem efeito estimulador do anabolismo e inibidor do catabolismo (Quadro 3.8).

**Quadro 3.8** - Efeitos biológicos da insulina

<b>Efeitos anabólicos</b>	Estímulo à captação de glicose pelos tecidos (fígado, musculoesquelético, tecido adiposo) pela maior expressão do transportador de membrana da glicose (GLUT4) Estímulo à síntese de glicogênio (glicogênese) no fígado e no sistema musculoesquelético Estímulo à captação tecidual de aminoácidos Estímulo à expressão gênica e à síntese de DNA Estímulo à síntese de proteínas e ácidos graxos Estímulo à atividade da bomba de sódio e potássio (Na, K-ATPase)
<b>Efeitos anticatabólicos</b>	Inibição da síntese de glicose (gliconeogênese) e da quebra do glicogênio (glicogenólise) pelo fígado e sistema musculoesquelético Inibição da síntese de corpos cetônicos (cetogênese) pelo fígado
<b>Efeitos anticatabólicos</b>	Inibição da lipólise no tecido adiposo Inibição da apoptose celular Inibição da secreção de glucagon pelas células alfa

### 3.7.1.2 Classificação

Existem diversas preparações farmacológicas de insulina, cada qual com características próprias quanto à absorção e ao perfil de ação biológica. As antigas insulinas de origem animal

(bovina e suína), anteriormente muito utilizadas para o tratamento do diabetes, já saíram de uso e foram substituídas por insulinas sintéticas, produzidas por tecnologia de DNA recombinante.

As diferentes preparações de insulina podem ser classificadas quanto à sua origem ou ao tempo de ação.

Quanto à origem, as insulinas podem ser classificadas em:

**1. Insulinas animais:** insulina suína ou bovina, atualmente em desuso. Provocavam lipoatrofia no local de aplicação por reação alérgica em alguns pacientes;

**2. Insulinas humanas:** correspondem a moléculas de insulina idênticas à endógena humana – 51 aminoácidos, em 2 cadeias peptídicas – A e B – unidas por 2 pontes dissulfeto. A insulina humana pura, cristalina, é conhecida como regular. Outra insulina humana é a NPH (Neutral Protamine Hagedorn), que recebe a adição de zinco e de algumas proteínas, como a protamina, para retardar a sua absorção e prolongar a sua ação farmacológica;

**3. Análogos de insulina:** correspondem a moléculas que sofreram alguma modificação na sua composição básica pela troca, adição ou retirada de alguns aminoácidos, a fim de obter perfis diferenciados de tempo de ação. Incluem as insulinas lispro, asparte, glulisina, detemir, glargina e degludeca.

Quanto ao seu tempo de ação, as insulinas podem ser divididas em 2 grandes grupos: basais e de bolus (Quadro 3.9).

**Quadro 3.9** - Características principais das insulinas basais e de *bolus*

Características	Insulina basal	Insulina de <i>bolus</i>
Objetivos	Controle da glicemia nos períodos pré-prandiais e nos intervalos entre as refeições	Controle da glicemia nos períodos pós-prandiais (de 2 a 3 horas após as refeições)
Durações de ação	Intermediária ou prolongada	Curta
Picos de ação	Pouco pronunciado	Pronunciado
Ajustes de dose	De acordo com a glicemia pré-prandial	De acordo com a glicemia pós-prandial
Tipos	Intermediária: NPH Prolongadas: glargina, detemir, degludeca	Rápida: regular Ultrarrápidas: lispro, asparte e glulisina Inalável

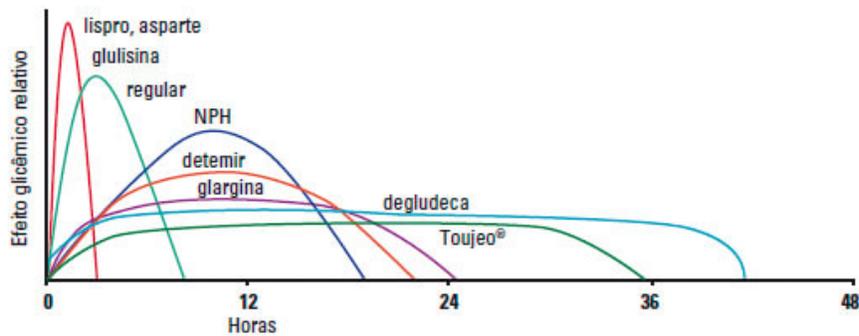
Uma classificação mais detalhada das insulinas quanto ao seu início e à duração de ação pode ser vista no Quadro 3.10.

**Quadro 3.10** - Comparação entre o perfil de ação das diferentes preparações de insulina

Rápidas ou prandiais				
Tipos de ação	Preparações de insulina	Início da ação	Picos de ação (h)	Durações de ação (h)
Ultrarrápida	Inalável	5 a 15 minutos	0,5 a 1	2 a 3
Ultrarrápida	Asparte, lispro e glulisina	5 a 15 minutos	0,5 a 2	3 a 5
Rápida	Regular	0,5 a 1 hora	2 a 3	5 a 8

Basais				
Típos de ação	Preparações de insulina	Início da ação	Picos de ação (h)	Durações de ação (h)
Intermediária	NPH	1 a 2 horas	4 a 12	14 a 18
Prolongada	Detemir	1 a 3 horas	6 a 8	18 a 22
Prolongada	Glargina 100 UI/mL	2 a 4 horas	Sem pico	20 a 24
Prolongada	Glargina 300 UI/mL	6 horas	Sem pico	36
Prolongada	Degludeca	21 a 41 minutos	Sem pico	42

**Figura 3.5 - Tempo de ação das insulinas**



**Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes, 2017.

### 3.7.1.3 Características específicas

A insulina de ação rápida (regular) deve ser aplicada de 30 a 45 minutos antes das refeições, enquanto os análogos de insulina de ação ultrarrápida (asparte, lispro, glulisina) podem ser aplicados 15 minutos antes, durante ou até 15 a 20 minutos após a refeição, assim como a ultrarrápida inalável, recentemente aprovada no Brasil. A insulina inalável é contraindicada a pacientes com doença pulmonar obstrutiva

crônica (asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica grave), pois aumenta o risco de broncoespasmo.

A NPH pode ser misturada, na mesma seringa, com insulinas de ação rápida ou ultrarrápida, para facilitar a sua aplicação. Existem, inclusive, apresentações comerciais com diferentes proporções de insulina intermediária (do tipo NPH) com insulinas rápidas e ultrarrápidas, na forma de frascos ou refis – as chamadas “pré-misturas”.

A glargina e a detemir não podem ser misturadas com outros tipos de insulina no mesmo refil ou seringa, pois isso determinará mudanças no perfil da sua absorção no tecido subcutâneo. Além disso, associam-se a risco menor de hipoglicemias noturnas em comparação com a NPH, com o mesmo grau de controle glicêmico.

A detemir costuma provocar ganho de peso menor em comparação a doses similares da glargina, mas geralmente há a necessidade de dose maior de detemir para obter o mesmo controle glicêmico. É possível que alguns indivíduos fiquem controlados com apenas 1 injeção diária de detemir, enquanto outros exigem 2 aplicações para adequada cobertura basal. Em geral, quanto maior a dose de detemir, maior parece ser a duração da sua ação, que pode variar de 12 a 24 horas em diferentes indivíduos e com diferentes dosagens.

A degludeca é o análogo de ação mais prolongada atualmente disponível. Deve ser aplicada 1 vez por dia para uso como insulina basal. Suas vantagens são risco diminuído de hipoglicemias noturnas (em comparação com outras insulinas basais) e maior flexibilidade no horário de administração, pois, devido à sua longa meia-vida, o paciente pode fazer a aplicação da degludeca em horário diferente do habitual, desde que haja um intervalo de ao menos 8 horas

entre 2 aplicações sucessivas, sem prejuízo ao seu controle glicêmico.

## 3.7.2 Prescrição

### 3.7.2.1 Doses no *diabetes mellitus* tipo 2

Para recém-diagnosticados com DM2 e péssimo controle, exigindo insulinoterapia plena já no início do tratamento, a dose inicial de insulina recomendada é de 0,3 a 0,6 UI/kg/d. Entretanto, em geral a dose final de insulina necessária para bom controle glicêmico varia bastante, a depender do grau de resistência à insulina, na faixa de 0,5 a 1,5 UI/kg/d (em alguns casos, até 2 UI/kg/d). A dose média (em UI/kg de peso) costuma ser significativamente maior entre aqueles com DM2 do que entre aqueles com DM1, pela importância da resistência a insulina no primeiro grupo. Considera-se resistência grave quando o paciente necessita de mais do que 2,5 UI/kg/d, ou 200 UI/d.

### 3.7.2.2 Esquemas de aplicação no *diabetes mellitus* tipo 2

No paciente com DM2 que já vem fazendo uso, geralmente, há vários anos, de 1 ou de vários hipoglicemiantes orais, mesmo assim evoluindo com piora progressiva da glicemia – fenômeno denominado “falência secundária”, decorrente da perda progressiva da secreção endógena de insulina –, comumente se utiliza um esquema de insulina simples, conhecido como insulinização *bedtime* (Figura 3.6).

Esse é, caracteristicamente, um esquema de transição entre a terapia exclusivamente oral e a insulinoterapia plena. Em geral, prescreve-se insulina de ação intermediária ou prolongada *bedtime* (na hora de dormir), pois a resistência

acontece principalmente pela manhã, por causa da elevação circadiana de hormônios contrarreguladores insulínicos (GH e cortisol) nesse horário. O mais comum é usar a NPH, iniciando-se com doses baixas – 10 UI, ou 0,1 a 0,2 UI/kg de peso nos pacientes obesos – ao deitar, com aumentos graduais até a obtenção de glicemias de jejum adequadas (entre 80 e 130 mg/dL), garantindo que não haja hipoglicemia durante a madrugada.

O uso de glargina ou detemir noturna tem eficácia semelhante e menos hipoglicemias noturnas em comparação com o uso de NPH *bedtime*. Usando esse esquema, muitas vezes a obtenção de níveis mais baixos de glicemia em jejum permite melhor controle glicêmico também durante todo o dia. Nesse tipo de insulinização (*bedtime*), recomenda-se manter todos os hipoglicemiantes orais em uso durante o dia, inclusive os secretagogos.

**Figura 3.6** - Introdução do esquema *bedtime* a diabéticos tipo 2 em falência secundária

**Paciente com DM2 em uso de 2 ou mais drogas orais e evoluindo com piora de glicemia**



“Falência secundária”



Manter drogas orais em uso



Adicionar 1 dose de insulina basal.  
Em geral, NPH 10 UI ao deitar.



Ajuste posterior da dose de insulina  
Meta: glicemia de jejum de 80 a 130 mg/dL



Exemplo de esquema de ajuste de dose:  
medir glicemia capilar em jejum a cada 2 dias.  
Se glicemia < 70: diminuir 2 unidades  
Se glicemia 70 a 130: manter a dose  
Se glicemia > 130: aumentar 2 UI

**Fonte:** elaborado pelos autores.

Depois da obtenção da meta de glicemia de jejum, o paciente deve ser reavaliado com nova HbA1c em 2 ou 3 meses. Caso a HbA1c ainda esteja acima, mesmo com a glicemia de jejum dentro da meta, deve-se considerar a introdução de segunda dose diária de insulina, que pode ser de insulina rápida na

maior refeição do dia, por exemplo, regular no almoço, na dose inicial de 4 unidades, com ajuste posterior conforme a glicemia 2 horas após o almoço. Outra opção é uma segunda dose de insulina NPH pela manhã, antes do café, com 10 UI, ajustando-a conforme a glicemia no fim da tarde – pré-jantar.

Com relação aos hipoglicemiantes orais, quando o paciente passa para um tratamento insulínico com 2 ou mais doses de insulina por dia, devem-se suspender os secretagogos e manter os sensibilizadores da insulina (metformina e/ou glitazona) e/ou incretínicos.

Outra situação é o paciente já com glicemias muito elevadas (acima de 270 a 300 mg/dL), extremamente sintomático, com perda de peso importante ou necessidade de redução rápida da glicemia pelas intercorrências clínicas concomitantes. Nesse caso, é melhor optar por um esquema de insulinização intensificado desde o início do tratamento. Inicia-se com a dose aproximada de 0,3 a 0,6 UI/kg/d. O esquema mais fisiológico é aquele usado também no DM1, o chamado esquema “basal-bolus”, ou seja, cerca de 50% da dose total do dia na forma de insulina basal, e os 50% restantes na forma de insulinas rápidas, em 2 a 3 doses (*bolus*) junto às principais refeições, com correções posteriores conforme resultados de automonitorização da glicemia capilar.

### 3.7.2.3 Doses no *diabetes mellitus* tipo 1

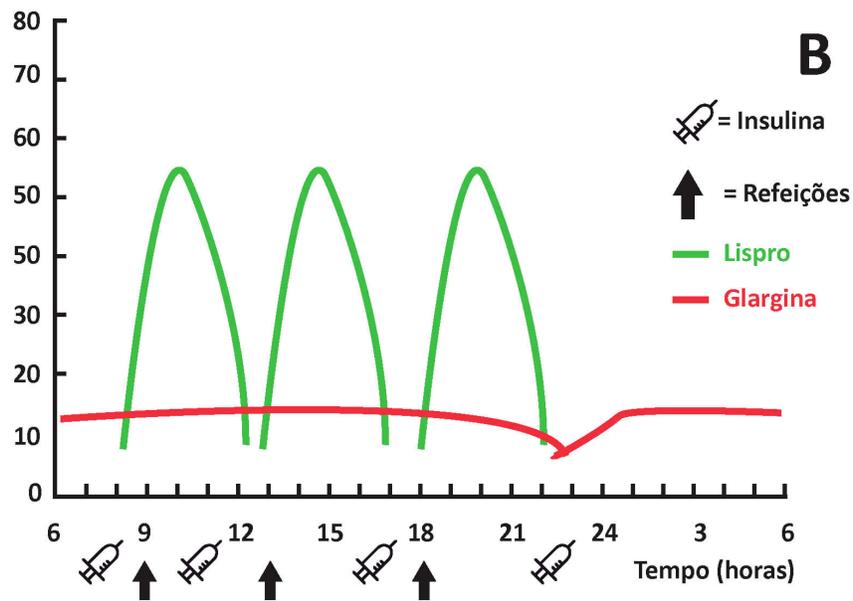
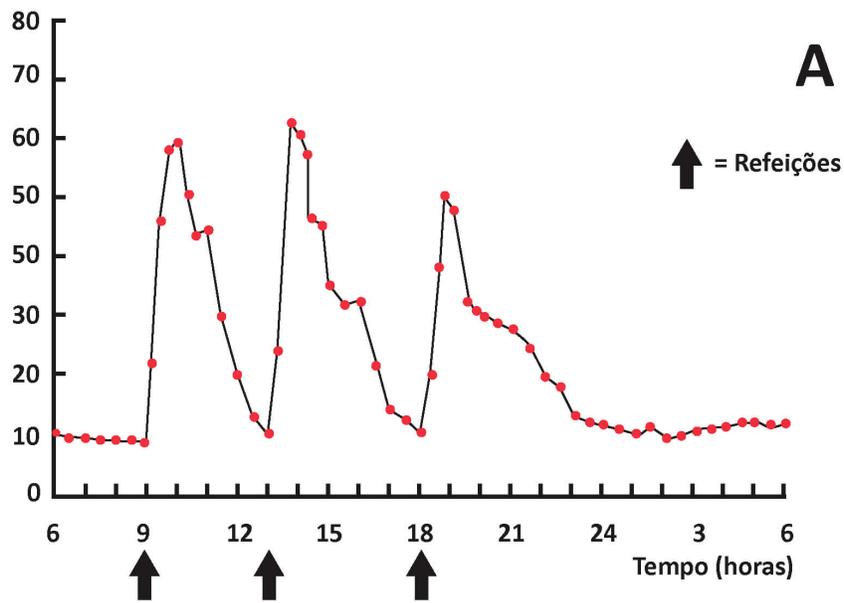
No DM1, a dose inicial varia com a apresentação clínica e como regra geral a insulina deve ser iniciada na dose de um total de 0,4 a 0,5 UI/Kg. Entre as crianças pré-púberes, a dose média é de 0,25 a 0,5 UI/kg/d na ausência de cetoacidose diabética ou de 0,5 a 0,75 UI/kg/d com cetoacidose; para

adolescentes, de 0,5 a 0,75 UI/kg/d sem cetoacidose ou de 0,75 a 1 UI/kg/d com cetoacidose.

#### 3.7.2.4 Esquemas de aplicação no *diabetes mellitus* tipo 1

O tratamento intensivo, em geral mais eficiente, consiste na administração subcutânea diária de 2 ou mais doses de insulina de ação intermediária ou de 1 a 2 doses de insulina prolongada – glargina, detemir ou degludeca – no papel da insulina basal, associada a insulina rápida (regular) ou ultrarrápida (lispro, asparte, glulisina ou inalável) antes das refeições no papel da insulina de *bolus*, ou prandial. Esse tratamento mais fisiológico obtém níveis de glicemia mais próximos do normal, com menor risco de hipoglicemia. Aproximadamente metade é usada como insulina basal, em 1 a 2 injeções por dia, e a outra metade da dose diária total, como insulina de *bolus* para a cobertura das excursões glicêmicas pós-prandiais (Figura 3.7).

**Figura 3.7** - Níveis de insulina plasmática durante as 24 horas do dia



**Legenda:** (A) paciente não diabético, com secreção endógena normal de insulina; (B) paciente diabético em insulino-terapia basal-bolus, com glargina (basal) e lispro (bolus).

### 3.7.2.5 Contagem de carboidratos

Trata-se de uma estratégia de insulinoterapia intensiva, do tipo basal-*bolus*, em que a dose de insulina basal é fixa, mas a de insulina rápida ou ultrarrápida aplicada nas refeições (*bolus*) é variável e calculada pelo próprio paciente, a depender da quantidade de carboidratos consumida. Usa-se 1 dose de insulina basal suficiente para obter controle adequado das glicemias de jejum e pré-prandiais.

O paciente, então, deve receber treinamento para aprender a estimar a quantidade de carboidratos em gramas, ou em porções, nas refeições, usando listas, tabelas ou aplicativos com o conteúdo de carboidratos dos alimentos mais comuns.

A relação entre a quantidade de carboidratos ingerida e a dose de insulina de *bolus* (relação carboidrato-insulina, ou C-I) varia com as características do paciente e o horário do dia. Em geral, começa-se com a relação C-I de 1/15, ou seja, 1 unidade de insulina rápida/ultrarrápida para cada 15 g de carboidratos.

As vantagens da insulinoterapia basal-*bolus* com contagem de carboidratos incluem maior flexibilidade com relação à dieta (podendo o paciente variar mais o horário e o tamanho das refeições), com bom controle glicêmico e menor risco de hipoglicemias, desde que seja feito o ajuste adequado das doses de insulina basal com base nas glicemias de jejum e pré-prandiais e de bolus com base nas glicemias pós-prandiais, medidas 2 horas após as principais refeições.

### **3.7.3 Misturas**

A prática de misturar dois tipos diferentes de insulina – a basal e a de bolus – é comum quando o paciente está em tratamento intensivo com a intenção de reduzir o número de injeções diárias. Algumas das misturas mais comuns são NPH

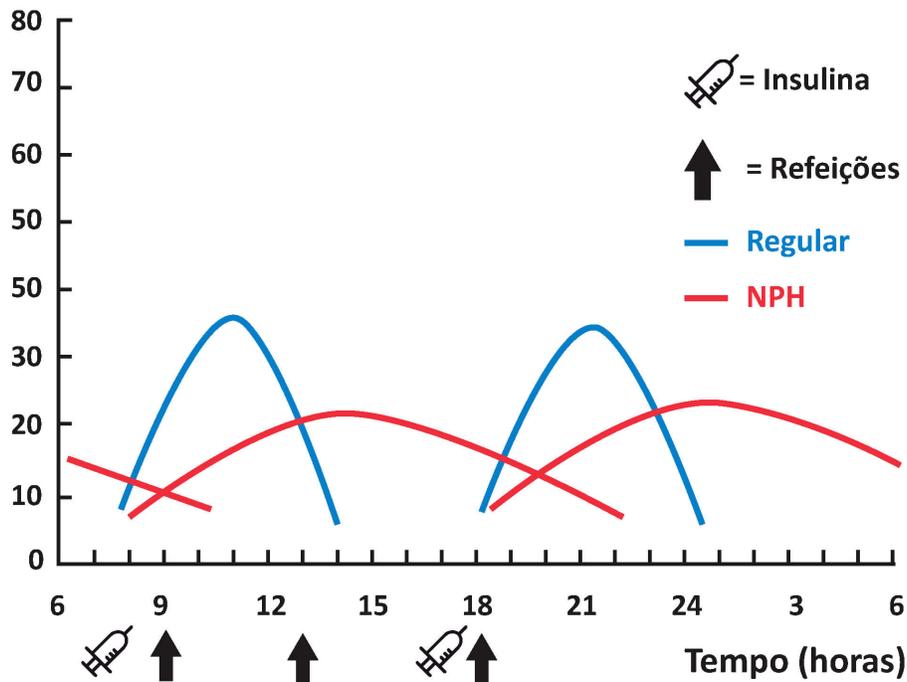
+ regular, NPH + lispro e NPH + asparte para aplicação antes do café da manhã e do almoço, ou antes das 3 principais refeições. Usando essas misturas para aplicação 2 a 3x/d, o paciente receberá cobertura insulínica praticamente durante as 24 horas. O Quadro 3.11 e a Figura 3.8 ilustram o horário de ação de cada dose de insulina em um paciente hipotético.

**Quadro 3.11** - Horários de ação de cada dose de insulina em um paciente que aplica mistura de NPH + regular 2x/d

Horários do dia	Agindo nesses horários
Após o café e antes do almoço	Regular do café da manhã e NPH do café da manhã
Após o almoço e antes do jantar	NPH do café da manhã
Após o jantar	Regular do jantar e NPH do jantar
Madrugada e manhã seguinte	NPH do jantar

**Nota:** lembrar-se do tempo de ação das diferentes preparações insulínicas. NPH: início de ação em 1 a 2 horas, pico em 4 a 12 horas e duração do efeito de até 14 a 18 horas. Regular: início em 30 minutos, pico em 2 a 3 horas e duração do efeito de até 5 a 8 horas.

**Figura 3.8** - Horário de ação das insulinas administradas na forma de misturas, no café da manhã e no jantar



As misturas podem ser feitas no momento da aplicação, pelo próprio paciente, aspirando as 2 diferentes preparações insulínicas nas doses prescritas em uma mesma seringa, para aplicar ambas em única injeção subcutânea, ou pelo fabricante, disponibilizando frascos com pré-misturas, ou seja, 2 insulinas diferentes, geralmente NPH + insulina rápida ou ultrarrápida, em proporções fixas. Estão disponíveis, no mercado, pré-misturas contendo 10, 15, 20, 25, 30 e 50% de insulina rápida ou ultrarrápida.

### 3.7.4 Automonitorização

A automonitorização da glicemia capilar por punção das polpas dos dedos das mãos, usando aparelhos glicosímetros e fitas reagentes, é essencial para a obtenção de bom controle glicêmico em todos os diabéticos, especialmente dos que fazem uso de insulina. Deve ser realizada em diferentes

horários do dia, permitindo o diagnóstico de hiperglicemia e, principalmente, hipoglicemia assintomática.

A ADA recomenda, no mínimo, 3 glicemias capilares pré-prandiais ao dia para os portadores de DM1. Já a SBD recomenda, pelo menos, 6 testes por dia, pelo menos 3 dias da semana, em DM1 ou DM2 com necessidade de ajuste de dose da insulina e 3 testes por dia em DM1 ou DM2 (usuários de insulina) estáveis. Os portadores de DM devem realizar glicemia capilar quantas vezes forem necessárias para atingir o controle glicêmico adequado, a depender das características do paciente (mais frequente em crianças, gestantes, idosos e indivíduos com alto risco de hipoglicemia), do nível de controle glicêmico (mais frequente em mal controlados) e do tipo de medicação (mais frequente em pacientes que fazem tratamento intensivo com múltiplas doses diárias de insulina).

O ajuste das doses das insulinas utilizadas será feito pelo médico, de acordo com os resultados da automonitorização do paciente nos diferentes horários. Cada insulina deve ser ajustada de acordo com a glicemia obtida no momento do seu pico de ação. Assim, em um indivíduo utilizando mistura de NPH + regular no café da manhã e no jantar, por exemplo, deve-se ajustar a dose da NPH do café conforme o valor da glicemia no fim da tarde (pré-jantar).

Hoje existem dispositivos que fazem monitorização contínua dos valores de glicose através da leitura da glicose intersticial. Esses dispositivos trazem, sem necessidade de furar o dedo, informações em momento quase real (o atraso da glicose intersticial é de poucos minutos em relação à glicemia) sobre o valor glicêmico e as tendências (se a glicose está subindo, estável ou caindo). Eles ficam implantados no subcutâneo e devem ser trocados a cada 14 dias. Apesar do custo ainda

elevado, a monitorização contínua traz informações adicionais que podem ser extremamente úteis na prescrição de insulina, especialmente no tratamento do DM1.

## **3.8 SITUAÇÕES ESPECIAIS**

### **3.8.1 “Lua de mel”**

Trata-se de um período imediatamente posterior ao diagnóstico do DM1, em que ainda há alguma secreção insulínica residual. Identifica-se a fase de “lua de mel” quando o paciente com diagnóstico recente de DM1 necessita de dose muito reduzida de insulina exógena ( $< 0,25$  a  $0,5$  UI/kg/d) para manter os níveis glicêmicos normais. Alguns podem manter-se euglicêmicos até mesmo sem insulina exógena, mas recomenda-se que a aplicação seja continuada, mesmo que em doses baixas, para efeito educativo e possível preservação da função residual das células beta. Em geral, essa fase dura no máximo de 6 a 12 meses, e no fim é necessário aumentar a dose ou intensificar o esquema de tratamento insulínico, em razão da perda progressiva de secreção insulínica endógena e do consequente descontrole glicêmico progressivo.

### **3.8.2 Efeito do alvorecer**

Durante a madrugada e nas primeiras horas da manhã, ocorre um pico fisiológico de liberação do GH e do cortisol, hormônios com ação hiperglicemiante (“contra-insulínicos”), um fenômeno que pode desencadear hiperglicemia matinal por aumento da resistência a insulina e consequente aumento da secreção de glicose pelo fígado (glicogenólise, gliconeogênese). No diabético sob insulino-terapia intensiva,

com hiperglicemia matinal pelo fenômeno do alvorecer, a conduta correta é aumentar a dose da insulina de ação intermediária/prolongada da noite, para corrigir a glicemia de jejum.

### **3.8.3 Efeito Somogyi**

Durante muitos anos, o efeito Somogyi foi considerado causa possível de hiperglicemia matinal em pacientes tratados com insulina (DM2 em tratamento intensivo e, especialmente, crianças com DM1). O conceito Somogyi, que na verdade não existe, veio da ideia de que indivíduos em insulino terapia poderiam desenvolver hipoglicemia assintomática à noite, ao longo do sono, em consequência de dose excessiva de insulina de ação intermediária no jantar, ou da falta de alimentação à noite, levando à liberação de hormônios contrarreguladores insulínicos (glucagon, catecolaminas, GH) pela madrugada e a consequente hiperglicemia pela manhã (hiperglicemia de rebote).

A importância de identificar esse fenômeno seria com relação ao adequado manejo da insulina noturna para controle da glicemia matinal, pois, naqueles com o efeito Somogyi, a conduta correta seria reduzir a dose noturna de insulina de ação intermediária, ao invés de aumentá-la, ou aumentar a quantidade de carboidratos na ceia (Quadro 3.12).

O diagnóstico diferencial entre o antigamente chamado efeito Somogyi e o fenômeno do alvorecer é realizado pela coleta de glicemia capilar de madrugada (às 3 horas da manhã). Glicemias normais na madrugada, com hiperglicemia na manhã, identificam fenômeno do alvorecer, cujo tratamento é o aumento da dose noturna de insulina; entretanto, glicemia baixa na madrugada, com hiperglicemia matinal, estabelece o

antigo efeito Somogyi, em que a conduta correta era, e continua sendo, redução da dose de insulina noturna.

Estudos mais recentes, usando aparelhos de monitorização contínua de glicose, sugerem que o efeito Somogyi, na verdade, não ocorre e a frequente hiperglicemia matinal pós hipoglicemia na madrugada é decorrente do excesso de carboidratos ingeridos para corrigir a hipoglicemia.

**Quadro 3.12** - Exemplos de fenômeno do alvorecer, antigamente denominado efeito Somogyi

	Fenômeno do alvorecer	Antigamente chamado de efeito Somogyi
Glicemia às 22 horas	110	110
Glicemia às 3 horas	110	40
Glicemia às 8 horas	180	200
Causa (conhecimento atual)	Pico circadiano de hormônios contrarreguladores	Excesso de carboidratos na correção da hipoglicemia
Conduta	Aumento da insulina basal noturna ou aplicar insulina basal noturna mais tarde	Diminuição da insulina basal noturna

## 3.9 CONTROLE DAS COMORBIDADES

### 3.9.1 Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial é muito comum entre quem tem diabetes tipo 2, presente em 40% já no diagnóstico do DM, enquanto no diabetes tipo 1 tipicamente se associa à presença de nefropatia. O tratamento rigoroso da hipertensão arterial sistêmica, independentemente do tipo de droga, retarda a progressão da lesão de órgãos-alvo. Os níveis de pressão arterial atingidos são mais importantes para a prevenção de comorbidades do que o tipo de droga utilizada para o seu controle.

A pressão arterial sempre deve ser avaliada em 3 posições (deitado, sentado e em pé), para detectar possível variação pressórica associada a neuropatia autonômica. A padronização para o diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica foi feita com a posição sentada e, quando houver valor pressórico elevado, este deverá ser confirmado em pelo menos 2 ocasiões, em dias diferentes.

O limiar para diagnóstico e tratamento da hipertensão em diabetes é controverso e variável a depender da diretriz. Segundo a última diretriz da SBD, o alvo de PA para quem tem diabetes é  $> 130 \times 80$  mmHg, se bem tolerado pelo paciente. A ADA, por sua vez, estabelece que o alvo de PA deve ser  $< 140 \times 90$  mmHg e  $< 130 \times 80$  mmHg em quem tem mais alto risco cardiovascular. O tratamento da hipertensão visando a um controle mais rigoroso da pressão arterial sistólica se associou à necessidade de mais drogas anti-hipertensivas e a risco significativamente mais alto de efeitos adversos do tratamento (síncope, hipercalemia e hipotensão). Em pacientes com doença coronariana, não é recomendada pressão arterial  $< 120 \times 70$  mmHg. Já para pacientes diabéticos com idade acima de 80 anos, o alvo de pressão arterial sistólica é  $< 150$  mmHg.

As drogas de primeira escolha para o tratamento da hipertensão em quem tem diabetes são aquelas que agem no eixo renina-angiotensina: Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina (IECAs) ou Bloqueadores do Receptor da Angiotensina (BRAs). Os IECAs têm boa tolerabilidade, além de retardar a evolução da doença renal do diabetes. Portanto, estão indicados para hipertensos e para pessoas com diabetes normotensas com aumento da excreção urinária de albumina. Outras vantagens da classe incluem a ausência de efeitos adversos lipídicos, o efeito protetor contra eventos cardiovasculares em diabéticos de alto risco e o aumento da sensibilidade à insulina. Não devem ser utilizados em gestantes, indivíduos com estenose bilateral de artérias renais ou hipercalemia e devem ser evitados ou usados com muita cautela nos pacientes com doença renal crônica grave (creatinina > 3 mg/dL) ou insuficiência renal aguda.

Os BRAs são bem tolerados e previnem a progressão da doença renal do diabetes. Trata-se de boa opção para os que apresentaram intolerância aos IECAs – tosse ou angioedema. Além disso, há evidências de que os BRAs, assim como os IECAs, protegem contra eventos cardiovasculares. Não se deve associar IECA + BRA, pelo risco aumentado de efeitos adversos – insuficiência renal e hipercalemia.

Quando há necessidade de terapia anti-hipertensiva combinada, é recomendado associar ao IECA ou BRA um bloqueador de canal de cálcio diidropiridínico. Se ainda assim o alvo de pressão arterial não for alcançado, pode-se associar diurético tiazídico.

O uso de tiazídicos associa-se à diminuição de eventos cardiovasculares. Em doses baixas (12,5 a 25 mg/d de hidroclorotiazida ou clortalidona), produzem aumento discreto da glicemia, sem importância clínica, mas deve-se

evitá-los em doses maiores do que essas. A indapamida parece interferir menos na glicemia. Nos pacientes com insuficiência renal (TFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou ICC, devem-se preferir os diuréticos de alça (furosemida).

Os bloqueadores dos canais de cálcio também são boa opção terapêutica, capazes de reduzir a incidência de infarto do miocárdio e morte cardiovascular e retardar a progressão da doença renal. Entretanto, aumentam o risco de internações por ICC e devem ser usados com cautela em associação a betabloqueadores, pelo risco de bloqueio atrioventricular. As últimas diretrizes da SBD sugerem vantagens da associação de IECA ou BRA a bloqueadores dos canais de cálcio, que justificam a adoção dessa combinação como primeira escolha no diabetes, principalmente o anlodipino.

O uso de betabloqueadores é eficaz na prevenção secundária de infarto agudo do miocárdio, arritmias e regressão de hipertrofia ventricular. Apesar da piora do controle glicêmico, induzida pela droga, o atenolol reduziu o risco de doença macrovascular e microvascular entre diabéticos de risco leve a moderado, em que foi equivalente ao captopril. Lembrando que essa classe de droga pode mascarar e prolongar a hipoglicemia e apesar de baixar a pressão arterial, não é considerada de primeira linha e deve ser usada apenas em cenários específicos, quando há problemas cardíacos.

A maioria das pessoas com diabetes requer 3 ou mais medicações para o adequado controle da PA. Em pacientes refratários a múltiplas medicações, deve-se considerar a pesquisa de causas de hipertensão secundária.

O resumo das recomendações da SBD para o tratamento da hipertensão em diabéticos está apresentado no Quadro 3.13.

**Quadro 3.13** - Recomendações para manejo da hipertensão arterial em diabéticos

<b>Diagnóstico</b>	Avaliar a pressão arterial em todas as consultas Diagnosticar hipertensão se houver 2 medidas de PA $\geq 130 \times 80$ mmHg
<b>Tratamento não farmacológico</b>	Restrição de sódio (dieta DASH) e álcool, perda de peso, cessação do tabagismo e atividade física a todos os pacientes
<b>Tratamento farmacológico</b>	Iniciar medicação anti-hipertensiva, com MEVs, quando tratamento não farmacológico não levar ao alvo
<b>Escolha das drogas</b>	Primeira opção: iniciar IECA ou BRA Segunda opção: associar bloqueador dos canais de cálcio (anlodipino) ou diurético tiazídico (em baixas doses), ou furosemida em caso de insuficiência renal ou cardíaca Terceira opção: associar betabloqueadores
<b>Objetivo do tratamento</b>	PA $< 130 \times 80$ mmHg

**Fonte:** Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.

### 3.9.2 Dislipidemias

As dislipidemias devem ser pesquisadas e tratadas agressivamente em quem tem diabetes, dado o seu alto risco de eventos ateroscleróticos. O perfil lipídico deve ser avaliado pelo menos anualmente, e todos devem receber orientações para manter hábitos de vida saudáveis, visando à prevenção de eventos cardiovasculares.

Há diversos modos de estratificar doença cardiovascular, como Framingham e Pooled Cohort Equation. Ainda não há modelo de estratificação robusto para a população brasileira.

São fatores de risco para eventos cardiovasculares diabetes acima de 10 anos, história familiar de doença coronariana prematura, presença de síndrome metabólica, hipertensão arterial tratada ou não tratada, tabagismo ativo, TFG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e albuminúria > 30 mg/g de creatinina.

De forma geral, indica-se estatina para todas as pessoas com diabetes e doença cardiovascular prévia ou alto risco de doença cardiovascular (> 20% em 10 anos) ou idade > 40 anos, conforme o Quadro 3.14. A dose de estatina a ser usada depende do risco cardiovascular basal.

**Quadro 3.14** - Indicações de estatinas - ADA, 2019

<b>Idade</b>	<b>Risco cardiovascular em 10 anos</b>	<b>Doses de estatina recomendada</b>
Abaixo de 40 anos	< 20%	Nenhuma
	≥ 20%	Alta
40 anos ou mais	< 20%	Moderada
	≥ 20%	Alta

Define-se dose “moderada” de estatina aquela capaz de reduzir o colesterol LDL do paciente em 30 a 50% em relação ao basal; para isso, podem-se usar sinvastatina 20 a 40 mg/d, atorvastatina 10 a 20 mg/d ou rosuvastatina 5 a 10 mg/d. Dose “alta” de estatina, entretanto, é definida como aquela capaz de reduzir o colesterol LDL plasmático em 50% ou mais em relação ao basal; para isso, podem-se usar atorvastatina 40 a 80 mg/d ou rosuvastatina 20 a 40 mg/d.

As metas de colesterol são controversas e variam a depender da diretriz. Uma vez que os ensaios clínicos randomizados

não são desenhados com introdução de droga até uma determinada meta, a ADA não considera metas e faz apenas a seguinte ressalva: considere usar ezetimibe ou inibidor de PCSK-9 em quem já tem doença aterosclerótica cardiovascular e mantém LDL acima de 70 mg/dL já em uso de estatina em altas doses.

Em pacientes com triglicérides > 500 mg/dL, pode ser necessário o uso de fibratos para a prevenção de pancreatite aguda, mas não se deve esquecer que a hipertrigliceridemia pode ser secundária ao mau controle glicêmico, então é fundamental a obtenção de níveis glicêmicos adequados. A maioria dos pacientes com dislipidemia mista (aumento tanto do LDL quanto dos triglicérides) tem triglicérides abaixo de 500 mg/dL e deve ser tratada, em primeiro lugar, com estatinas para a redução do LDL (mais aterogênico). A associação de fibratos ou ácido nicotínico a estatina, visando à redução adicional do risco cardiovascular, é ineficaz e não deve ser prescrita como rotina.

### 3.9.3 Antiagregação plaquetária

O ácido acetilsalicílico, na dose de 75 a 162 mg/d, é controverso para a prevenção primária de doença cardiovascular em quem tem diabetes. A literatura se renova ano a ano e as diretrizes frequentemente mudam suas recomendações. Em linhas gerais, as recomendações atuais são as seguintes:

#### 1. Prevenção secundária:

- a) Usar ácido acetilsalicílico em todos os pacientes em prevenção secundária (ou seja, com doença cardiovascular prévia) na ausência de contraindicações;
- b) Na contraindicação, consideram-se outros antiagregantes, como clopidogrel ou ticlopidina.

## 2. Prevenção primária:

- a) Usar no DM1 ou DM2 de muito alto risco, com presença de doença aterosclerótica clínica, na ausência de fatores de risco para sangramento;
- b) Considerar no DM sem doença aterosclerótica manifesta classificados como alto risco de doença cardiovascular, pesando o aumento de risco para sangramentos graves;
- c) Não usar quando não há alto risco cardiovascular.

O ácido acetilsalicílico não aumenta o risco de hemorragia retiniana ou vítrea em pacientes com retinopatia diabética, entretanto é contraindicado a menores de 21 anos, pelo risco de síndrome de Reye, e a pacientes com alergia à droga, tendência a hemorragias, hemorragia gastrointestinal recente e doença hepática em atividade. Além disso, o AAS não foi estudado entre aqueles com menos de 30 anos, razão pela qual se recomenda o uso a jovens.

Entre aqueles com alergia ou intolerância (principalmente gástrica), podem-se usar outros antiagregantes plaquetários, sendo a segunda opção o clopidogrel (75 mg/d). O uso de formulações de ácido acetilsalicílico de liberação entérica não reduz o risco de hemorragia gastrointestinal. A associação a outros antiagregantes não parece produzir benefício adicional, exceto no primeiro ano após a revascularização do miocárdio, quando a associação a clopidogrel está bem indicada.

### 3.9.4 Outros cuidados

Todos os pacientes com DM devem receber vacinação anti-influenza anualmente, no início do inverno, a partir dos 6 meses.

A vacina antipneumocócica PPSV23 está indicada para todos os adultos. Após os 65 anos de idade está também indicada a vacina antipneumocócica PCV 13 (não deve ser tomada antes de 1 ano da aplicação da PPSV23).

Para adultos maiores de 65 anos nunca vacinados com antipneumocócica a recomendação é uma dose de PCV13 e uma dose de PPSV23 depois de 6 a 12 meses.

Higiene dental adequada e cuidados odontológicos frequentes também são indicados, visto que pessoas com diabetes apresentam maior risco de doença dental ou periodontal.

Pacientes com DM1 devem ter avaliados sua função tireoidiana e o nível de autoanticorpos (anti-TPO e anti-Tg), no diagnóstico do diabetes e rotineiramente, já que disfunções da tireoide são muito comuns nessa população – 17 a 30%.

A doença celíaca é uma comorbidade comum no DM1, encontrada em 1 a 6% dos pacientes com DM1. Portanto, deve ser investigada com a coleta de anticorpos antiendomísio em todo indivíduo com DM1, principalmente quando houver sintomas sugestivos – diarreia, perda de peso, déficit de crescimento e desnutrição.

## **3.10 ACOMPANHAMENTO**

O diabetes é uma doença crônica, que exige acompanhamento médico constante para ajustes do tratamento, rastreamento e prevenção. O acompanhamento deve ser feito por equipe multidisciplinar, com médico experiente no manejo, nutricionista, enfermeiro, psicólogo, assistente social etc. Pessoas com diabetes estáveis e com bom controle podem ser

avaliados pela equipe multidisciplinar a cada 3 ou 4 meses. Em toda consulta deve-se realizar a medida do peso e da pressão arterial, bem como avaliar a glicemia e a HbA1c. Todo ano devem ser feitos exame cuidadoso dos pés e avaliação do perfil lipídico.

A automonitorização da glicemia capilar é parte fundamental do tratamento. Os resultados dos testes de glicemia devem ser revisados periodicamente com a equipe multidisciplinar, e os pacientes, orientados sobre os objetivos do tratamento e as providências quando os níveis de controle metabólico forem constantemente insatisfatórios. A medida da glicemia capilar deve ser realizada de forma diária e programada em usuários de insulina ou diante de mudança importante na prescrição médica também deve ser aferida sempre que há a suspeita clínica de hipoglicemia. Muitos atribuem alguns sintomas inespecíficos, como fome, mal-estar e nervosismo, à presença de hipoglicemia, e ingerem alimentos doces e calóricos sem aferição prévia. Por isso, todo sintoma sugestivo de hipoglicemia deve ser cuidadosamente avaliado.

## **3.11 CIRURGIA “METABÓLICA”**

Dados do acompanhamento de obesos mórbidos submetidos a cirurgia bariátrica mostram consistentemente a normalização da glicemia diante de diabetes tipo 2. Os mecanismos envolvem principalmente a perda de peso, mas também a mudança do padrão de secreção dos êntero-hormônios, com maior secreção de hormônios incretínicos, especialmente o GLP-1. Por isso, vem ganhando cada vez mais força a ideia do uso de procedimentos cirúrgicos (cirurgia bariátrica ou outros procedimentos conhecidos

como “cirurgia metabólica”) no tratamento do diabetes tipo 2 com obesidade menos grave.

Na tentativa de normatizar esse assunto, em 2016, a SBD, juntamente com a Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade (ABESO) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), lançou um posicionamento sobre a cirurgia bariátrica e “metabólica”. Nesse documento, essas sociedades afirmam que a cirurgia bariátrica tradicional deve ser considerada opção aos adultos com DM2 e IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>. Além disso, tendo em vista resultados preliminares satisfatórios de estudos em adultos com DM2 e IMC não tão elevado (< 35 kg/m<sup>2</sup>), as sociedades reconhecem que o procedimento cirúrgico pode ser uma alternativa para o tratamento de pacientes com DM2 e obesidade grau I (IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>), porém ainda com evidência limitada. Ao final de 2017 o CFM outorgou a cirurgia bariátrica/metabólica em um novo cenário: IMC entre 30 e 35 kg/m<sup>2</sup>, idade entre 30 e 70 anos, DM2 há menos de 10 anos e mau controle glicêmico há pelo menos 2 anos. A ADA, em sua diretriz de 2019, sugere considerar este procedimento neste cenário.

As técnicas cirúrgicas de gastroplastia com derivação gastrojejunal e gastrectomia vertical mostraram-se eficazes e têm seu perfil de segurança bem estabelecido tanto em curto quanto em longo prazo.

# Existe **medicação preferível para quem tem diabetes e história de doença cardiovascular?**

Os análogos de GLP-1, especialmente liraglutide e semaglutida, e os inibidores de SGLT-2, especialmente a empagliflozina, são drogas preferíveis diante de história de doença cardiovascular. Os estudos clínicos randomizados LEADER, SUSTAIN e EMPA-REG demonstraram que essas drogas previnem de forma consistente eventos cardiovasculares (IAM, AVC e morte cardiovascular) diante de alto risco de doença cardiovascular, de forma que parece ser independente da redução de HbA1c. Na presença de insuficiência cardíaca, os inibidores de SGLT-2 parecem ter efeito adicional, sobretudo pelo efeito diurético, que promove melhora hemodinâmica. Ambas as classes levam a perda de peso (análogos de GLP-1 são mais potentes) e têm baixo risco de hipoglicemia (não promovem secreção de insulina independente de glicose).

# **COMPLICAÇÕES AGUDAS DO *DIABETES* *MELLITUS***

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

# 4

Após **hidratação**, qual é o próximo passo **terapêutico** na condução da **cetoacidose diabética**?

## 4.1 HIPOGLICEMIA NO DIABETES

### 4.1.1 Introdução

A hipoglicemia é uma complicação aguda comum do tratamento do Diabetes Mellitus (DM), observada principalmente nos pacientes que usam secretagogos – principalmente as sulfonilureias, mas também as glinidas – ou insulina. Pessoas com diabetes tipo 1 apresentam glicemia abaixo de 50 a 60 mg/dL em cerca de 10% do tempo e costumam cursar com 2 hipoglicemias sintomáticas por semana, em média.

Sabe-se que quanto mais rígido for o controle glicêmico, menor será a chance de complicações crônicas do diabetes (retinopatia, nefropatia e neuropatia), porém maior será o

risco de hipoglicemias. No estudo Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), os pacientes com DM1 no grupo de tratamento intensivo apresentaram risco 3 vezes maior de hipoglicemias graves com necessidade de atendimento hospitalar. Entretanto, o risco atual de pacientes com diabetes tipo 1 em tratamento intensivo terem hipoglicemias é menor do que o descrito no DCCT, tendo em vista os progressos observados nos esquemas terapêuticos, tipos de insulina e monitorização glicêmica.

A maioria dos casos de hipoglicemia é leve e facilmente tratável, no entanto podem ocorrer complicações graves e até fatais em episódios mais graves. Estima-se que de 2 a 4% dos óbitos em pacientes com DM1 se deva à hipoglicemia.

### 4.1.2 Etiologia

Na evolução do diabetes, observa-se déficit progressivo na liberação de glucagon e, mais tardiamente, diminuição da liberação de catecolaminas em resposta à hipoglicemia, especialmente entre usuários de betabloqueadores e pacientes com neuropatia autonômica. Estima-se que, nesses casos, o risco de hipoglicemia aumente mais de 20 vezes.

Na presença de hipoglicemia em um paciente com DM, deve-se procurar fatores precipitantes, como dose excessiva de insulina ou de secretagogos da insulina (principalmente as sulfonilureias clorpropamida e glibenclamida), reduzida ingestão de carboidratos (aplicação de insulina de ação rápida/ultrarrápida sem alimentar-se), aumento do consumo muscular de glicose (exercício físico mais intenso que o habitual), ingestão alcoólica (bloqueia a gliconeogênese), insuficiência renal (diminui o *clearance* de drogas hipoglicemiantes) e insuficiência adrenal. Convém salientar,

todavia, que muitas vezes é impossível determinar o fator causal.

### **4.1.3 Manifestações clínicas**

Existem 2 tipos de manifestações clínicas de hipoglicemia: as autonômicas (neuroendócrinas) e as neuroglicopênicas. O limiar reconhecido para a resposta neuroendócrina com liberação de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol, GH) em indivíduos saudáveis é em torno de 70 mg/dL. Este limiar pode estar aumentado em pessoas com diabetes mal controlado e glicemias elevadas e pode também estar diminuído, especialmente em pessoas com hipoglicemias frequentes secundárias ao tratamento intensivo do DM.

Os sinais e sintomas autonômicos estão relacionados à ativação dos sistemas nervosos simpático e parassimpático e à liberação de catecolaminas, que ocorrem precocemente no curso de um episódio de hipoglicemia, geralmente a partir de níveis glicêmicos de 55 a 60 mg/dL. Incluem palpitações, taquicardia, hipertensão sistólica, ansiedade e tremores (sinais e sintomas adrenérgicos), bem como sudorese, parestesias e sensação de fome (sintomas colinérgicos).

Com níveis glicêmicos ainda mais baixos (em geral, < 50 a 55 mg/dL), começam a aparecer as manifestações neuroglicopênicas, associadas à baixa oferta de glicose para o sistema nervoso central: confusão, fraqueza, astenia, dificuldade de concentração, alterações do comportamento, agressividade, sonolência, torpor e, em casos mais graves, convulsões, coma ou morte. Em alguns casos, podem ocorrer até mesmo sintomas focais (hemiparesia, afasia, ataxia), reversíveis com a correção da hipoglicemia. Os sintomas são

pouco específicos e podem ser causados por vários outros distúrbios. Por essa razão, para confirmação do diagnóstico, é necessário apresentar os 3 critérios da tríade de Whipple: glicemia < 70 mg/dL, sintomas compatíveis com hipoglicemia e melhora dos sintomas após a administração de glicose via oral ou intravenosa. Hipoglicemia é muito mais comum em quem tem diabetes (em decorrência do tratamento) do que em quem não o tem (nos quais é extremamente rara). O valor de corte para diagnóstico também é diferente: em quem tem diabetes, define-se hipoglicemia na presença de glicemia < 70 mg/dL e, não havendo, apenas quando glicemia < 50 mg/dL.

Em idosos com hipoglicemia recorrente ou com diabetes de longa duração, já com disfunção autonômica ou insuficiência renal, ou em uso de betabloqueadores, os sintomas adrenérgicos podem ser bastante discretos ou ausentes (distúrbio da percepção da hipoglicemia). Nesses casos, pode haver sintomas tardios apenas quando a glicemia já está muito baixa, como convulsões ou coma, implicando a possibilidade de sequelas neurológicas permanentes (encefalopatia hipoglicêmica). Deve-se suspeitar de hipoglicemia assintomática/oligosintomática quando a hemoglobina glicada apresenta valores muito baixos (5 a 6%) ou quando há episódios de irritabilidade, sonolência ou pesadelos frequentes durante o sono.

#### **4.1.4 Classificação**

A hipoglicemia pode ser classificada em 3 níveis de gravidade, conforme apresentados no Quadro 4.1.

**Quadro 4.1** - Classificação da hipoglicemia de acordo com a gravidade, ADA 2019

Nível de gravidade: Definição	Características	Tratamentos
1 Glicemia < 70 e ≥ 54 mg/dL	Assintomático ou sintomas da ativação neuroendócrina: sudorese, tremores, palpitações, sensação de calor, fome, ansiedade e náuseas	15 g de carboidratos simples por via oral; repetir em 15 minutos se necessário (eventualmente)
2 Glicemia < 54 mg/dL	Presença de sintomas neuroglicopênicos: borramento visual, fraqueza, cansaço, cefaleia, sonolência, dificuldade para falar, incapacidade para se concentrar, amnésia, confusão mental, rebaixamento do nível de consciência, convulsões e déficits neurológicos	15 g de carboidratos simples por via oral; repetir em 15 minutos se necessário (frequentemente)
3 Necessita de ajuda de terceiros	Predomínio de sintomas neuroglicopênicos: queda do nível de consciência, convulsões ou coma; incapaz de agir por si	Glicose 20 a 30 g IV em <i>bolus</i> , repetindo a dose em 15 minutos se necessário; ou glucagon 1 mg SC/IM se não houver acesso venoso imediato; oferecer um lanche com carboidratos complexos após a melhora clínica.

## 4.1.5 Tratamento

Diante de um episódio suspeito ou confirmado de hipoglicemia, o tratamento consiste na administração de glicose na forma mais conveniente e rápida disponível. A maioria dos episódios consiste em hipoglicemias leves (sem perda de consciência). O tratamento consiste na administração por via oral de 15 g de carboidratos de absorção rápida (de preferência, livres de gorduras ou proteínas, pois estas podem retardar a digestão e a absorção). Essa medida corresponde a cerca de meia lata de refrigerante normal, ou meio pão francês, ou 1 colher de sopa de açúcar, diluída em água.

O tratamento da hipoglicemia depende de sua gravidade e das condições do paciente:

**1. Para o paciente consciente (hipoglicemia níveis 1 e 2):**

ofertar carboidratos de absorção rápida por via oral.

Geralmente, usa-se a “regra dos 15”: 15 g de carboidrato (1 colher de sopa de açúcar ou meia lata de refrigerante normal), podendo-se repetir essa dose em 15 minutos se não houver melhora completa. Deve-se evitar a correção com quantidades excessivas, pois podem provocar hiperglicemia após o episódio;

**2. Para o paciente em coma (hiperglicemia grave):** a via oral de administração é contraindicada, restando a via parenteral para a administração de 20 a 30 g de glicose, em geral na forma de glicose hipertônica (ou seja, 40 a 60 mL de glicose a 50%). Em indivíduos sem acesso venoso, pode-se usar glucagon intramuscular/subcutâneo (disponível em seringas contendo 1 mg; dose recomendada de 0,5 a 2 mg), embora seu efeito seja fugaz e ineficaz na segunda dose, pois a primeira já depleta todo o estoque de glicogênio hepático. O glucagon pode ser boa alternativa a pacientes com alto risco de hipoglicemia, evitando a necessidade de hospitalização em muitos casos, desde que os familiares estejam orientados sobre o reconhecimento desses episódios e a aplicação intramuscular ou subcutânea do medicamento.

Em um paciente com diabetes e rebaixamento súbito do nível de consciência, se não for possível a medida imediata da glicemia, a primeira conduta será a administração de glicose parenteral. Havendo melhora clínica em 10 a 15 minutos, ficará estabelecido o diagnóstico de hipoglicemia. Se não houver melhora, deverão ser pesquisadas outras causas para a perda de consciência.

Em desnutridos, hepatopatas ou etilistas, deve-se prescrever tiamina com a glicose. O objetivo é prevenir o surgimento da encefalopatia de Wernicke-Korsakoff. Administram-se 100

mg de tiamina, intravenosa ou intramuscular, juntamente com a glicose. Não é mais recomendado prescrever a tiamina e esperar alguns minutos até infundir a glicose.

Após a melhora (geralmente em 10 a 15 minutos), deve-se orientar o paciente a ingerir um lanche contendo carboidratos complexos (de absorção mais lenta), para prevenir episódio hipoglicêmico nas próximas horas.

Em todo episódio de hipoglicemia também é fundamental a determinação da causa do evento, mais frequentemente a falta de ingestão alimentar ou a prática de atividade física, e a verificação da função renal. Deve-se sempre ficar atento a causas subjacentes, como infecção urinária, sepse, pneumonia, doenças intra-abdominais, síndromes coronarianas agudas etc.

## **4.2 CETOACIDOSE DIABÉTICA**

### **4.2.1 Introdução**

A cetoacidose diabética (CAD) é uma complicação aguda grave do DM, responsável por até 8% das internações por diabetes, cuja incidência tem aumentado em todo o mundo. Cerca de 30% dos casos novos de DM1 apresentam cetoacidose como manifestação inicial da doença – especialmente em crianças e adolescentes.

Embora seja mais comum em quem tem diabetes tipo 1, principalmente jovens do sexo feminino, a CAD pode acontecer em quem tem diabetes tipo 2 submetidos a estresse intenso – infarto do miocárdio, sepse. O Estado Hiperosmolar Hiperглиcêmico (EHH), entretanto, é uma complicação exclusiva do DM2.

---

**Embora seja mais comum em quem tem diabetes tipo 1, principalmente jovens do sexo feminino, a CAD pode acontecer em quem tem diabetes tipo 2 submetidos a estresse intenso – infarto do miocárdio, sepse.**

---

### **4.2.2 Fisiopatologia**

O substrato fundamental da CAD é a deficiência grave de insulina, a qual pode ser absoluta, com ausência de insulina circulante, como ocorre no DM1 sem tratamento adequado, ou relativa, por grande elevação dos hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol e hormônio do crescimento – GH ) em pacientes com deficiência moderada de insulina, como nos pacientes com DM2 submetidos a estresse intenso. Caracteriza-se pela tríade bioquímica composta de hiperglicemia, cetonemia e acidose metabólica com ânion-*gap* alto.

A ausência de ação da insulina, especialmente se associada à ação excessiva dos hormônios contrainsulínicos, determina uma produção hepática e renal elevada de glicose, enquanto sua captação pelos tecidos periféricos é reduzida, determinando hiperglicemia e consequente hiperosmolaridade, além de glicosúria, com diurese osmótica e perda de água, sódio, potássio e outros eletrólitos.

Na CAD, a deficiência grave de insulina também determina aumento da lipólise por falta da ação inibitória da insulina sobre a atividade da lipase hormônio-sensível, no tecido adiposo, aumento da oferta de ácidos graxos livres ao fígado e

consequente aumento da cetogênese hepática – maior betaoxidação lipídica nas mitocôndrias, por diminuição da malonil-coenzima-A e por aumento da atividade da carnitina-palmitoiltransferase – CPTF. Como os corpos cetônicos (ácido acetoacético, ácido beta-hidroxibutírico e acetona) são ácidos orgânicos, seu acúmulo determinará acidose metabólica com aumento do ânion-gap (normoclorêmica).

É importante ressaltar mais uma vez que, normalmente, a cetogênese é bloqueada pela ação da insulina, mesmo quando esta se encontra em concentrações muito baixas. Por isso, a cetoacidose só acontecerá quando a deficiência de insulina for absoluta, como no DM1, ou quando os níveis de hormônios contrarreguladores insulínicos, como cortisol, GH e glucagon, forem extremamente elevados na presença de uma deficiência relativa de insulina, como no DM2 na vigência de intercorrências médicas graves (infarto, sepse etc.).

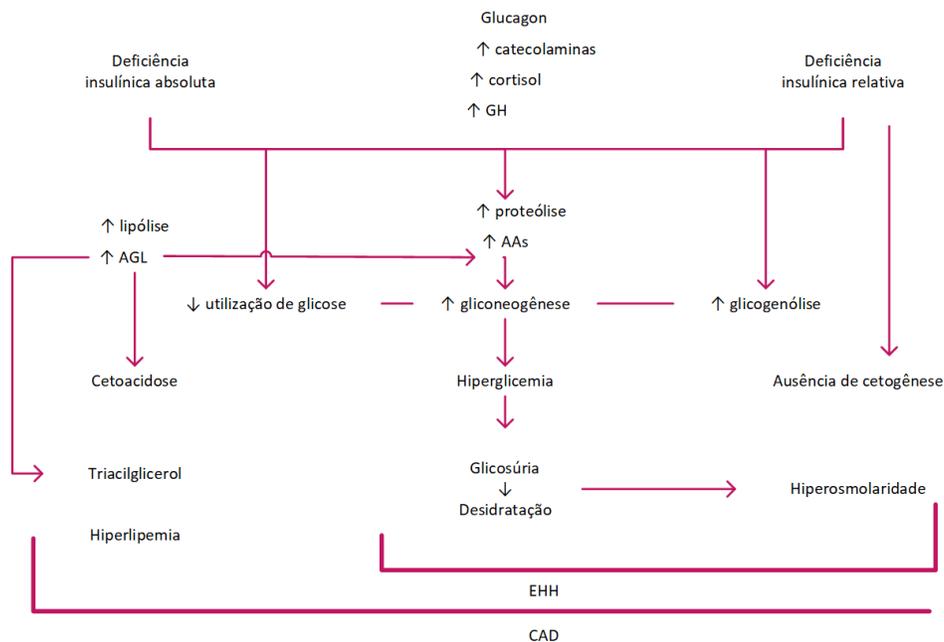
A fisiopatologia da cetoacidose diabética envolve:

- 1. Deficiência grave de insulina + aumento de hormônios contrarreguladores:** falta de ação da insulina → aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepática e renal; redução da captação de glicose pelos tecidos sensíveis a insulina (músculos, tecido adiposo, fígado) → aumento da concentração plasmática de glicose → perda urinária de glicose, quando a glicemia ultrapassa o limiar de recaptação renal de glicose (180 a 200 mg/dL) → diurese osmótica → perda intensa de água e eletrólitos → distúrbios hidroeletrolíticos (hiperosmolaridade, hipocalemia, hipotensão, choque);
- 2. Hiperglicemia, depleção de volume, distúrbios hidroeletrolíticos:** falta de inibição da insulina sobre a lipase hormônio-sensível → lipólise aumentada → aumento dos ácidos graxos circulantes → transportados para o fígado → aumento da atividade da CPTF pelo estímulo do glucagon →

betaoxidação dos ácidos graxos e síntese de corpos cetônicos (acetona, ácido acetoacético e beta-hidroxiacetato);

**3. Cetonemia e acidose metabólica:** evolução aguda/subaguda (horas/dias), com quadro clínico associado a hiperglicemia (poliúria, polidipsia), depleção (hipotensão, taquicardia), acidose (dor abdominal, vômitos, respiração de Kussmaul), cetose (hálito cetônico) e hiperosmolaridade (redução do nível de consciência).

**Figura 4.1** - Fisiopatologia da cetoacidose diabética e do estado hiperosmolar hiperglicêmico



**Legenda:** hormônio do crescimento (GH); aminoácidos (AAs); Ácidos Graxos Livres (AGL); Estado Hiperosmolar Hiperglicêmico (EHH); cetoacidose diabética (CAD).

**Fonte:** elaborado pelos autores.

## 4.2.3 Fatores desencadeantes

São 2 os principais fatores precipitantes da CAD. O primeiro fator é a infecção, que pode levar à resistência à ação insulínica e ao aumento de hormônios contrarreguladores, acarretando cetoacidose. As infecções são responsáveis por 30 a 50% dos casos de CAD. Os quadros infecciosos mais prevalentes são pneumonia e infecção do trato urinário, seguidos de pé diabético, celulite, sinusite, meningite e diarreia, embora qualquer infecção possa levar à descompensação diabética.

O segundo fator precipitante de grande importância é a baixa adesão ao tratamento, extremamente relevante em quem tem diabetes do tipo 1 durante a adolescência, representando cerca de 20 a 25% dos casos de cetoacidose.

Outras causas importantes em pacientes acima de 40 anos são as doenças ateroscleróticas, como o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC), responsáveis por até 5% dos episódios de CAD nessa faixa etária. Assim, de forma mais completa, ficam expostos os fatores precipitantes: infecções respiratória e urinária; baixa adesão ao tratamento (uso irregular de insulina); primodescompensação diabética (CAD é a primeira manifestação do DM1 em 25% dos casos); IAM; AVC (principalmente com EHH); excesso de hormônios contra-insulínicos – acromegalia, hipertireoidismo, Cushing; drogas hiperglicemiantes – glicocorticoides, betabloqueadores, tiazídicos em altas doses, antipsicóticos atípicos etc.; uso abusivo de etanol ou cocaína; colecistite e outras complicações intra-abdominais – pancreatite, apendicite, vômitos intensos, diarreia e isquemia mesentérica; obstrução parcial ou total do cateter, em pacientes com diabetes tipo 1 em uso de bomba de infusão contínua de insulina subcutânea.

Em todo paciente que se apresenta com CAD, é obrigatória a pesquisa de fatores desencadeantes desse quadro, exceto, talvez, no jovem com diabetes do tipo 1 em uso irregular de medicação, com crise claramente relacionada à interrupção do uso de insulina.

#### **4.2.4 Manifestações clínicas**

A cetoacidose ocorre, principalmente, na população com faixa etária entre 20 e 29 anos, embora possa ocorrer em qualquer idade. Seu aparecimento é agudo e os pacientes apresentam pródromo com poliúria, polidipsia, polifagia e mal-estar indefinido, com duração de em geral de horas ou 1 dia.

Ao exame físico geralmente há desidratação, podendo haver hipotensão e, muitas vezes, taquicardia. Não é incomum que as extremidades estejam quentes e bem perfundidas pelo efeito de prostaglandinas. Podem ocorrer taquipneia para compensação da acidose metabólica, com ritmo respiratório de Kussmaul (movimentos respiratórios rápidos e profundos quando o pH está entre 7 e 7,2) e hálito cetônico ou “de maçã podre”, em razão do caráter bastante volátil da cetona.

A dor abdominal é um achado bastante característico de cetoacidose (não no estado hiperosmolar, exceto se há outras causas associadas) e, provavelmente, tem relação com a alteração de prostaglandinas na parede muscular intestinal e com íleo paralítico (por desidratação, acidose e alterações hidroeletrólíticas). É um achado que tende a melhorar muito com a hidratação inicial. Manifestações gastrintestinais (dor, náuseas e vômitos) estão presentes em cerca de metade dos casos. A dor abdominal pode ser grave a ponto de simular abdome agudo, mas tende a melhorar com a reversão da cetoacidose, o que ajuda no diagnóstico diferencial.

Deve-se salientar que o paciente pode, ainda, apresentar as manifestações clínicas da condição precipitante do episódio de cetoacidose, como infecção do trato urinário e IAM. O quadro clínico é, portanto, relativamente inespecífico. Entretanto, o quadro laboratorial é largamente característico, composto pela tríade de hiperglicemia, cetonemia/cetonúria e acidose.

---

**O quadro clínico é relativamente inespecífico. Entretanto, o quadro laboratorial é largamente característico, composto pela tríade de hiperglicemia, cetonemia/cetonúria e acidose.**

---

O paciente normalmente está alerta. As manifestações neurológicas e as alterações do nível de consciência são muito mais relacionadas ao EHH do que à CAD. Entretanto, cerca de 10 a 20% dos casos de CAD (os mais graves, com maior hiperosmolaridade) podem cursar com torpor ou coma.

O achado de febre não é frequente entre os indivíduos com CAD, e sua ausência não descarta a presença de infecção. Hipotermia é sinal de mau prognóstico.

#### **4.2.5 Avaliação laboratorial**

Em um paciente com diabetes que chega à Emergência com desidratação, rebaixamento de consciência ou queda do estado geral, os primeiros exames a serem realizados são a glicemia capilar para detecção de hipo ou hiperglicemia e a dosagem de cetonas no sangue (cetonemia) ou na urina (cetonúria).

A dosagem de cetonas na urina é o método disponível na maioria dos serviços brasileiros. Esse método, em geral, usa fitas urinárias (dipstick, utilizando o método do nitroprussiato) e tem a limitação importante de não detectar o ácido beta-hidroxibutírico, o corpo cetônico mais abundante entre os indivíduos com acidose. Mesmo assim, a cetonúria resulta positiva na grande maioria dos casos de cetoacidose (95% de sensibilidade), em face da grande quantidade de acetona e acetoacetato também produzidos na CAD. Por outro lado, várias situações podem levar a cetonemia leve e cetonúria fracamente positiva. Assim, faz-se necessário presença de cetonúria fortemente positiva como critério diagnóstico de CAD. Nos serviços em que está disponível, a dosagem plasmática de corpos cetônicos (cetonemia) deve ser o exame de escolha por ser capaz de mensurar os 3 corpos cetônicos. Cetonúria negativa afasta a hipótese da CAD com praticamente 100% de certeza.

Confirmando a presença de hiperglicemia e cetonúria/cetonemia, devem-se colher outros exames para confirmação diagnóstica e direcionamento da terapêutica.

#### 4.2.5.1 Osmolaridade

Quando não pode ser diretamente dosada no plasma, pode ser calculada por uma simples fórmula, descrita a seguir.

$$\text{Osmolaridade efetiva} = (2 \times \text{Na}^+) + (\text{glicose}/18)$$

Deve-se dar preferência ao cálculo da osmolaridade efetiva (sem inclusão da ureia na fórmula), pois a ureia cruza livremente a membrana, portanto não exerce efeito osmótico real. Considera-se normal osmolaridade efetiva de até 285 a 295 mEq/L. Valores de osmolaridade efetiva > 320 mEq/L

associam-se a redução do nível de consciência. A alteração de consciência na ausência de hiperosmolaridade (< 320 mOsm/L) demanda a pesquisa de outras causas para o rebaixamento neurológico.

#### 4.2.5.2 Eletrólitos

A concentração de sódio plasmático encontra-se usualmente reduzida pelo influxo plasmático de água do meio intracelular para o extracelular (pseudo-hiponatremia, hiponatremia hipertônica). Outra causa menos comum de queda da dosagem do sódio é a hipertrigliceridemia. Assim, como os níveis iniciais de sódio plasmático demonstrados pelo laudo do exame (sódio “medido”) podem ser menores do que os reais, em razão da interferência dos altos níveis da glicemia e do shift de água, torna-se necessário àqueles com níveis muito elevados de glicemia o cálculo da correção do sódio plasmático (sódio “corrigido”), usando a fórmula a seguir.

$$\text{Na corrigido} = \text{Na dosado} + [1,6 \text{ a } 2,4 \times (\text{glicemia} - 100)/100]$$

O potássio plasmático, por sua vez, pode não refletir o potássio corpóreo total do paciente. Comumente, o potássio corpóreo total está bastante reduzido em razão das perdas urinárias (perda de 500 a 700 mEq), no entanto o potássio plasmático dosado pode estar elevado por causa da acidemia, do déficit de insulina e da hipertonicidade, que levam a shift de potássio do intracelular para o extracelular.

O tratamento da CAD e do EHH, com a administração de insulina e a correção da acidose, pode determinar queda da potassemia, razão pela qual é fundamental a reposição desse eletrólito em todos aqueles com potassemia normal ou baixa. Além disso, os que já se apresentam com valores de potássio

plasmático baixos ou no limite inferior da normalidade devem receber monitorização mais intensiva e reposição do eletrólito antes da infusão de insulina, pois a redução adicional da potassemia com a insulina pode provocar arritmias cardíacas, por vezes fatais.

#### 4.2.5.3 Outros exames laboratoriais

A dosagem da hemoglobina glicada (HbA1c) pode indicar se o quadro atual é fruto da descompensação aguda de um paciente bem controlado (HbA1c normal) ou se é o evento progressivo em paciente mal controlado (HbA1c elevada), mas não altera o manejo emergencial.

A leucocitose é comum na CAD e proporcional ao grau de cetonemia do paciente. Sua presença não indica necessariamente infecção, mesmo quando há desvio à esquerda. Pode haver aumento de hematócrito e hemoglobina naqueles com desidratação grave.

A amilase está frequentemente elevada na CAD e nem sempre indica a presença de pancreatite, possivelmente elevada devido a fontes não pancreáticas, como as glândulas parótidas. Porém, caso a suspeita de pancreatite seja pertinente, convém repetir a dosagem com a evolução do tratamento ou dosar a lipase, já que esta é mais específica para o diagnóstico de pancreatite. Transaminases e CPK total também podem estar elevadas na CAD. Triglicérides costumam estar muito elevados pelo próprio mecanismo da doença – falta de insulina levando a ativação da lipase hormônio-sensível e liberação de triglicerídeos para a corrente sanguínea.

Insuficiência renal aguda é extremamente comum nos casos com depleção importante, razão pela qual se deve

monitorizar a função renal.

#### 4.2.5.4 Eletrocardiograma

O eletrocardiograma, além de servir para rastrear isquemia coronariana como fator precipitante do episódio de CAD, permite verificar a presença de complicações da hipercalcemia, que pode acontecer, mesmo que o K total sempre esteja diminuído na CAD, e outros distúrbios hidroeletrólíticos.

#### 4.2.6 Diagnóstico e classificação

Os critérios laboratoriais para o diagnóstico, segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD), estão discriminados no Quadro 4.2.

**Quadro 4.2** - Critérios diagnósticos para cetoacidose diabética

Critérios	Parâmetros laboratoriais
Hiperglicemia	Glicemia $\geq$ 250 mg/dL <sup>1</sup>
Acidose	pH arterial $\leq$ 7,3 ou bicarbonato sérico $\leq$ 18 mEq/L
Cetose	Cetonúria fortemente positiva ou cetonemia presente

<sup>1</sup> Raramente pode haver CAD com valores de glicemia  $<$  250 mg/dL. Exemplos: jejum prolongado, gestação, alcoolismo e uso de inibidores de SGLT2.

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes.

A classificação da gravidade é importante porque os indivíduos com cetoacidose moderada têm indicação de tratamento em UTI, enquanto aqueles com CAD leve podem ser tratados no pronto-socorro ou na Emergência. O Quadro 4.3 apresenta a classificação da CAD conforme a gravidade, proposta pela American Diabetes Association (ADA).

**Quadro 4.3** - Classificação da gravidade da cetoacidose diabética

	Leve	Moderada	Grave
Glicemia	> 250	> 250	> 250
pH arterial	7,25 a 7,3	7 a 7,24	< 7
Bicarbonato	15 a 18	10 a 14,9	< 10
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva
Osmolaridade (mOsm/L)	Variável	Variável	Variável
Ânion-gap	> 10	> 12	> 12
Alteração do sensorio	Alerta	Alerta/sonolento	Estupor/coma

**Fonte:** American Diabetes Association, 2009.

## 4.2.7 Diagnóstico diferencial

Além do DM, a cetoacidose pode ocorrer em outras situações. Um exemplo é a cetoacidose alcoólica, que cursa com cetose importante, embora a acidose não seja tão intensa e a glicemia seja normal ou baixa. O jejum prolongado (> 3 dias) também pode cursar com cetose leve e pH normal, mantendo a glicemia normal ou baixa. A história clínica é característica. Além disso, o bicarbonato raramente apresenta-se inferior a 18 mEq/L quando a cetose é apenas pelo jejum.

Alguns pacientes com diabetes podem apresentar-se com hiperglicemia e cetose, mas ainda com pH > 7,3. Nesses casos, o diagnóstico é cetose diabética, considerada uma fase da descompensação aguda prévia à CAD. Se o paciente não for tratado corretamente, poderá evoluir para cetoacidose.

Outras causas de acidose metabólica com ânion-gap alargado devem ser investigadas, como a acidose láctica, a insuficiência renal crônica e a intoxicação por ácidos, como ácido acetilsalicílico, metanol, etilenoglicol e paraldeído.

Doenças intra-abdominais, como pancreatite e colecistite, podem levar à descompensação do diabetes e devem entrar no diagnóstico diferencial. Portanto, deve-se ter muito cuidado ao atribuir dor abdominal à cetoacidose. Quando a dor abdominal é devida à CAD, geralmente melhora com hidratação e insulino-terapia. Se a dor persistir mesmo após a correção da CAD, devem-se investigar outras causas.

Cabe comentar que algumas pessoas com diabetes podem apresentar CAD com glicemias não muito elevadas, uma situação conhecida como cetoacidose euglicêmica. Isso é observado com mais frequência na doença hepática, na gestação, no alcoolismo, no uso de inibidores de SGLT2 (glicosúricos) em insulino-pênicos e no jejum prolongado.

Hiperosmolaridade pode ser observada em outras doenças além do EHH, principalmente em indivíduos com desidratação intensa ou *diabetes insipidus*.

### **4.2.8 Tratamento**

Os quadros de hiperglicemia com cetose, mas sem acidose ( $\text{pH} > 7,3$ ), conhecidos como cetose diabética, podem ser tratados com hidratação e insulina suplementar, com reversão em poucas horas, geralmente sem necessidade de internação. Pacientes com CAD devem ser internados, submetidos a pesquisa de fatores desencadeantes e tratados de acordo com as diretrizes. Os 3 pilares fundamentais da terapêutica são hidratação intravenosa, reposição de potássio

e insulino-terapia. Outros fatores importantes são a correção de outros distúrbios hidroeletrólíticos, a identificação e o tratamento do fator desencadeante e, acima de tudo, a monitorização contínua. A cada 2 a 4 horas, amostras de sangue para análise de potássio, sódio, glicose, ureia, creatinina e pH venoso devem ser colhidas.

As recomendações da ADA para tratamento da CAD são apresentadas a seguir.

#### 4.2.8.1 Reposição volêmica

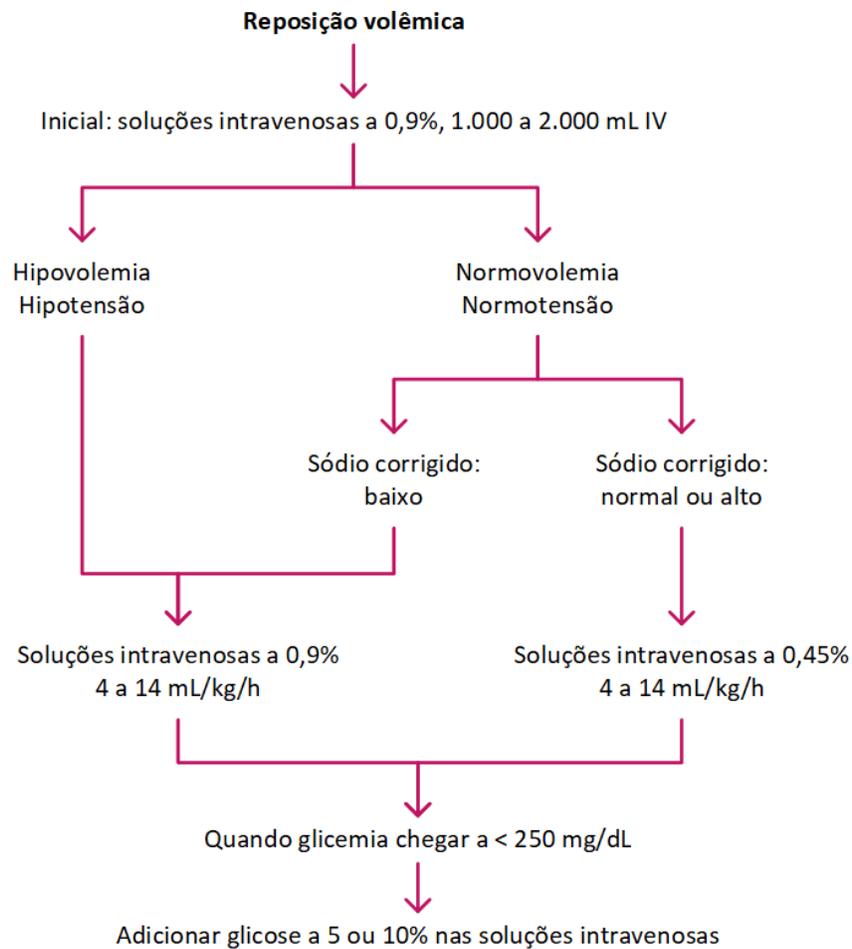
A hidratação inicial visa restaurar o volume intracelular, o volume extracelular e a perfusão renal. A reposição volêmica deve corrigir o déficit de água e eletrólitos em 24 horas. A terapia com hidratação intravenosa é suficiente para reduzir a glicemia em 20 a 25% de seu nível inicial, independentemente do uso de insulina. O mecanismo ocorre pela diluição da glicose sérica, diminuição da resistência periférica a insulina (por melhora da perfusão) e diminuição do estímulo adrenérgico.

A reposição inicial vai de 1.000 a 2.000 mL de soro fisiológico a 0,9% nas primeiras 2 a 3 horas (15 a 20 mL/kg de peso). Depois que o paciente estiver normotenso e com débito urinário, a solução de escolha dependerá do sódio plasmático: utiliza-se solução salina a 0,9% se houver hiponatremia (lembrar de calcular o sódio corrigido), ou salina a 0,45% se o sódio plasmático corrigido for normal ou alto, com velocidade de infusão de 4 a 14 mL/kg/h ou de 250 a 500 mL/h (Figura 4.2).

Quando a glicemia baixar para < 250 mg/dL, deve-se associar glicose às soluções de hidratação (na concentração de 5 ou 10%), a fim de evitar hipoglicemia.

É importante reavaliar a osmolaridade plasmática a cada 1 a 2 horas e ajustar o tratamento de forma que a variação na osmolaridade não seja mais rápida que 3 mOsm/L/h para evitar o edema cerebral agudo, que é muito raro em adultos. À medida que as náuseas e os vômitos desaparecem e o paciente se torna vígil, é possível começar a repor as perdas por via oral.

**Figura 4.2** - Reposição volêmica na cetoacidose diabética



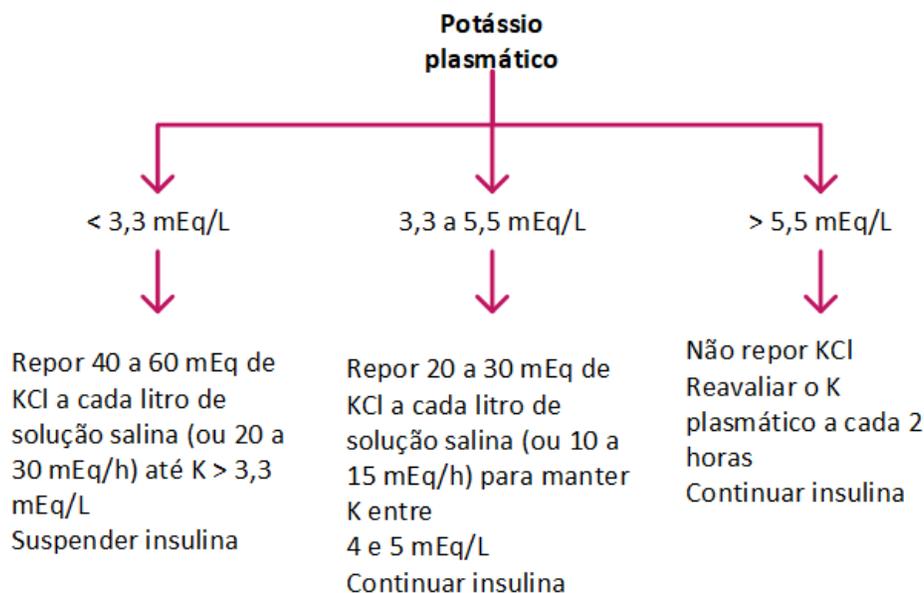
**Fonte:** elaborado pelos autores.

#### 4.2.8.2 Reposição de potássio

Em pacientes com diurese adequada, a solução salina infundida deve conter de 20 a 30 mEq/L (ou 10 a 15 mEq/h) de KCl se a potassemia é de 3,3 a 5,5 mEq/L; ou 40 a 60 mEq/L se potassemia < 3,3 mEq/L. Se a potassemia for muito baixa (< 3,3 mEq/L), não se deve iniciar ou se deve suspender temporariamente a administração de insulina (para não piorar a hipocalcemia que pode levar a arritmias graves e fraqueza da musculatura respiratória) e repor KCl (intravenoso) até que o potássio plasmático esteja acima de 3,3 mEq/L, e só então reiniciar a infusão de insulina.

A Figura 4.3 apresenta um resumo das recomendações para reposição de potássio durante o tratamento agudo da CAD.

**Figura 4.3** - Reposição de potássio na cetoacidose diabética



**Fonte:** elaborado pelos autores.

### 4.2.8.3 Insulinoterapia

No tratamento emergencial, devem-se utilizar apenas insulinas de ação rápida, como a regular, ou eventualmente os análogos lispro, asparte ou glulisina (reservadas aos casos de CAD leve a moderada, não complicada, já que sua eficácia nos casos mais graves ainda não foi comprovada).

Nos casos de CAD moderada a grave, ou nos casos leves com depleção de volume, a insulina regular deve ser administrada na forma de infusão contínua intravenosa. A insulinoterapia é realizada concomitantemente com a hidratação intravenosa, exceto quando o paciente apresenta hipocalemia ( $K < 3,3$  mEq/L), ocasião em que está contraindicada a insulina pelo risco de agravar esse distúrbio hidroeletrolítico (lembrar que a insulina provoca deslocamento do potássio do meio extracelular para o intracelular). Nessa situação, devem-se iniciar hidratação e reposição de potássio, reiniciando o uso da insulina apenas quando a potassemia estiver acima de níveis seguros ( $K > 3,3$  mEq/L). A insulinoterapia subcutânea ou intramuscular, usando insulina regular ou os análogos de ação ultrarrápida, pode ser uma boa opção a pacientes com CAD leve sem depleção importante (já que a depleção altera a absorção de insulina por via subcutânea).

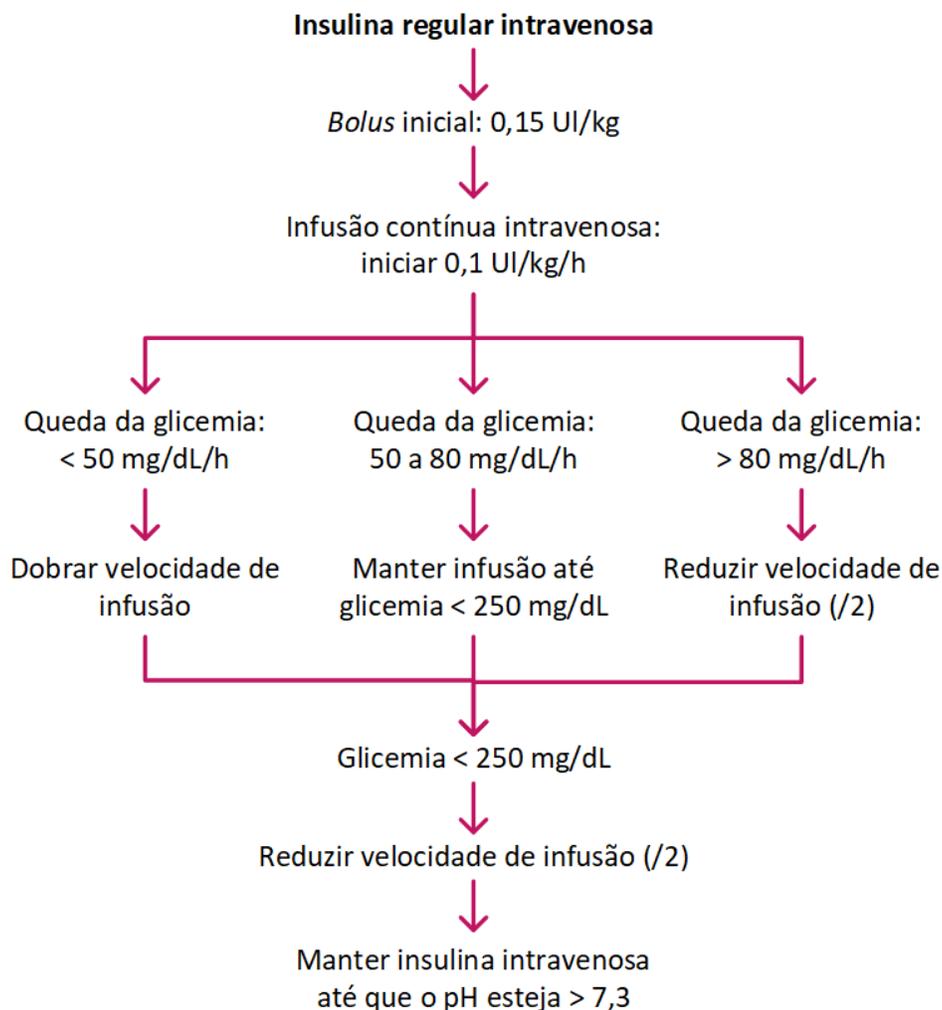
A ADA propõe 2 esquemas de insulinoterapia para o tratamento da CAD em adultos:

- 1. Infusão contínua de insulina regular intravenosa:** inicia-se com bolus de 0,1 UI/kg, seguido da infusão de 0,1 UI/kg/h ou 0,14 UI/Kg/h sem bolus. Essa dose contínua pode ser ajustada conforme a queda observada na glicemia venosa – alvo de queda de 50 a 70 mg/dL/h;
- 2. Uso de insulina regular intramuscular ou subcutânea a cada hora:** inicia-se com bolus de 0,4 UI/kg, metade por via intravenosa e metade por via intramuscular ou subcutânea. Depois, mantém-se a dose de 0,1 UI/kg/h IM ou SC,

observando-se a taxa de queda da glicemia, que deve ser mantida entre 50 e 70 mg/dL/h, ajustando a dose de insulina administrada, se preciso.

Em crianças com CAD leve ou moderada e sem depleção importante, outro esquema muito utilizado é a administração de análogos de insulina ultrarrápidos (lispro, asparte ou glulisina), por via subcutânea, a cada 2 horas (dose habitual: 0,15 UI/kg a cada 2 horas). Se for usado o esquema de infusão contínua de insulina regular intramuscular em crianças, não se deve administrar o bolus inicial de 0,15 UI/kg e utilizar a dose de 0,05 UI/kg/h.

**Figura 4.4** - Insulinoterapia intravenosa na cetoacidose diabética



**Fonte:** elaborado pelos autores.

#### 4.2.8.4 Bicarbonato

O uso de bicarbonato de sódio para a correção da acidose na CAD é controverso. Uma meta-análise sobre o tema indica não ter havido benefícios com essa conduta a pacientes com pH inicial entre 6,9 e 7,14.

Não há evidências de que o bicarbonato altere o prognóstico. O uso da insulina promove bloqueio da lipólise e da cetogênese e, com a hidratação, resolve a CAD na maioria dos

casos, sem requerer o uso adicional de bicarbonato, principalmente em crianças. Além disso, este não está isento de complicações, podendo causar hipocalcemia, piora paradoxal da acidose no sistema nervoso central e hipóxia tecidual por desvio da curva de dissociação de hemoglobina. Alguns estudos mostram que o tempo de internação hospitalar é maior entre aqueles tratados com bicarbonato por via intravenosa.

No entanto, o bicarbonato pode ser uma medida prudente a pacientes com risco de complicações imediatas pela acidose grave, como depressão miocárdica e choque, ou com hipercalemia. Por esse motivo, a SBD e a ADA recomendam repor o bicarbonato em casos graves, em adultos, apenas com pH arterial  $< 6,9$ : a ADA recomenda a dose de 100 mEq, em 2 horas; já a SBD sugere a dose de 50 a 100 mmol, diluídos em 400 mL de solução isotônica, a fim de reduzir o risco potencial de hipocontratilidade cardíaca e arritmias.

#### 4.2.8.5 Outros eletrólitos

A despeito da deficiência do fósforo corpóreo na CAD, o fósforo plasmático geralmente é normal, sem evidências de que a reposição rotineira desse eletrólito traga benefícios. A maioria dos autores recomenda a reposição apenas quando os níveis iniciais de fósforo são inferiores a 1 mEq/L, ou na presença de insuficiência cardíaca, arritmias, anemia hemolítica ou depressão respiratória. A ADA recomenda que parte dessa reposição seja feita na forma de fosfato monopotássico, para repor concomitantemente os déficits de fósforo e potássio. A reposição do fósforo pode ser feita com a adição de 20 a 30 mEq/L de fosfato potássico às soluções de hidratação.

O cálcio e o magnésio séricos podem estar reduzidos na CAD, mas não existem evidências de que sua reposição rotineira gere algum benefício, portanto raramente são utilizados. Entretanto, se a magesemia for inferior a 1,8 mEq/L ou se houver tetania, o sulfato de magnésio deverá ser administrado.

#### 4.2.8.6 Critérios de resolução

A insulinoterapia intensiva, a hidratação e a reposição de potássio devem ser mantidas até o paciente atingir pelo 2 das 3 metas de tratamento: pH > 7,3, bicarbonato  $\geq$  15 mEq/L e glicemia < 12 mEq/L. A cetose (cetonúria) não é usada como parâmetro de melhora da CAD. Durante o tratamento da CAD e a reversão da acidose, o beta-hidroxibutírico, presente em maior quantidade, é convertido em ácido acetoacético, levando o médico inexperiente a interpretar que a cetose piorou, enquanto os demais parâmetros melhoraram.

A cetonemia leva mais tempo para se resolver do que a hiperglicemia.

#### 4.2.8.7 Cuidados pós-resolução

Uma vez resolvido o episódio agudo de CAD, deve-se liberar a ingestão de alimentos por via oral e iniciar a insulinoterapia subcutânea (tratamento de manutenção do DM). Um cuidado importante no momento de interromper a infusão intravenosa de insulina é esperar de 1 a 2 horas após a administração da insulina subcutânea antes de desligar a bomba de infusão de insulina intravenosa.

Essa sobreposição é importante para que o paciente não fique um período sem ação insulínica alguma, visto que a insulina

regular administrada por via intravenosa tem duração de ação extremamente curta (3 a 5 minutos) e as insulinas basais levam cerca de 2 horas após a aplicação subcutânea para começarem a exercer a sua ação biológica.

Nos pacientes que utilizavam insulina previamente ao episódio de cetoacidose, geralmente é reintroduzida a dose anterior. Entretanto, nos pacientes que ainda não faziam uso de insulina (por exemplo: primodescompensação diabética), pode-se calcular a dose diária total para manutenção com base no peso corpóreo (em média, 0,3 a 0,6 UI/kg/d) ou na quantidade de insulina rápida utilizada nas últimas 24 horas (usando-se 50 a 100% dessa dose).

Se possível, deve-se iniciar o tratamento de manutenção já com um esquema basal-*bolus*, utilizando-se 50% da dose diária total de insulina na forma de insulina basal (NPH, glargina ou detemir) e os restantes 50%, na forma de insulina rápida, divididos entre as 3 refeições principais.

Nos dias seguintes, o paciente deverá receber monitorização dos níveis de glicemia capilar (7 medidas diárias: antes e 2 horas depois das 3 principais refeições e na hora de dormir) e suplementação com *bolus* adicionais de insulina rápida se necessário. Os ajustes das doses de manutenção devem ser feitos diariamente, até obter o controle glicêmico adequado.

### 4.2.9 Complicações

A hipoglicemia é a complicação mais comum do tratamento da CAD. Portanto, há necessidade de verificação da glicemia capilar de hora em hora até a correção do quadro, já que muitos pacientes que desenvolvem hipoglicemia durante o tratamento não apresentam as manifestações adrenérgicas

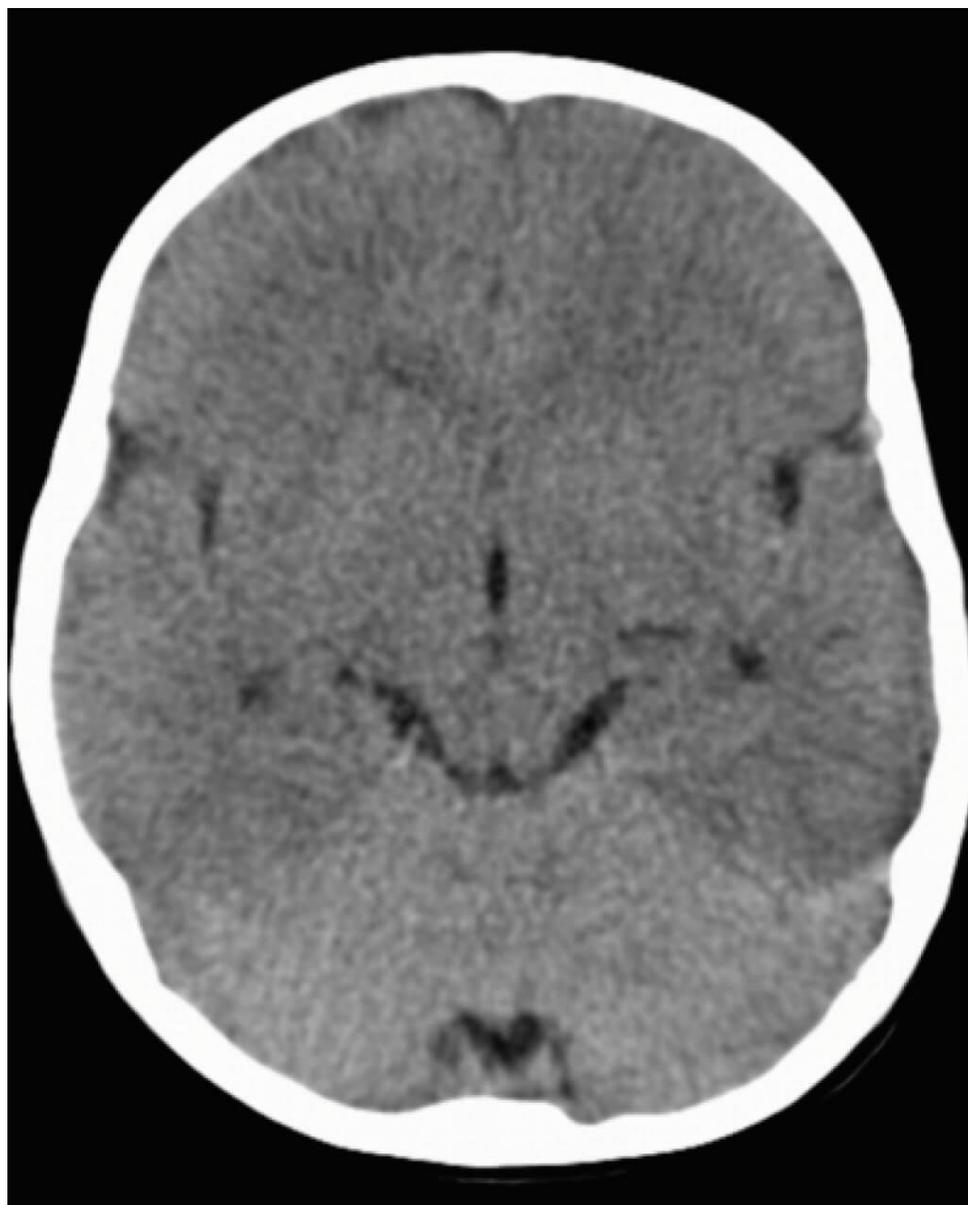
típicas, como sudorese, nervosismo, fadiga, fome e taquicardia. A infusão de glicose intravenosa deve começar assim que a glicemia ficar abaixo de 250 mg/dL. Hipocalemia e suas complicações (arritmias cardíacas) também podem aparecer após a instituição do tratamento com insulina. Acidose hiperclorêmica pode acontecer por infusão excessiva de cloro na solução fisiológica e geralmente tem resolução espontânea em alguns dias.

O edema cerebral é a complicação mais grave, com alta mortalidade (20 a 40%). É mais comum em crianças e rara em adultos. Os fatores de risco para o desenvolvimento de edema cerebral são a hidratação muito abundante e a correção muito rápida da glicemia e osmolaridade plasmática. A razão fisiopatológica para essa complicação é pouco conhecida: parece decorrer da movimentação osmótica de água para o sistema nervoso central quando a osmolalidade sérica cai muito rapidamente no tratamento da cetoacidose. Deve-se suspeitar de edema cerebral quando o paciente em tratamento para cetoacidose começa a apresentar cefaleia, vômitos, alterações do comportamento, rebaixamento do nível de consciência, convulsões, papiledema, bradicardia, elevação da pressão arterial, parada cardíaca ou déficits motores. A morte deve-se à herniação do tronco cerebral. A confirmação é feita por tomografia de crânio (Figura 4.5). O tratamento deve ser feito imediatamente com manitol intravenoso e ventilação mecânica, mas mesmo com tratamento adequado a mortalidade é alta.

Para prevenção do edema cerebral, deve-se restringir a hidratação a 50 mL/kg nas primeiras 4 horas, limitar a queda da osmolaridade a, no máximo, 3 mOsm/L/h (manter a queda de glicemia em 50 a 80 mg/dLh) e manter a glicemia em 250 a

300 mg/dL (com a infusão de glicose a 5 ou 10% quando a glicemia atinge 250 mg/dL) até a resolução da CAD.

**Figura 4.5** - Tomografia de crânio de edema cerebral, mostrando a compressão dos ventrículos, o apagamento dos sulcos no córtex e a falta de diferenciação entre a substância branca e a cinzenta



**Fonte:** Neurological damage in heat stroke in a child: CT, MRI and SPECT appearances, 2004.

O desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório do adulto pode ocorrer, principalmente, com a utilização de soluções coloides para a recuperação da pressão arterial. Caracteriza-se por dispneia súbita, infiltrado pulmonar difuso à radiografia torácica e hipoxemia e é tratada com ventilação mecânica. O tromboembolismo pulmonar é complicação relativamente frequente, consequência da desidratação e do aumento da viscosidade e coagulabilidade sanguíneas que ocorrem na CAD, levando a um risco aumentado para fenômenos trombóticos venosos e arteriais.

Distensão gástrica aguda é possível e representa complicação de neuropatia autonômica. É o extremo da gastroparesia diabética, com indicação para internação em UTI.

A mucormicose é uma infecção fúngica profunda que atinge principalmente a cavidade nasal, os seios da face e os ouvidos. Cursa com dor facial, descarga nasal sanguinolenta, visão turva e edema de órbita. Ocorre quase exclusivamente entre aqueles com cetoacidose ou imunodeprimidos.

A alcalose metabólica paradoxal pode ocorrer durante o tratamento, assim como a sobrecarga de volume, principalmente entre os cardiopatas. A terapêutica adequada pode prevenir a maioria dessas complicações.

#### **4.2.10 Prognóstico**

A mortalidade associada à CAD é de cerca de 5 a 9% (< 5% em centros de excelência). O prognóstico é pior entre idosos, gestantes, pacientes com múltiplas comorbidades e quando coma ou hipotensão estão presentes. A CAD é a principal causa de morte entre pessoas com diabetes e menos de 20 anos.

## 4.3 ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLICÊMICO

O EHH é outra complicação metabólica aguda grave do DM. Enquanto a cetoacidose costuma ocorrer principalmente em pessoas com diabetes tipo 1 e jovens, o EHH é uma doença típica de idosos com DM2. A maioria dos que o desenvolvem tem múltiplas comorbidades (sequela de AVC, insuficiência renal etc.), razão pela qual a mortalidade associada a essa complicação é bastante alta (15 a 30% ou mais).

Enquanto a CAD pode acometer tanto pacientes com DM1 quanto com DM2 – basta faltar insulina –, o estado hiperosmolar é uma complicação exclusiva do DM2, já que decorre da extrema hiperglicemia, em um cenário que há um mínimo de insulina ativa.

### 4.3.1 Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da CAD seja mais bem compreendida do que a do EHH, o mecanismo básico para o EHH é a hiperglicemia extrema ao longo de dias, em um cenário de óbvia falta de insulina, mas com ação residual deste hormônio. No EHH, a deficiência de insulina é parcial (moderada) e a concentração plasmática, suficiente para bloquear a lipólise excessiva e a síntese hepática de corpos cetônicos, mas não para manter a glicemia normal. A produção hepática e renal elevada de glicose e a sua captação reduzida pelos tecidos determinam hiperglicemia, glicosúria, diurese osmótica e conseqüentemente depleção de volume, hiperosmolaridade e distúrbios hidroeletrólíticos por perda urinária de eletrólitos. Assim, não há cetose nem acidose no EHH, mas o grau de desidratação e hiperosmolaridade é mais

intenso do que na CAD. De fato, o déficit de líquido costuma ser de 4 a 6 L na CAD, comparado a 8 a 10 L no EHH – efeito glicosúrico. A depleção intensa e a hiperosmolaridade acarretam insuficiência renal aguda e rebaixamento de consciência (torpor/coma) em uma grande parcela de pacientes com EHH.

---

**Assim, não há cetose nem acidose no EHH, mas o grau de desidratação e hiperosmolaridade é mais intenso do que na CAD.**

---

A fisiopatologia do estado hiperosmolar hiperglicêmico envolve:

- 1. Fator precipitante:** evolução arrastada (dias/semanas), associada costumeiramente a condições que dificultam a mobilização e a hidratação (acamados, idosos demenciados, residentes em casa de repouso, pacientes com sequelas neurológicas), levando a depleção de volume grave (hipotensão, choque, oligúria), distúrbios hidroeletrólíticos (arritmias cardíacas) e hiperosmolaridade (sonolência, torpor, coma) com frequência maior do que na CAD;
- 2. Deficiência moderada de insulina, hiperglicemia, depleção de volume, distúrbios hidroeletrólíticos:** falta de ação da insulina → aumento da glicogenólise e gliconeogênese hepática e renal; redução da captação de glicose pelos tecidos sensíveis a insulina (músculos, tecido adiposo, fígado) → aumento da concentração plasmática de glicose → perda urinária de glicose, quando a glicemia ultrapassa o limiar de recaptção renal de glicose (180 a 200 mg/dL) → diurese osmótica → perda intensa de água e eletrólitos → distúrbios hidroeletrólíticos (hiperosmolaridade, hipocalcemia, hipotensão, choque);

**3. Ausência de cetose e acidose metabólica:** insulina restante é capaz de inibir lipólise e a síntese de corpos cetônicos.

### **4.3.2 Fatores desencadeantes**

Assim como na CAD, os episódios de EHH costumam ser precipitados por fatores desencadeantes. O principal fator é a presença de infecção (30 a 60% dos casos). Outros fatores importantes incluem as doenças ateroscleróticas, como o IAM e o AVC, muitas vezes tão graves quanto o próprio EHH, e o uso de drogas hiperglicemiantes, como os glicocorticoides.

### **4.3.3 Manifestações clínicas**

O EHH ocorre em pacientes com DM em faixas etárias mais avançadas, geralmente com alteração do nível de consciência (sequela de AVC, demência) ou restrição da mobilidade (acamados), que não conseguem ingerir líquidos suficientes para repor as perdas hídricas intensas relacionadas à diurese osmótica. Dessa forma, evoluem com desidratação, hiperosmolaridade e alterações hidroeletrolíticas graves, que se instalam, em geral, ao longo de dias ou semanas (início subagudo/insidioso), com sintomas iniciais relacionados à descompensação glicêmica (polidipsia, polifagia e poliúria), posteriormente evoluindo para piora do estado geral e redução do nível de consciência.

Geralmente, esses indivíduos têm história de poliúria intensa, chegando ao pronto-socorro extremamente desidratados e, algumas vezes, em colapso cardiovascular. Não apresentam, entretanto, sinais de acidose, como a respiração de Kussmaul e o hálito cetônico. O quadro neurológico secundário à hiperosmolaridade pode variar de confusão a coma profundo,

podendo aparecer convulsões e sinais neurológicos focais, além dos sinais e sintomas relacionados à causa precipitante.

#### 4.3.4 Avaliação laboratorial

A avaliação inicial do paciente com suspeita de EHH é semelhante à realizada na CAD. Deve ser dada atenção especial à detecção de distúrbios eletrolíticos (hipernatremia, hipocalemia), hiperosmolaridade e insuficiência renal aguda.

A hiperosmolaridade ( $> 320$  mOsm/L) é um achado fundamental para o diagnóstico e deve ser documentada pela medida direta da osmolaridade plasmática ou pelo cálculo da osmolaridade efetiva, usando a mesma fórmula utilizada na CAD.

$$\text{Osmolaridade efetiva} = (2 \times \text{Na}^+) + (\text{glicose}/18)$$

Pode haver anormalidades do sódio ou do potássio plasmáticos. A perda de potássio corpóreo total costuma ser maior no EHH do que na CAD, tendo em vista a maior perda urinária, mas o valor do potássio plasmático pode ser falsamente elevado, tendo em vista a deficiência de insulina e a hipertonicidade. Da mesma forma que na CAD, o tratamento do EHH com hidratação e insulina intravenosa pode determinar queda da potassemia, razão pela qual a reposição de potássio deve ser feita rotineiramente em todos os pacientes com potassemia normal ou baixa.

Insuficiência renal aguda é extremamente comum no EHH. Alguns casos de EHH com depleção e hiperosmolaridade intensa podem evoluir para rabdomiólise, contribuindo para a piora da função renal.

Eletrocardiograma deve ser realizado no EHH para detecção de isquemia coronariana ou arritmia secundária aos distúrbios eletrolíticos.

### 4.3.5 Critérios diagnósticos

Os critérios laboratoriais para diagnóstico do EHH, de acordo com a SBD (2014), são:

1. **Hiperglicemia:** glicemia > 600 mg/dL;
2. **Hiperosmolaridade:** osmolaridade efetiva > 320 mEq/L;
3. **Ausência de acidose:** pH arterial > 7,3 e bicarbonato sérico  $\geq$  15 mEq/L;
4. **Cetose:** cetonúria ou cetonemia ausentes ou fracamente positivas.

### 4.3.6 Diagnóstico diferencial

**Quadro 4.4** - Diagnóstico diferencial da cetoacidose diabética e do estado hiperosmolar hiperglicêmico com outras causas de acidose metabólica e coma

	CAD	EHH	Coma hipoglicêmico	Inanição, jejum prolongado ou dieta cetogênica	Acidose láctica	Acidose urêmica	Cetose alcoólica	Intoxicação por salicilatos	Intoxicação por metanol ou etilenoglicol	Rabdo miólise
pH	↓	N	N	N	↓	↘	↓ ou ↑	↓	↓	↓ a ↓↓
Glicemia	↑	↑↑	↓↓	N	N	N	N ou ↓	N ou ↓	N	N
Glicosúria	+++	+++	N	N	N	N	N	N	N	N
Cetonemia	↑↑	N ou ↗	N ou ↗	N ou ↗	N	N	↗ a ↗↗	N	N	N
Ânion-gap	↑	N	N	N ou ↗	↑	↗	↑	↑	↑	↑↑
Osmolalidade	↑	>320	N	N	N	↓ ou ↑	N	N	↑↑	N ou ↗
Ácido úrico	↑	N	N	↗	N	N	N	N	N	--
Miscelânea	--	--	--	--	Lactato > 7 mmol/L	Ureia > 200 mg/dL	Níveis séricos de etanol (+)	Níveis séricos de salicilato (+)	Níveis séricos de metanol ou etilenoglicol (+)	Mioglobinúria, Hemoglobinúria

**Legenda:** N: normal ou negativo; ↑: aumento; ↓: diminuição; ↑↑: aumento significativo; ↓↓: diminuição significativa; ↘: diminuição discreta; ↗: aumento discreto; ↗↗: aumento moderado.

No diagnóstico diferencial, é importante lembrar que hiperosmolaridade grave também pode ser observada em

doenças além do EHH, principalmente em pessoas com desidratação intensa ou *diabetes insipidus*.

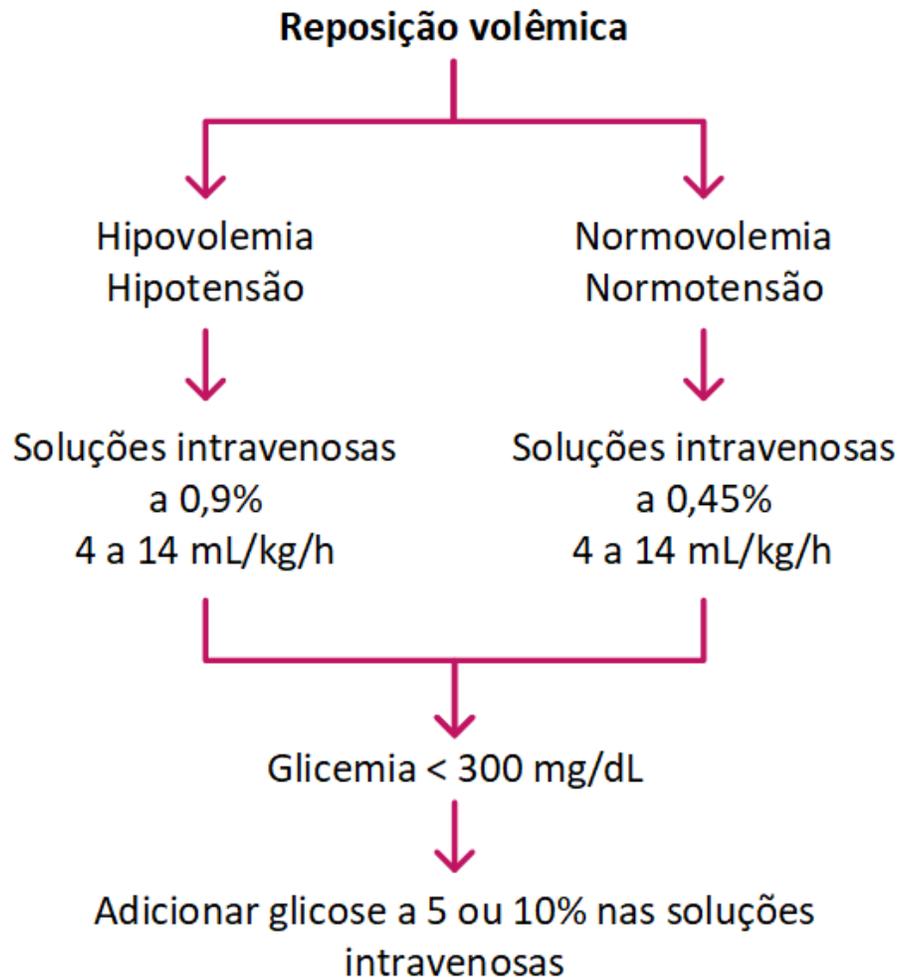
### 4.3.7 Tratamento

Todos os pacientes com EHH devem ser internados, preferencialmente em UTI, monitorizados, submetidos a pesquisa de fatores desencadeantes e tratados conforme as diretrizes. O tratamento do EHH, a exemplo da CAD, inclui os 3 pilares: hidratação intravenosa (abundante), reposição de potássio e insulino-terapia (no EHH, sempre intravenosa).

#### 4.3.7.1 Reposição volêmica

A hidratação dos pacientes com EHH segue esquema semelhante ao da hidratação realizada dos pacientes com CAD, mas precisa ser mais vigorosa, com a infusão de vários litros de solução fisiológica, rapidamente, para a recuperação da pressão arterial e do fluxo tecidual. Quando a glicemia baixar para  $< 300$  mg/dL, deve-se associar glicose ao soro (5 ou 10%), para prevenção de hipoglicemia (Figura 4.6).

**Figura 4.6** - Reposição volêmica no estado hiperosmolar hiperglicêmico



**Fonte:** elaborado pelos autores.

#### 4.3.7.2 Reposição de potássio

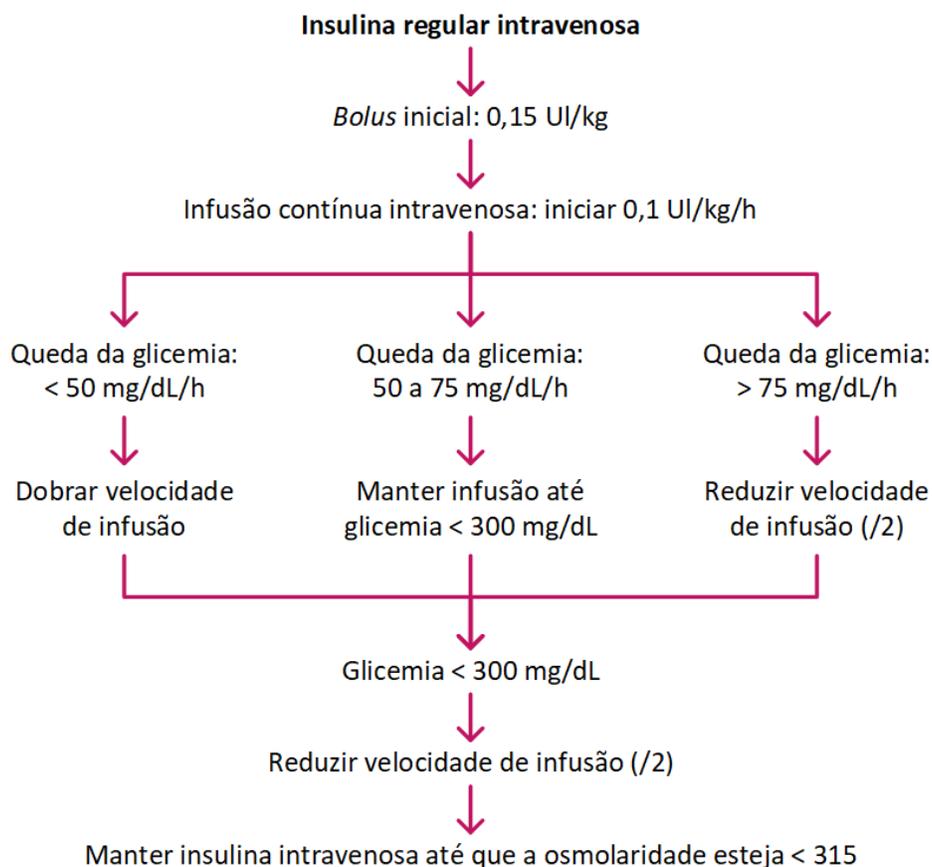
A reposição de potássio deve ser realizada no EHH exatamente da mesma forma que na CAD.

#### 4.3.7.3 Insulinoterapia

No tratamento emergencial do EHH, também se utilizam apenas insulinas de ação rápida, como a regular, ou os análogos de ação ultrarrápida lispro, asparte e glulisina. A

diferença do EHH é que o tratamento com insulina é realizado sempre por via intravenosa, tendo em vista a depleção grave, que prejudica a absorção da insulina administrada por via subcutânea. As doses são as mesmas da CAD (bolus de 0,15 UI/kg IV, seguido de infusão contínua de 0,1 UI/kg/h). Quando o paciente atinge glicemia < 300 mg/dL, pode-se reduzir pela metade a taxa de infusão de insulina até a resolução do EHH (Figura 4.7).

**Figura 4.7** - Insulinoterapia no estado hiperosmolar hiperglicêmico



**Fonte:** elaborado pelos autores.

#### 4.3.7.4 Bicarbonato e outros eletrólitos

Não há necessidade de bicarbonato no EHH, uma vez que não há acidose metabólica. A reposição de outros eletrólitos (fósforo, cálcio, magnésio) deve ser feita em caso de deficiência grave desses minerais com repercussões clínicas severas, a critério do médico.

#### 4.3.7.5 Critérios de resolução

A insulinoterapia intensiva, a hidratação e a reposição de potássio devem ser mantidas, no EHH, até que o paciente atinja as seguintes metas de tratamento, definidas pela SBD:

1. Osmolaridade < 315mOsm/L;
2. Paciente em bom estado geral, alerta e hidratado.

#### 4.3.7.6 Cuidados pós-resolução

A transição do tratamento emergencial (insulina intravenosa) para o tratamento de manutenção (insulina subcutânea) deve ser feita da mesma forma que a recomendada para a CAD, tomando-se os mesmos cuidados.

### 4.3.8 Complicações

Hipocalcemia, distúrbios do sódio e hipoglicemia são mais comuns no EHH do que na CAD, por isso a monitorização laboratorial dessas complicações deve ser realizada de forma intensiva e cuidados tomados para prevenção, conforme os protocolos de tratamento apresentados.

Insuficiência renal aguda, pré-renal ou renal, por necrose tubular aguda e/ou rabdomiólise, é uma complicação frequente e contribui para piorar o prognóstico dos pacientes com EHH.

Eventos trombóticos (trombose de veias profundas, tromboembolismo pulmonar) são mais frequentes no EHH do que na CAD, tendo em vista a maior hiperosmolaridade observada no estado hiperosmolar, e é uma importante causa de mortalidade nessa população.

Mesmo com o tratamento adequado, a mortalidade do EHH permanece em torno de 15 a 30% e pode chegar a 50% segundo algumas casuísticas. O prognóstico é pior entre aqueles com múltiplas comorbidades e quando o fator precipitante do EHH, por si só, já representa uma doença grave, por exemplo IAM.

# **Após** hidratação, **qual é o próximo** passo terapêutico **na condução da** cetoacidose diabética?

O tratamento da CAD se baseia na hidratação e insulina intravenosa. Entretanto, é fundamental atenção aos eletrólitos, especialmente o potássio. A quantidade total de potássio corporal na CAD é baixa e a introdução de insulina pode levar a hipocalemia grave ao aumentar o pH (facilitando entrada de K para dentro das células) e por efeito próprio de facilitar a entrada de K para dentro das células. Assim, o tratamento da CAD após hidratação depende do nível sérico de K. Se o potássio estiver alto, deve-se introduzir insulina e monitorizar o potássio a cada 2h. Se o potássio estiver normal, deve-se introduzir potássio e insulina. Caso o potássio sérico esteja baixo, deve-se iniciar reposição de KCl e a insulina deve ser iniciada apenas após o K sérico atingir valor normal.

# **COMPLICAÇÕES CRÔNICAS DO *DIABETES* *MELLITUS***

Leandro Arthur Diehl

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

**5**

Quando **devemos** usar **IECA** ou **estatina** para **prevenção** das **complicações crônicas** do **diabetes?**

## 5.1 INTRODUÇÃO

A hiperglicemia crônica associa-se a um expressivo aumento do risco de complicações crônicas microvasculares, que incluem a retinopatia, a neuropatia e a doença renal do diabetes (antiga nefropatia diabética). Esse risco parece começar a aumentar com níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) a partir de 6,5 ou 7% e quanto mais elevados são a HbA1c e a glicemia média do paciente.

São mecanismos fisiopatológicos das complicações microvasculares relacionadas ao *diabetes mellitus*:

- 1. Aumento do metabolismo de glicose pela via dos polióis:** em níveis glicêmicos elevados, ocorre aumento da conversão de glicose em sorbitol intracelular, o que consome NADPH e diminui a defesa celular contra espécies reativas de oxigênio;

**2. Formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs):** o acúmulo de glicose nos tecidos leva à produção de AGEs intracelulares, que alteram a função de diversas proteínas (enzimas, componentes estruturais) e aumentam o estresse oxidativo;

**3. Ativação da proteinoquinase C (PKC):** a hiperglicemia acarreta acúmulo de diacilglicerol (DAG) no interior das células do endotélio. O DAG age como um ativador da via da PKC, que provoca disfunção endotelial por redução da produção de óxido nítrico e estímulo à endotelina;

**4. Síntese aumentada de hexosaminas:** na presença de altos níveis de glicose, uma parte da frutose-6-fosfato intracelular é desviada da via glicolítica e convertida pela glicosamina em glicosamina-6-fosfato e, depois, em UDP-N-acetilglicosamina, uma molécula que estimula a síntese de PAI-1, regula a expressão de alguns genes e se liga covalentemente a algumas proteínas, alterando a sua função;

**5. Aumento do estresse oxidativo:** a hiperglicemia sustentada leva ao consumo de moléculas protetoras contra a formação de espécies reativas de oxigênio, o que leva ao aumento do estresse oxidativo e ao dano celular pela modificação de macromoléculas (peroxidação de lipídios, desnaturação de proteínas etc.);

**6. Autoimunidade:** no *Diabetes Mellitus* (DM) tipo 1, o fenômeno autoimune parece contribuir, ao menos em parte, para desencadear complicações crônicas como a neuropatia, pois cerca de 5% dos portadores de DM1 já apresentam sinais de comprometimento neuropático no momento do diagnóstico.

O DM também aumenta significativamente (2 a 4 vezes) o risco de doenças ateroscleróticas, consideradas complicações macrovasculares do diabetes (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência arterial periférica, aterosclerose das artérias renais etc.). Entretanto, a hiperglicemia não é o único fator responsável pela doença macrovascular, visto que outros fatores de risco comumente presentes diante do diabetes (hipertensão arterial,

dislipidemia, obesidade, resistência à insulina) parecem contribuir com a glicemia elevada para aumentar o risco de aterosclerose nessa população.

## 5.2 RETINOPATIA DIABÉTICA

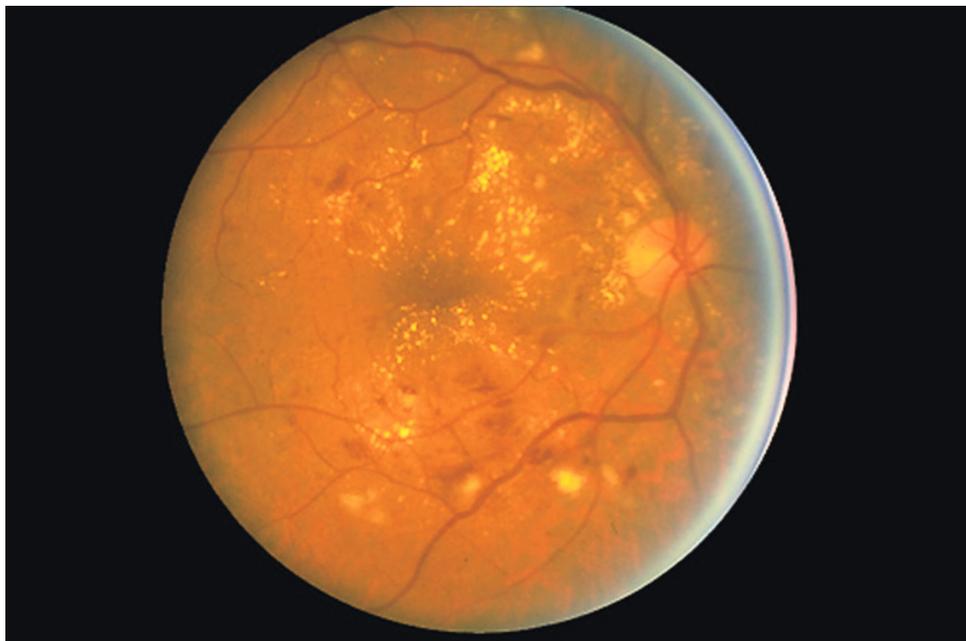
A retinopatia diabética é a complicação ocular mais grave do diabetes e representa a maior causa de cegueira adquirida em pessoas de 20 a 74 anos, responsável por cerca de 12% dos casos de amaurose em indivíduos entre 16 e 64 anos. As pessoas com DM apresentam risco de cegueira 25 vezes maior do que os que não tem diabetes.

A retinopatia é extremamente comum. Quando se realiza exame de Fundo de Olho (FO) em pacientes com mais de 20 anos de duração do DM, alterações sugestivas são encontradas em mais de 90% dos indivíduos com DM1 e em mais de 60% daqueles com DM2. Já a retinopatia proliferativa, forma mais grave, ocorre em cerca de 50% dos pacientes com DM1 e em 10% dos indivíduos com DM2 com mais de 15 anos de doença, com risco de evolução para cegueira em 5 anos de 50% sem tratamento. Nos pacientes com DM2, que podem cursar com vários anos de hiperglicemia assintomática antes do diagnóstico do diabetes, já se pode detectar algum grau de retinopatia em 23 a 38% daqueles com menos de 2 anos de diagnóstico.

As lesões mais precoces são representadas pelos microaneurismas retinianos, causados pela perda dos pericitos capilares. Os exsudatos duros também são lesões iniciais provocadas pelo extravasamento de lipídios pela alteração da permeabilidade tecidual. As lesões endoteliais progridem até formar áreas não perfundidas ou isquêmicas, que podem se manifestar na forma de edema ou de exsudatos

algodonosos (manchas algodonosas). O achado de microaneurismas, edema ou exsudatos define a retinopatia não proliferativa (Figura 5.1).

**Figura 5.1** - Fundoscopia com retinopatia pré-proliferativa: notam-se os exsudatos (manchas amareladas), duros (bem delimitados) e algodonosos ou moles (limites imprecisos)



Em uma fase mais avançada, a isquemia de retina provoca neoformação vascular, mediada por sinalizadores como o beta-TGF, VEGF, IGF-1 e outros. Os vasos neoformados acabam recobrando áreas mais ou menos extensas da retina, provocando perda visual. Além disso, podem cursar com hemorragias intrarretinianas ou no humor vítreo, com o risco de cegueira súbita. A presença de neovascularização e/ou de hemorragia vítrea define a retinopatia proliferativa (Figura 5.2).

**Figura 5.2** - Fundoscopia com retinopatia proliferativa



**Nota:** Notam-se o crescimento de novos vasos desorganizados sobre o disco óptico e eventuais focos de hemorragia na retina

**Fonte:** Instituto Panamericano de Visão.

São vários os fatores que aumentam o risco de retinopatia diabética, incluindo duração do DM (em geral, a partir de 5 a 7 anos de diabetes), nível de controle glicêmico (risco mais alto quanto maior a HbA1c), hipertensão arterial (associada a retinopatia proliferativa), dislipidemia (associada aos exsudatos duros), doença renal/proteinúria, fatores genéticos (associados às formas graves de retinopatia), tabagismo, gestação e puberdade. Fatores genéticos podem ser importantes para determinar o risco de formas mais graves (proliferativa), já que nem todos aqueles com retinopatia leve evoluem para formas mais graves da doença.

Os pacientes com retinopatia diabética, em geral, evoluem assintomáticos até a perda da visão, que pode ser abrupta, no

caso de uma hemorragia, o que dificulta a detecção da retinopatia. Por isso, é importante fazer o rastreamento de todos os que têm diabetes, mesmo assintomáticos, com exames de FO periódicos, a fim de detectar precocemente as alterações e instituir medidas eficazes para prevenir a progressão da perda visual.

Outro tipo de lesão ocular é o edema macular, que pode apresentar, como manifestação inicial, a perda de visão central. Ao contrário da retinopatia proliferativa, em que a perda visual é geralmente grave e permanente, o edema macular pode causar perda visual moderada e reversível. Sua presença também deve constar da classificação de risco do paciente (se presente ou ausente), independentemente do grau de retinopatia.

A retinopatia pode ser classificada em diversos graus de gravidade, conforme a classificação da American Academy of Ophthalmology:

**1. Retinopatia não proliferativa:**

**a) Leve:** apenas microaneurismas;

**b) Moderada:** graus intermediários entre a leve e a grave;

**c) Grave:** presença de 1 dos seguintes achados – mais de 20 micro-hemorragias retinianas em cada 1 dos 4 quadrantes; dilatação venosa (“ensalsichamento”) em, pelo menos, 2 quadrantes; anormalidades microvasculares intrarretinianas em pelo menos 1 quadrante.

**2. Retinopatia proliferativa:** neovascularização retiniana e/ou hemorragia vítrea ou pré-retiniana;

**3. Edema macular:** ausente ou presente (leve, moderado ou grave).

Embora a fundoscopia direta seja o exame mais simples, econômico e disponível, há muita diferença na sua eficácia, dependendo da experiência do profissional. O exame mais

sensível para detecção parece ser a fotografia da retina (fotorretinografia), de múltiplos campos, preferencialmente com a pupila dilatada. As recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes para rastreamento da retinopatia diabética são:

- 1.** A fotografia de FO é um bom método para o diagnóstico da retinopatia;
- 2.** Oftalmoscopia indireta e biomicroscopia da retina, realizadas por pessoas treinadas, são alternativas aceitáveis para rastreamento;
- 3.** O exame deve ser realizado com pupilas dilatadas, usando tropicamida;
- 4.** Deve-se começar o rastreamento nos pacientes com DM2, desde o diagnóstico do DM; naqueles com DM1, após a puberdade ou com mais de 5 anos de DM;
- 5.** Pacientes com exame normal ou retinopatia não proliferativa leve devem repetir o exame anualmente – a American Diabetes Association coloca que pode ser a cada 2 anos;
- 6.** Pacientes com retinopatia não proliferativa moderada ou grave devem ser reavaliados com maior frequência;
- 7.** Gestantes com diabetes devem ser examinadas a cada 3 meses;
- 8.** Pacientes com retinopatia não proliferativa grave, retinopatia proliferativa ou edema macular devem ser encaminhados ao oftalmologista para possível intervenção terapêutica (fotocoagulação a laser);
- 9.** Pacientes com queixa de perda de visão devem ser encaminhados com urgência ao oftalmologista;
- 10.** Em pessoas com diabetes que engravidam, a fundoscopia deve ser realizada trimestralmente, já que há grande risco de piora da retinopatia durante a gestação (77% de progressão).

Quanto ao tratamento, todos os indivíduos com retinopatia devem receber intervenção agressiva para controle rigoroso da glicemia, da pressão arterial e dos níveis lipídicos. A cessação do tabagismo também é benéfica. Pacientes com

retinopatia não proliferativa muito grave, retinopatia proliferativa ou edema macular focal podem beneficiar-se da fotocoagulação da retina com laser de argônio, a fim de prevenir a neoformação vascular e a progressão para cegueira.

Estudos mostram que a fotocoagulação reduz em cerca de 90% o risco de cegueira em indivíduos com retinopatia leve e em 50% nos pacientes com formas graves. A vitrectomia pode estar indicada a pacientes com descolamento tracional da retina ou hemorragia vítrea grave. Já a farmacomodulação com antiangiogênico pode ser usada na presença de neovascularização de íris, edema macular, hemorragia vítrea e retinopatia diabética proliferativa, ambas quando não há descolamento tracional da retina.

### **5.2.1 Catarata**

Pode ocorrer prematuramente entre quem tem DM pela glicosilação não enzimática de proteínas do cristalino, correlacionada com a duração da doença e a intensidade da hiperglicemia crônica. Em um estudo realizado nos Estados Unidos, pacientes com diabetes de 30 a 54 anos tiveram catarata com frequência 5 vezes maior (59%) em comparação a quem não tem diabetes, da mesma idade (12%).

### **5.2.2 Glaucoma**

Acontece em 6% das pessoas com diabetes; após cirurgia de catarata, pode haver neovascularização da íris, em que é possível predispor ao glaucoma de ângulo fechado.

## **5.3 DOENÇA RENAL DO DIABETES**

A doença renal do diabetes, anteriormente conhecida como nefropatia diabética, é a maior causa de insuficiência renal em estágio terminal nos países desenvolvidos e responde por 40 a 44% dos casos que iniciam programa dialítico nos Estados Unidos. Além disso, a mortalidade de pessoas com diabetes que ingressam em diálise é maior do que a de não tem diabetes (sobrevida média de 26 meses, ou cerca de 50% de sobrevivência em 2 anos).

Além de se associar à perda de função renal, a presença de albuminúria aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares, principal causa de morte na população geral e, em especial, em quem tem DM. O aumento da Excreção Urinária de Albumina (EUA) é importante fator de risco para eventos coronarianos e para o desenvolvimento e a progressão da doença renal do diabetes. Entretanto, é importante salientar que tanto a albumina urinária quanto a TFG são preditores independentes de doença cardiovascular e de mortalidade no paciente com DM2. Segundo recomendações da American Diabetes Association (ADA), ambas devem ser avaliadas para rastreamento da doença renal no diabetes.

Cerca de 30 a 50% das pessoas com DM evoluem com doença renal mais avançada, com EUA > 300 mg/24 horas. Em média, a doença renal surge de 10 a 15 anos após o início da hiperglicemia. No DM2, como a hiperglicemia pode estar presente vários anos antes do diagnóstico do diabetes, estima-se que 14 a 24% já apresentem EUA aumentada no momento em que o diabetes é detectado. Entre os pacientes com EUA normal no diagnóstico do DM, cerca de 30 a 35% evoluem com EUA elevada (> 30 mg/24 horas) em um período de 10 anos. A doença renal do diabetes é a principal nefropatia crônica que leva à necessidade de diálise no Brasil.

### 5.3.1 Fisiopatologia

O principal mecanismo fisiopatológico da doença renal do diabetes é, provavelmente, a hiperfiltração glomerular; vários estudos demonstram que as anormalidades hemodinâmicas glomerulares são mais importantes que a hiperglicemia. Anormalidades funcionais do aparelho justaglomerular levam à vasoconstrição das arteríolas glomerulares. Em conjunto com a hipertensão arterial sistêmica e a hiperglicemia, que levam à diurese osmótica, ocorre um aumento inicial da pressão intraglomerular e da Taxa de Filtração Glomerular (TFG). A hiperfiltração glomerular decorrente desses fenômenos aumenta a permeabilidade dos glomérulos à passagem de macromoléculas, inclusive a albumina.

A albuminúria elevada contribui para potencializar a lesão tubulointersticial por mecanismos complexos. Portanto, a primeira anormalidade clinicamente detectável é o aumento da EUA, configurando a fase inicial da doença renal do diabetes (no passado, conhecida como “microalbuminúria”, “nefropatia incipiente”, “nefropatia inicial” ou “nefropatia pré-clínica”), com aumento leve a moderado da EUA (entre 30 e 300 mg/24 horas, ou entre 30 e 300 mg/g de creatinina). Nessa fase, a alteração renal ainda é reversível se o paciente for capaz de obter e manter controle rigoroso da pressão arterial e dos níveis lipídicos e glicêmicos.

Caso o paciente continue a manter níveis pressóricos elevados, o acúmulo de proteínas na matriz mesangial leva a esclerose focal e perda da função dos glomérulos afetados. Com isso, os glomérulos restantes serão expostos a um aumento ainda maior da sua taxa de filtração, com grande perda de proteínas, esclerose do mesângio e perda de função, configurando uma cascata que desencadeará aumento

progressivo da EUA (ultrapassando 300 mg/24 horas, ou 300 mg/g de creatinina). Essa já é uma fase mais avançada da doença renal, no passado conhecida como macroalbuminúria ou nefropatia clínica, quando, geralmente, já se consegue detectar proteínas presentes no exame simples de urina e o paciente começa a apresentar queda da TFG. O dano renal, nessa etapa, já é irreversível, e geralmente há progressão para síndrome nefrótica e/ou doença renal em estágio terminal, embora o processo possa ser retardado pelo controle rigoroso da pressão arterial, pela inibição do eixo renina-angiotensina-aldosterona e pela restrição da ingestão de proteínas.

Uma característica da insuficiência renal causada pelo diabetes é que o paciente continua a apresentar rins de volume normal (ou mesmo aumentado) e excreção urinária de proteínas aumentada, mesmo na presença de uma TFG extremamente reduzida. Em pessoas com diabetes tipo 2, a doença renal costuma ser mais heterogênea, visto que frequentemente apresentam outras comorbidades (hipertensão, dislipidemia, aterosclerose, obesidade, hiperuricemia) que contribuem para o prejuízo da função renal. Por isso, cerca de 25% das pessoas com diabetes tipo 2 que evoluem com queda significativa da TFG não apresentam aumento da EUA.

### **5.3.2 Terminologia**

Os termos microalbuminúria e macroalbuminúria, no passado muito utilizados para denominar as situações em que o paciente apresenta EUA entre 30 e 300 mg/24 horas, ou > 300 mg/24 horas, respectivamente, não devem ser mais utilizados. Atualmente, as nomenclaturas mais utilizadas para denominar essas situações são: EUA moderadamente

aumentada, para EUA entre 30 e 300 mg/24 horas, ou EUA gravemente aumentada, para EUA > 300 mg/24 horas, – ou, ainda, apenas EUA aumentada, englobando ambas as situações, conforme as recomendações mais atuais da SBD.

### 5.3.3 Diagnóstico e classificação

---

**O rastreamento é realizado pela medida da TFG e EUA, este último o marcador mais importante e mais precoce da doença renal do diabetes, além de ser um bom preditor de risco de progressão da doença renal.**

---

Em pacientes com DM1 e EUA moderadamente aumentada (30 a 300 mg/24 horas), estima-se que, após 10 anos, 30% regridam para EUA normal, 25 a 30% permaneçam com EUA moderadamente aumentada e 40 a 45% progridam para EUA gravemente aumentada (> 300 mg/24 horas, ou > 300 mg/g de creatinina). Daqueles que atingem essa etapa de EUA gravemente aumentada, 50% evoluem para doença renal em estágio terminal em 10 anos, e 75%, em 20 anos.

A EUA deve ser medida, preferencialmente, em amostra isolada de urina, tendo em vista sua praticidade, coleta mais simples, menor custo e boa acurácia, em comparação com a urina de 24 horas. Na amostra isolada deve-se dosar a albumina em associação à creatinina urinária (para a determinação da relação albumina/creatinina urinária) ou a albumina urinária isolada sem a creatinina, que tem boa acurácia em casos de EUA normal ou moderadamente aumentada.

Qualquer alteração da dosagem de EUA (antiga microalbuminúria) deve ser confirmada em, pelo menos, 2 de 3 amostras colhidas em um intervalo de 3 a 6 meses. A presença de 2 dosagens de EUA aumentadas, dentro desse intervalo, define o diagnóstico de doença renal do diabetes.

A SBD (2018) usa os valores apresentados no Quadro 5.1 para classificar os pacientes de acordo com os valores da EUA. Já as diretrizes da National Kidney Foundation para doença renal crônica (KDIGO, 2013) recomendam o uso da classificação apresentada no Quadro 5.2.

**Quadro 5.1** - Avaliação da excreção urinária de albumina

Excreção urinária de albumina	Coleta de 24 horas (mg/24 horas)	Amostra isolada de urina	
		Albumina (mg/L)	Albumina/creatinina (mg/g)
Normal	< 30	< 14	< 30
Aumentada	≥ 30	≥ 14	≥ 30

**Nota:** sempre confirmar o achado de EUA anormal em, pelo menos, 2 de 3 coletas em um período de 3 a 6 meses para reduzir o risco de falsos positivos.

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes, 2018.

**Quadro 5.2** - Avaliação da excreção urinária de albumina

Excreção urinária de albumina	Coleta de 24 horas (mg/24 horas)	Amostra isolada de urina (mg/g de creatinina)
Normal a pouco aumentada	< 30	< 30
Moderadamente aumentada	30 a 300	30 a 300
Severamente aumentada	> 300	> 300

**Fonte:** KDIGO, 2013 – diretriz de DRC de 2012.

Algumas situações comuns podem provocar valores elevados de EUA sem, necessariamente, indicar a presença de nefropatia (falsos positivos). Recomenda-se, dessa forma, excluir essas condições antes da coleta do exame de urina. As principais causas de falsos positivos são hiperglicemia grave, hipertensão arterial descontrolada, rim único, idade avançada, gestação, infecção urinária, febre, doença aguda, insuficiência cardíaca congestiva, exercício extenuante e glomerulonefrite difusa aguda. Embora seja sugerido que infecção urinária possa interferir nos valores de EUA, o conceito atual é que a existência de bacteriúria não interfere de maneira apreciável nas medidas de albuminúria, não sendo necessária, como rotina, a realização de urocultura concomitante à EUA.

Apesar de a EUA ser o melhor marcador, alguns pacientes, principalmente com DM2, evoluem com piora progressiva da função renal sem elevação significativa dos níveis de proteinúria, o que pode provocar alguns rastreamentos falsos negativos quando estes são realizados apenas com albuminúria. Por isso, as recomendações mais recentes da ADA e da SBD orientam que o rastreamento de nefropatia seja realizado não só com a dosagem da EUA, mas também com a estimativa da TFG utilizando a dosagem de creatinina sérica.

O cálculo da TFG deve ser feito, preferencialmente, por meio da equação MDRD ou da CKD-EPI, mais acuradas do que a fórmula de Cockcroft-Gault, que geralmente superestima a TFG em quem tem diabetes ou doença renal. As equações MDRD e CKD-EPI são um pouco mais complexas, mas podem ser usadas calculadoras on-line ou aplicativos para smartphone ou tablet.

### **1. Estimativa da taxa de filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft-Gault:**

<b>TFG =</b>	<b>(140 - idade) x peso x 0,85 (se mulher)</b>
	<b>Cr x 72</b>

**Legenda:** creatinina sérica em mg/dL (Cr).

## 2. Estimativa da taxa de filtração glomerular pela fórmula MDRD:

$$\text{TFG} = 186 \times (\text{Cr})^{-1,154} \times (\text{idade})^{-0,203} \times 0,742 \text{ (se mulher)} \times 1,212 \text{ (se negro)}$$

De acordo com o valor estimado de TFG, o paciente pode ser classificado em diferentes estágios de gravidade da doença renal crônica, conforme a classificação da National Kidney Foundation (Quadro 5.3).

**Quadro 5.3** - Classificação da doença renal crônica

<b>Estágios</b>	<b>TFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>
1	≥ 90, na presença de lesão renal
2	60 a 89
3A	45 a 59
3B	30 a 44
4	15 a 29
5 (terminal)	< 15 ou tratamento dialítico

**Fonte:** KDIGO, 2013 – diretriz de DRC de 2012.

O resumo das orientações da SBD para rastreamento da doença renal do diabetes é:

1. Avaliar a EUA e a TFG em todos os diabéticos, anualmente;

2. O método de escolha para avaliação da EUA é a dosagem da EUA ou “microalbuminúria” em amostra isolada de urina;
3. O método de escolha para avaliação da TFG é a dosagem de creatinina sérica, com cálculo da TFG usando a equação MDRD ou CKD-EPI;
4. Qualquer alteração nos exames de EUA deve ser confirmada em, pelo menos, 2 de 3 amostras colhidas no intervalo de 3 a 6 meses;
5. No DM2, o rastreamento deve ser feito a partir do momento do diagnóstico do DM;
6. No DM1, o rastreamento deve ser feito a partir da puberdade e com mais de 5 anos de DM.

### 5.3.4 Manejo

Confirmada a presença de doença renal do diabetes pela presença de EUA persistentemente aumentada, está indicado o bloqueio do eixo renina-angiotensina-aldosterona, usando um Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina (IECA) ou um Bloqueador do Receptor da Angiotensina II (BRA), mesmo em pacientes normotensos. A ação nefroprotetora dessas drogas deve-se ao efeito de redução da pressão intraglomerular, por meio da inibição da angiotensina II e consequente vasodilatação da arteríola eferente do glomérulo.

Na intolerância a uma das classes, pode-se substituir a medicação por uma da outra classe, por exemplo, substituindo o IECA por um BRA no caso de tosse seca. Recomenda-se a monitorização mensal dos níveis de creatinina e potássio após o início dessas medicações, pelo risco de elevação significativa da creatinina (pela diminuição da TFG) e da hipercalemia, reavaliando a albuminúria em 6 a 12 meses. O objetivo é normalizar a EUA em pacientes com

EUA moderadamente aumentada e reduzi-la para < 500 mg/d, nos pacientes com EUA gravemente aumentada.

O controle pressórico é fundamental para evitar a progressão da doença renal. Tanto a ADA quanto a SBD recomendam em suas últimas diretrizes que o paciente com doença renal do diabetes (albuminúria  $\geq$  30 mg/g de creatinina), mantenha a pressão arterial < 130x80 mmHg.

O nível pressórico atingido parece mais importante para a proteção renal do que a classe de agentes anti-hipertensivos utilizados. Se o paciente não for capaz de obter bom controle pressórico apenas com IECA ou BRA, devem-se associar tiazídicos ou bloqueadores dos canais de cálcio (anlodipino), conforme necessário. Não se devem associar 2 drogas bloqueadoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona (por exemplo, IECA + BRA-II ou IECA + alisquireno), pela falta de evidência de benefícios clínicos significativos e pelo risco aumentado de efeitos adversos (hipotensão, hipercalemia).

Outras medidas importantes para prevenir a piora da função renal são: controle glicêmico (visando a HbA1c < 7% para quem tem doença renal que não em estágio de doença renal terminal), uso de estatinas objetivando redução de 30 ou 50% do colesterol LDL plasmático, a depender da idade e do grau de risco cardiovascular do paciente, e cessação do tabagismo. Não é recomendado o início do uso de estatina em pacientes dialíticos, com exceção de casos especiais, como pacientes de alto risco pós-infarto agudo do miocárdio. Deve-se manter a medicação em pacientes que já faziam uso dela.

A ADA, nos seus *guidelines* de 2019, recomenda a ingesta proteica de 0,8 g/kg/d em pacientes com doença renal não dialíticos; nos pacientes em diálise, níveis mais altos de

consumo proteico podem ser recomendados para prevenção de desnutrição. A SBD, em sua última diretriz, recomenda restrição moderada da ingesta proteica (0,8 g/kg/d) nos casos de progressão da doença renal do diabetes com redução da TFG, devendo o paciente preferir o consumo de carne de aves ao de carne vermelha.

A restrição do consumo de sódio é fundamental: pacientes com doença renal do diabetes devem ingerir no máximo 1,5 g de sódio ao dia, equivalente a 3,75 g de cloreto de sódio por dia, conforme a SBD (2018).

A suplementação de vitamina D (e com calcitriol conforme avanço da doença renal) também pode ser benéfica, reduzindo a doença óssea e, possivelmente, a albuminúria e a mortalidade de pacientes com doença renal do diabetes.

O rastreamento de complicações da doença renal crônica (anemia, hiperparatireoidismo secundário, doença óssea etc.) deve ser iniciado quando o paciente apresenta TFG abaixo de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

Uma vez indicada hemodiálise, se não houver contraindicações, como doença cardiovascular (DCV) avançada, estará indicado o transplante renal, pois a mortalidade das pessoas com diabetes em esquema de diálise é extremamente elevada: 75% em 5 anos, comparada a apenas 20% em transplantados.

Resumidamente, as recomendações da SBD para o manejo da doença renal do diabetes são:

- 1. Medida geral:** cessação do tabagismo;
- 2. Ingesta proteica:** 0,8 g/kg/d se progressão da doença renal do diabetes e redução da TFG;
- 3. Ingesta de sódio:** < 1,5 g/d (ou 3,75 g/d de sal de cozinha);

- 4. HbA1c:** < 7% (individualizar);
- 5. Vitamina D:** dosagem de vitamina D sérica em pacientes com TFG < 60 mL/min e reposição se níveis < 30 ng/mL;
- 6. Lípides plasmáticos:** estatinas em pacientes com mais de 40 anos e/ou com DCV prévia ou múltiplos fatores de risco cardiovascular;
- 7. Pressão arterial:** < 130x80 mmHg;
- 8. Bloqueio do sistema renina-angiotensina-aldosterona:** IECA ou BRA, com eficácia semelhante (não associar IECA e BRA);
- 9. Transplante renal:** melhora da sobrevida; recomendado a pacientes com indicação de diálise e boa expectativa de vida – ausência de DCV grave.

## 5.4 NEUROPATIA DIABÉTICA

A neuropatia diabética é uma complicação crônica comum, que afeta mais de 50% das pessoas com diabetes. Atinge grande número de órgãos e sistemas, causando notável morbidade e aumento da mortalidade. Compromete tanto o sistema nervoso somático quanto o autonômico e pode ter uma ampla gama de apresentações e sintomatologias, a depender do órgão acometido.

O risco de neuropatia tem relação estreita com a duração do diabetes e o nível de controle glicêmico. Pode estar presente já no momento do diagnóstico do DM2, inclusive em indivíduos com pré-diabetes e graus discretos de hiperglicemia. No DM1, costuma surgir a partir de 5 anos do início do diabetes.

O tipo mais comum é a polineuropatia simétrica distal, também conhecida como polineuropatia sensitivo-motora crônica, com prevalência de 25 a 50% dependendo do método diagnóstico utilizado. A neuropatia diabética pode ser classificada de acordo com o Quadro 5.4.

**Quadro 5.4** - Classificação da neuropatia diabética

<b>Rapidamente reversível</b>	Neuropatia hiperglicêmica
<b>Polineuropatia simétrica</b>	Sensitivo-motora crônica Autonômica Sensitiva aguda
<b>Focal e multifocal</b>	Cranial Toracolombar Amiotrofia diabética Mononeuropatias
<b>Outras</b>	Neuropatia inflamatória crônica desmielinizante

### **5.4.1 Neuropatia hiperglicêmica**

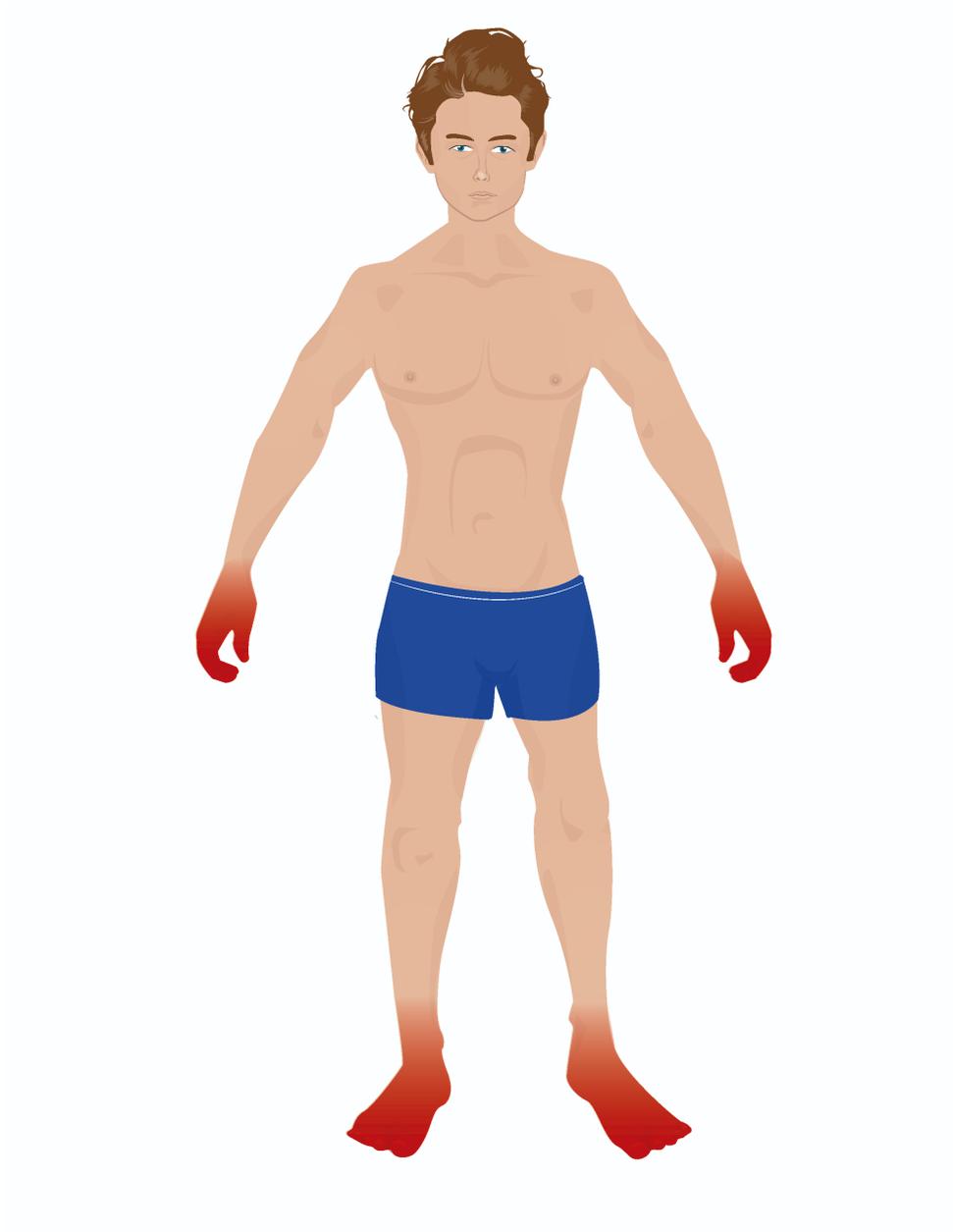
Geralmente acomete indivíduos com diagnóstico recente de DM e níveis de glicemia muito elevados. Cursa com anormalidades reversíveis da condução nervosa, manifestando, principalmente, hipoestésias e parestésias em extremidades. Trata-se de um distúrbio funcional do nervo, com regressão rápida à normalidade após a melhora do controle glicêmico.

### **5.4.2 Polineuropatia simétrica distal (ou sensitivo-motora crônica)**

Trata-se da forma mais comum, com prevalência em torno de 25 a 50% dos pacientes com DM; em 10% daqueles com DM2, já está presente no momento do diagnóstico. Cursa com alterações da sensibilidade, com progressão centrípeta, e seus primeiros sintomas são hipoestesia ou parestesia “em bota e luva” (Figura 5.3). As primeiras sensações perdidas, em geral,

são a térmica e a dolorosa. A propriocepção é a última a ser acometida. A queixa mais comum é dor, principalmente noturna, do tipo queimação ou choque, associada ou não a alodinia e câibras. As principais manifestações clínicas de comprometimento somático são dormência ou queimação nos membros inferiores, formigamento, pontadas, choques, agulhadas em pernas e pés, desconforto ou dor ao toque de lençóis e cobertores, além de queixas de diminuição ou perda de sensibilidades tátil, térmica ou dolorosa. Evolui, após período variável, para anestesia completa nas extremidades, o que determina (nos pés) a distribuição anormal da pressão, provocando deformidades (artropatia de Charcot), com alto risco de infecção e amputação.

**Figura 5.3** - Distribuição das anormalidades sensitivas “em bota e luva” na polineuropatia simétrica distal



**Fonte:** Acervo Medcel.

Uma forma comum dessa manifestação é o mal perfurante plantar, em que o paciente, por perda da sensibilidade, evolui com lesão necrótica crônica da região plantar dos pés, indolor, de difícil cicatrização. Sintomas motores também podem estar presentes, mas costumam ser mais tardios e

leves, atingindo, principalmente, a musculatura intrínseca distal das mãos e dos pés.

#### 5.4.2.1 Diagnóstico

O rastreamento é muito importante. A pesquisa de sensibilidade com monofilamento de 10 g, também conhecido como monofilamento de Semmes-Weinstein, deve ser realizada anualmente (Figura 5.6).

Infelizmente, muitos médicos não têm o hábito de examinar os pés de seus pacientes com diabetes regularmente. Uma pesquisa realizada em 2011 pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia com pacientes mostrou que 60% não têm seus pés examinados habitualmente durante o atendimento médico.

Também é importante a avaliação dos reflexos tendinosos nos membros inferiores (o primeiro a ser perdido é o aquileu). Diapasão, para avaliar a sensibilidade vibratória nos pés, aparelhos para avaliar a distribuição de pressão na região plantar e eletroneuromiografia podem ser indicados, dependendo da apresentação.

Além disso, sempre se deve afastar outras causas comuns de neuropatia: deficiência de vitamina B12, hipotireoidismo, insuficiência renal, neoplasia, alcoolismo, neuropatias compressivas e hepatites virais.

#### 5.4.2.2 Tratamento

O tratamento da neuropatia periférica dolorosa inclui os controles glicêmico, lipídico e pressórico, que são úteis para

retardar a progressão da neuropatia, além da cessação do tabagismo.

Várias medicações frequentemente utilizadas para o tratamento da neuropatia diabética têm evidências limitadas de benefício, como os inibidores da aldoserredutase, o ácido lipoico, o ácido tióctico, a tiamina e a benfotiamina.

As drogas mais úteis são aquelas que aliviam sintomas da neuropatia, principalmente as drogas com ação analgésica na dor neuropática da neuropatia simétrico-distal. Entre as medicações que podem ser utilizadas, podemos citar as que seguem.

#### a) Anticonvulsivantes

Constituem drogas de primeira linha, especialmente a pregabalina (grau de recomendação A) e a gabapentina (grau de recomendação B). Esta última é iniciada na dose de 300 mg à noite, com aumento gradual de 300 mg/sem, até doses de 1.800 a 3.600 mg/d. É eficaz, mas tem efeitos adversos frequentes (sedação, tontura, parestesias). A pregabalina (150 a 300 mg/d) tem eficácia semelhante, com menos efeitos colaterais.

Outra opção, tradicionalmente usada para dor neuropática, é a carbamazepina, iniciada na dose de 100 mg, 2x/d, com aumento de 100 mg a cada 2 dias, até chegar à dose habitual de 400 a 800 mg/d, em 2 a 4 tomadas. Entretanto, sua eficácia é menor em comparação com a gabapentina, a pregabalina ou os tricíclicos. O topiramato é outra possibilidade, na dose de 25 a 100 mg/d. Valproato também pode ser utilizado.

#### b) Antidepressivos tricíclicos

Têm bom efeito analgésico para a dor neuropática. As drogas mais usadas são a amitriptilina (grau de recomendação B), a imipramina e a nortriptilina, nas doses iniciais de 12,5 a 25 mg/d em dose única (noturna) que é elevada, posteriormente, em 25 mg a cada 3 a 7 dias, de acordo com os efeitos colaterais e a demanda. A dose pode chegar a 200 mg/d, exceto para a nortriptilina, cuja dose máxima é de 150 mg. A desvantagem é que apresentam mais efeitos adversos.

#### c) Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina

Os mais usados são a duloxetina (60 mg/d – grau de recomendação A) e a venlafaxina (75 a 225 mg/d – grau de recomendação B).

#### d) Outras medicações

Agentes tópicos, como a capsaicina (um derivado da pimenta caiena, modulador da substância P) ou o dinitrato de isossorbida em spray, podem ser úteis para o controle da hiperestesia após 2 semanas de uso. Analgésicos opioides (tramadol, oxicodona – grau de recomendação B) são reservados para os casos de dor refratária. A acupuntura pode ser boa opção, com poucos efeitos adversos. Combinações de medicamentos também podem ser utilizadas em casos graves.

### 5.4.3 Neuropatias autonômicas

Envolvem múltiplos órgãos e sistemas, com sintomatologia variada. Provavelmente são subdiagnosticadas, apesar de constituírem importante causa de morbidade, perda de qualidade de vida e mortalidade. Pacientes com neuropatia

autonômica (principalmente cardiovascular) apresentam risco 2 vezes maior de isquemia miocárdica silenciosa e morte súbita. As principais manifestações são citadas a seguir.

#### 5.4.3.1 Sistema cardiovascular

A neuropatia autonômica cardiovascular está presente em 7 a 20% dos pacientes com DM e é, provavelmente, uma causa importante de morte súbita entre pessoas com diabetes. A mortalidade em 5 anos varia de 16 a 53% em portadores de neuropatia cardiovascular reconhecida, sendo mais importante nas fases avançadas. As principais manifestações clínicas são:

- 1. Regulação anormal da frequência cardíaca:** taquicardia em repouso é o primeiro sinal de neuropatia autonômica cardiovascular. Também pode ocorrer falta de variação da frequência cardíaca com exercício ou manobra de Valsalva (intervalo RR fixo ao eletrocardiograma), além de pouca tolerância ao exercício físico;
- 2. Hipotensão postural:** definida como a queda de 20 mmHg na pressão sistólica, ou 10 mmHg na diastólica, após 2 a 5 minutos de posição ortostática (em pé), comparada com a pressão arterial deitada;
- 3. Denervação do miocárdio:** isquemia silenciosa (10 a 15% dos episódios de infarto agudo do miocárdio ocorrem de forma indolor em portadores de neuropatia autonômica cardiovascular);
- 4. Arritmias cardíacas:** taquiarritmias, fibrilação ventricular;
- 5. Morte súbita:** 2 vezes mais comum em portadores de neuropatia autonômica cardiovascular.

Alguns testes funcionais podem ser realizados nesses pacientes, como o *tilt table* para aqueles com importante hipotensão postural sintomática, ou a avaliação da variação do intervalo RR no eletrocardiograma.

Os pacientes com síncope de repetição, ou que apresentam hipoaldosteronismo hiporreninêmico com hipercalemia, podem beneficiar-se de fludrocortisona (Florinef®), 0,1 a 0,4 mg/d), embora essa medicação não deva ser usada rotineiramente, pelo risco de hipertensão arterial e edema periférico.

Medidas simples, como a elevação da cabeceira da cama, evitar mudanças posturais bruscas e o uso de meias elásticas compressivas, podem reduzir os episódios de hipotensão postural. Betabloqueadores cardiosseletivos, como atenolol ou metoprolol, podem ser úteis. Pacientes com neuropatia cardiovascular devem ser muito bem avaliados antes de iniciar um programa de atividade física, devido ao risco de arritmias e isquemia silenciosa.

#### 5.4.3.2 Trato gastrintestinal

Manifesta-se com anormalidades de motilidade, absorção e secreção do aparelho gastrintestinal. Está presente em cerca de 15% das pessoas com diabetes. A neuropatia autonômica gastrintestinal é caracterizada, clinicamente, por 2 problemas principais, relacionados a seguir.

##### a) Gastroparesia diabética

Apresenta-se com náuseas, vômitos e plenitude pós-prandiais e outros sintomas dispépticos. O tratamento é realizado, inicialmente, com agentes procinéticos, como a metoclopramida, a domperidona e a bromoprida. Em pacientes não respondedores, pode-se utilizar a eritromicina, que se liga aos receptores de motilina no trato gastrintestinal, melhorando sua motilidade, com a dose inicial de 250 mg a cada 8 horas.

## b) Enteropatia diabética

Os pacientes podem alternar períodos de obstipação e diarreia, esta predominantemente noturna, de caráter explosivo e com vários episódios de evacuações escurecidas. A maioria apresenta remissão espontânea, mas, caso ocorra persistência, antibioticoterapia com ciprofloxacino ou macrolídeos pode ser realizada por 5 a 7 dias. Eritromicina também pode ser benéfica, como na gastroparesia. Caso não exista resposta, é possível usar a loperamida 4 a 8 mg/d ou o difenoxilato. O aumento da ingestão de fibras alimentares pode ser útil.

### 5.4.3.3 Aparelho geniturinário

Apresenta-se com 2 manifestações principais, relatadas a seguir.

#### a) Disfunção erétil

Está presente em cerca de 28% dos homens com DM. Costuma ser multifatorial, porém, na maioria, a neuropatia autonômica é o determinante mais importante. Pode apresentar melhora com inibidores da fosfodiesterase (sildenafil, vardenafila ou tadalafila), mas algumas vezes pode necessitar de doses altas dessas medicações. Drogas de uso intracavernoso ou intrauretral (papaverina, fentolamina e prostaglandinas) também podem ser úteis. Nos casos sem resposta, deve-se encaminhar para avaliação urológica e da necessidade de prótese peniana.

#### b) Bexiga neurogênica

É uma importante causa de infecção urinária de repetição devido à retenção urinária. Os pacientes devem ser orientados a realizar a manobra de Credé (compressão da bexiga) durante a micção. O cloreto de betanecol na dose de 10 a 50 mg 3x/d também pode auxiliar, mas alguns pacientes necessitam ser treinados para autocateterização intermitente de vias urinárias. Antibioticoterapia profilática pode ser necessária em casos de infecção de repetição.

#### 5.4.3.4 Outras manifestações

Os olhos podem ser afetados, cursando com anormalidades da acomodação pupilar (cegueira noturna) ou pupilas de Argyll Robertson. O sistema sudomotor também pode ser acometido, determinando anidrose de extremidades ou, eventualmente, quadro conhecido como sudorese gustatória, em que há sudorese intensa na face e no tronco superior logo após a ingestão de alguns alimentos. A resposta fisiológica às hipoglicemias (secreção de catecolaminas e glucagon) pode ser diminuída, expondo o paciente ao risco de episódios hipoglicêmicos graves e recorrentes.

#### 5.4.4 Neuropatias periféricas focais

A maioria ocorre em idosos, cursando com recuperação parcial ou completa do déficit motor na maioria dos casos, embora a recuperação total possa levar várias semanas ou meses. Pode ocorrer em nervos periféricos e cranianos.

---

**Nos casos de mononeuropatia craniana, o nervo mais comumente envolvido é o III par craniano, com oftalmoplegia – geralmente ptose palpebral unilateral com reflexo fotomotor preservado.**

---

O nervo periférico mais envolvido é o mediano. Outros frequentemente atingidos são o VI e o VII pares cranianos e o nervo ulnar.

**Figura 5.4** - Mononeuropatia diabética, afetando o III par craniano à direita



**Fonte:** adaptado de PRASAD, S. *Neuro-ophthalmology*. ACP Medicine, 2013.

Outra forma de apresentação é a mononeuropatia truncal, acometendo as raízes nervosas da região toracolombar. Geralmente apresenta-se com dor intensa no trajeto da raiz nervosa acometida (mais comumente, T9 ou T10).

Pode haver, ainda, o quadro de mononeurite múltipla, com mais de 1 neuropatia isolada. É importante o diagnóstico diferencial com outras causas de mononeuropatia de nervo craniano, realizando-se procedimentos de imagem como tomografia ou ressonância magnética de crânio. O diagnóstico de mononeuropatia focal diabética é feito após a exclusão de outras possibilidades. O tratamento consiste em controle glicêmico rigoroso.

### **5.4.5 Amiotrofia diabética**

Trata-se de uma forma de neuropatia motora proximal que acomete, principalmente, idosos. Os pacientes apresentam-se com dor, fraqueza muscular e atrofia na cintura pélvica e nas coxas, podendo ser uni ou bilateral, mas comumente assimétrica, o que causa dificuldade de deambulação. Ocorre importante perda de peso em até 40% dos casos, devido à dor e à anorexia, razão pela qual alguns autores preferem a denominação caquexia diabética. Não existe um tratamento específico, mas o controle estrito do diabetes e sessões de fisioterapia motora são, em geral, indicados.

Na maioria dos casos ocorre recuperação gradual, mas esta pode levar meses e, em alguns casos, anos para uma melhora satisfatória. Além disso, alguns apresentam vasculite, que pode responder à imunossupressão.

## **5.5 PÉ DIABÉTICO**

Pé diabético é definido como úlcera, infecção ou destruição de tecidos moles associadas a alterações neurológicas e vários graus de doença arterial periférica nos membros inferiores. Assim, uma complicação importante da neuropatia diabética é a úlcera neuropática (mal perfurante plantar), que constitui a principal causa de internação de pessoas com diabetes nos Estados Unidos, também responsável por 40 a 60% das amputações não traumáticas de membros inferiores naquele país. De fato, 85% das amputações de membros em pessoas com DM são precedidas por 1 ou mais úlceras nos pés (Figura 5.5).

Úlceras tendem a tornar-se infectadas em pelo menos 50% dos casos. Além disso, pacientes submetidos à amputação apresentam alta mortalidade (50% em 3 anos) em razão das comorbidades frequentemente associadas (nefropatia, neuropatia autonômica, aterosclerose)

**Figura 5.5** - Mal perfurante plantar



**Nota:** Úlcera neuropática em pé diabético com distribuição anormal da pressão na região plantar

**Fonte:** adaptado de Atenção integral ao portador de Pé Diabético, 2011.

Em 60% dos casos, as úlceras se devem à neuropatia por perda da sensibilidade protetora nos pés, e em 30% à associação de neuropatia e isquemia. Apenas 10% são causadas, exclusivamente, por isquemia.

A insensibilidade é decorrente da lesão das fibras nervosas finas (tipos C e delta) devido à exposição prolongada a hiperglicemia associada a fatores de risco cardiovasculares. Quando as fibras grossas (beta, A-alfa) são comprometidas, ocorre perda da propriocepção, do movimento articular e do feedback da percepção de posição pelos receptores nas pernas e nos pés. Em estágios avançados, ocorrem fraqueza muscular e alterações estruturais dos pés pelo comprometimento motor.

São fatores de risco para o desenvolvimento de pé diabético:

1. Perda de sensibilidade tátil (detectada pelo monofilamento de 10 g, descrito no item 5.5.2) e dolorosa;
2. Ausência de pulsos pediosos;
3. Calosidades, anidrose, micose, fissuras, locais de alta pressão nas plantas dos pés;
4. Deformidades (artropatia de Charcot);
5. História de úlceras ou amputações prévias;
6. DM de longa duração;
7. Mau controle glicêmico;
8. Tabagismo;
9. Deficiência visual;
10. Doença renal do diabetes (especialmente diálise).

### **5.5.1 Prevenção**

Devem-se recomendar às pessoas com diabetes: lubrificação adequada da pele dos pés; evitar andar descalço ou com calçados abertos devido ao risco de trauma; tratamento de calosidades e de anormalidades das unhas por podólogo; caso deformidades estejam presentes, calçados específicos após a avaliação por especialista dos pés.

É fundamental a detecção precoce do pé de risco (alteração do teste de monofilamento 10g, descrito no item 5.5.2), pois existem medidas, como a educação do paciente, o uso de calçados adequados e a correção de outras comorbidades nos pés, capazes de reduzir em 40 a 85% o risco de amputações.

Algumas medidas para a prevenção de úlceras e infecções são:

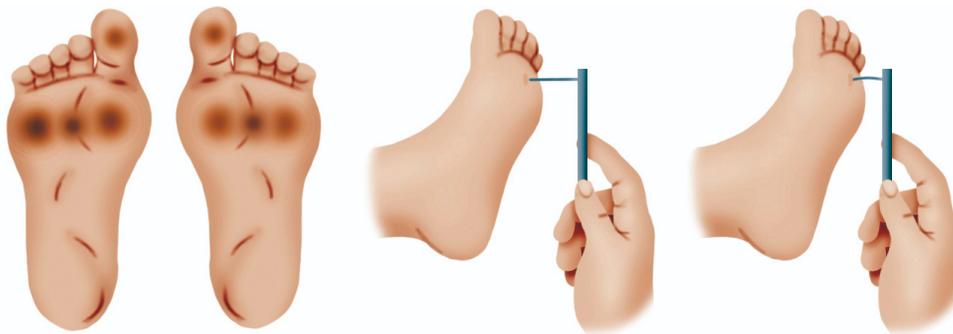
- 1. Calçados adequados:** os calçados devem ter tamanho apropriado e devem ser bem ajustados ao formato e tamanho dos pés, macios, que acolchoem os pés e redistribuam a pressão; pessoas com deformidades dos pés podem precisar de calçados extralargos ou extraprofundos (feitos sob medida);
- 2. Educação do paciente:** os pacientes devem ser orientados quanto ao cuidado apropriado com os pés, inclusive unhas, que devem ser cortadas em linha reta, e à importância do exame diário dos pés por inspeção ou palpação para detecção precoce de quaisquer lesões. Evitar andar descalço. Lavar os pés diariamente e secar bem entre os dedos;
- 3. Avaliação vascular:** pacientes com sintomas de claudicação intermitente, ou com pulsos diminuídos ou ausentes em pés, devem ser prontamente encaminhados para avaliação por cirurgião vascular, para avaliar necessidade de revascularização do membro afetado;
- 4. Tratamento de comorbidades:** fissuras e xerose devem ser tratadas com uso diário de hidratantes para a pele. Onicomicose e micose interdigital devem ser tratadas com antifúngicos. Calos, bolhas, úlceras ou outras lesões devem ser prontamente avaliadas e tratadas por médico (evitar uso de “calicidas” ou emplastos). Áreas de pressão excessiva na planta dos pés devem ter a pressão aliviada pelo uso de órteses;
- 5. Infecção:** o paciente deve ser instruído a procurar o médico imediatamente se notar sinais de infecção, para pronta instituição do tratamento adequado.

## 5.5.2 Rastreamento

A pesquisa de neuropatia periférica deve ser realizada pelo menos anualmente, usando o monofilamento de 10 g (monofilamento de Semmes-Weinstein), conforme mostra a Figura 5.6, e com exame clínico cuidadoso dos pés no mínimo 1 vez por ano. O monofilamento deve ser aplicado com pressão suficiente para encurvar-se em, pelo menos, 4 locais na região plantar de ambos os pés (hálux e extremidades distais do primeiro, terceiro e quinto metatarsos), perguntando ao paciente se sentiu a pressão nesses locais. Dois erros na percepção da pressão padronizada de 10 g já são suficientes para considerar um teste positivo. Esse teste simples tem sensibilidade próxima de 90% para detecção de neuropatia com risco de amputação.

Os pés devem ser classificados de acordo com sua categoria de risco. Aqueles de maior risco devem ter avaliação mais frequente, conforme proposto no Quadro 5.5. Outros exames, como a eletroneuromiografia, podem ser necessários nos casos de dúvida diagnóstica. Na suspeita de insuficiência arterial, pode-se realizar *Doppler* vascular ou angiografia. O índice tornozelo-braço é útil para detectar casos subclínicos de insuficiência vascular crônica nos membros inferiores.

**Figura 5.6** - Aplicação do monofilamento de 10 g na identificação do pé de risco



**Fonte:** Ilustração Claudio Van Erven Ripinkas, adaptado de diretriz SBD 2017-2018.

**Quadro 5.5** - Classificação em graus de risco de amputação

Riscos	Características	Avaliações
--	Neuropatia ausente	1 vez ao ano
1	Neuropatia presente	2 vezes ao ano
2	Neuropatia presente + insuficiência arterial periférica crônica ou deformidade	4 vezes ao ano
3	Amputação ou úlcera prévia	A cada 1 a 3 meses

### 5.5.3 Manejo da úlcera em pé diabético

O paciente com neuropatia diabética apresenta diminuição de sensibilidade a traumas, permitindo o desenvolvimento de lesões. A disfunção autonômica pode associar-se a diminuição da transpiração (anidrose) nas extremidades, pele seca e maior propensão a desenvolver fissuras que servem como porta de entrada para infecções.

Como colocado anteriormente, a doença arterial periférica, por si só, raramente causa ulceração (10% dos casos). Porém, quando ocorrem trauma e infecção locais, a demanda por aporte sanguíneo supera a disponibilidade local, com o desenvolvimento de lesão. A ultrassonografia com Doppler nesses pacientes pode apresentar resultados enganadores. O fator mais associado a isquemia significativa é a ausência de pulsos tibial posterior e pedioso.

A classificação de Wagner é a mais utilizada para caracterizar as úlceras de pacientes com pé diabético:

**Quadro 5.6** - Classificação de Wagner das úlceras no pé diabético

<b>0</b>	Pé de risco, sem úlcera
<b>1</b>	Úlcera superficial
<b>2</b>	Úlcera profunda
<b>3</b>	Envolvimento ósseo
<b>4</b>	Gangrena parcial
<b>5</b>	Gangrena completa

Alguns aspectos a serem considerados no tratamento das úlceras em pacientes com pé diabético são:

1. Determinar se o fluxo arterial é adequado;
2. Tratar a infecção apropriadamente;
3. Remover a pressão da úlcera e das áreas adjacentes.

A avaliação clínica, conforme comentado, é o meio mais apropriado para determinar a adequação da circulação local. Em caso de dúvida, outros procedimentos podem ser necessários, como a ultrassonografia e, eventualmente, arteriografia.

O tratamento apropriado da infecção local é muito importante na evolução. A antibioticoterapia tópica não costuma ser apropriada. Indivíduos com úlceras neuropáticas e circulação adequada não apresentam indicação de antibioticoterapia, exceto quando há claros sinais clínicos de infecção, como descarga purulenta, eritema local ou celulite. As infecções

costumam ser tipicamente polimicrobianas, com germes aeróbios e anaeróbios.

A antibioticoterapia pode ser guiada por cultura de secreções locais nos pacientes com lesões consideradas leves (com celulite < 2 cm e infecção limitada à pele e ao tecido subcutâneo). A cobertura deve ser dirigida para *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus* do grupo A, podendo-se utilizar, nessa situação, cefalosporinas de primeira ou de segunda geração, amoxicilina com clavulanato ou clindamicina por 7 a 14 dias de tratamento.

Os pacientes com lesões moderadas (celulite > 2 cm, linfangite e abscesso profundo envolvendo músculos, tendões e ossos) necessitam de cobertura antibiótica de maior espectro, contra agentes Gram positivos, Gram negativos e anaeróbios. Conforme a gravidade do caso, é definido o uso de terapia intravenosa ou oral por 2 a 4 semanas. Constituem opções terapêuticas carbapenênicos, associação de penicilina e inibidor da penicilinase (ampicilina/sulbactam, piperacilina/tazobactam ou amoxicilina/clavulanato) ou, ainda, uma fluoroquinolona associada a clindamicina.

As infecções consideradas graves, além de apresentarem as condições descritas nas infecções moderadas, são acompanhadas de instabilidade hemodinâmica ou metabólica. Nesses casos, o paciente deve ser hospitalizado, e a terapia, iniciada como urgência, necessariamente por via intravenosa, com ampla cobertura microbiana, podendo ser usadas as mesmas opções de antibioticoterapia descritas para infecções moderadas. Frequentemente são necessárias intervenções cirúrgicas (debridamento). Caso haja comprometimento ósseo (osteomielite), o tratamento antibiótico pode ser necessário por mais tempo (6 a 12 semanas).

## 5.6 RASTREAMENTO DAS COMPLICAÇÕES MICROVASCULARES NO *DIABETES MELLITUS*

**Quadro 5.7** - Resumo das recomendações

Complicações	Métodos de rastreamento	Periodicidade no DM1	Periodicidade no DM2
Retinopatia	Preferencialmente, fotorretinografia com pupilas dilatadas	Anualmente, a partir da puberdade, e mais de 5 anos de DM	Anualmente, desde o diagnóstico do DM
Doença renal do diabetes	EUA em amostra isolada de urina + estimativa da TFG a partir da creatinina sérica (usando equação MDRD ou CKD-EPI)	Anualmente, a partir da puberdade, e mais de 5 anos de DM	Anualmente, desde o diagnóstico do DM
Neuropatia	Exame dos pés + teste do monofilamento de 10 g + pesquisa de reflexos + medida da pressão arterial em decúbito e na posição ortostática	Anualmente, a partir da puberdade, e mais de 5 anos de DM	Anualmente, desde o diagnóstico do DM
Outros	Medida da pressão arterial	Em todas as consultas	Em todas as consultas

**Fonte:** Sociedade Brasileira de Diabetes, 2018.

## 5.7 ATEROSCLEROSE E DOENÇA CARDIOVASCULAR NO *DIABETES MELLITUS*

No paciente com diabetes, a aterosclerose instala-se de forma mais precoce, mais acelerada, mais grave e com maior frequência do que em quem não tem diabetes, aumentando a

incidência de doença coronariana, de acidente vascular cerebral e de gangrena periférica. Essas alterações são consideradas complicações crônicas macrovasculares do DM, embora, possivelmente, anormalidades microvasculares também possam fazer parte da sua fisiopatologia.

As causas do risco aumentado de eventos cardiovasculares em quem tem diabetes envolvem fatores relacionados à hiperglicemia (disfunção endotelial, hiperagregabilidade plaquetária, anormalidades de alguns componentes da coagulação, microalbuminúria) e outros fatores, relacionados à resistência insulínica (hipertensão arterial, dislipidemia aterogênica e obesidade).

A síndrome metabólica, uma condição relacionada à resistência insulínica e ao risco aumentado de DCV, está presente em 80 a 90% dos portadores de DM2.

A dislipidemia aterogênica associada ao diabetes envolve anormalidades, como a hipertrigliceridemia, baixos níveis de colesterol HDL e a mudança da composição das partículas de colesterol LDL, que se tornam menores e mais densas (tipo B). Essas partículas menores de LDL cruzam mais facilmente o endotélio e são mais facilmente oxidadas, apresentando maior potencial aterogênico.

A hipertensão arterial é observada em, pelo menos, 70% dos indivíduos com DM2 (40% já no diagnóstico do DM) e está relacionada à obesidade e à síndrome metabólica. É, pelo menos, 2 vezes mais comum do que em quem não tem diabetes da mesma idade. Em pacientes com DM1, a hipertensão arterial geralmente surge após a instalação de doença renal.

Bastante preocupante, ainda com relação ao DM, é o fato de que, em até 25% das pessoas com diabetes, a primeira manifestação de DCV pode ser catastrófica (infarto agudo do miocárdio ou morte súbita). Há evidências de que 10 a 15% dos infartos em quem tem diabetes ocorrem sem dor (denervação miocárdica por neuropatia autonômica).

Em 2018 foi publicado no *The New England Journal of Medicine* um estudo de coorte sueco com 271.174 pessoas com diabetes comparadas com 1.355.870 pessoas controle. Neste estudo foi demonstrado que pessoas com DM e HbA1c na meta, sem albuminúria, com pressão arterial controlada, com dislipidemia controlada e sem tabagismo têm chance muito pouco aumentada de infarto, AVC e morte cardiovascular que a população geral. Assim, o manejo clínico global é fundamental para a redução do risco de eventos agudos secundários a doença aterosclerótica.

### **5.7.1 Rastreamento da doença aterosclerótica**

Quando há sintomas sugestivos de isquemia (anginas aos esforços ou insuficiência cardíaca de início recente), exames de rastreamento, como teste ergométrico aos pacientes que toleram esforço, cintilografia miocárdica, ecocardiograma de estresse ou cateterismo cardíaco devem ser realizados.

A ADA recomenda não rastrear adultos com diabetes e assintomáticos em sua última diretriz. A SBD, por sua vez, orienta eletrocardiograma anual para todas as pessoas com diabetes. A ADA recomenda que não se faça teste não invasivo, como teste ergométrico, em adultos assintomáticos. A SBD recomenda estes testes em 2 situações em pacientes assintomáticos: anormalidades no eletrocardiograma de repouso ou desejo de iniciar atividade física de alta

intensidade. A presença de sintomas deve indicar a realização de teste não invasivo, que então deixa de ser de rastreio e passa a ser investigativo.

## **5.7.2 Prevenção e tratamento da doença aterosclerótica no diabetes**

A meta de controle pressórico deve ser < 130x80 mmHg para todos os pacientes com diabetes segundo a SBD e < 130x80 mmHg para quem tem diabetes e alto risco de doença cardiovascular segundo a ADA. Em pacientes com doença coronariana, não é recomendada pressão arterial < 120x70 mmHg [III, B].

Em pacientes diabéticos com idade acima de 80 anos, o alvo de pressão arterial sistólica é < 150 mmHg [IIa, B];

A pacientes com albuminúria (> 30 mg/g de creatinina), as drogas de escolha são os IECAs ou BRAs, associados a tiazídicos em baixas doses e/ou bloqueadores dos canais de cálcio.

Betabloqueadores estão indicados para aqueles com DCV prévia.

Os lipídios devem ser adequadamente controlados com medidas não farmacológicas, associados ao uso de estatinas nas pessoas com diabetes com mais de 40 anos e/ou com DCV prévia ou com múltiplos fatores de risco cardiovascular. Quanto à terapia antiplaquetária:

Não é recomendada prevenção primária a pacientes com diabetes sem doença aterosclerótica significativa [III, A];

Para pacientes com alto risco, idade acima de 65 anos e baixo risco de sangramento, ácido acetilsalicílico pode ser útil [IIa, B];

Em pacientes com muito alto risco, incluindo aqueles com doença aterosclerótica significativa e evento cardiovascular prévio (prevenção secundária), está indicada a terapia antiplaquetária [I, A]; Pacientes com indicação de antiagregação e alergia a ácido acetilsalicílico ou intolerância gástrica devem ser tratados com clopidogrel como alternativa [IIa, B].

# Quando devemos usar IECA ou estatina para prevenção das complicações crônicas do diabetes?

Os IECAs ou BRAs devem ser usados na presença de albuminúria (antigamente denominada microalbuminúria) se toleradas (hipotensão pode ser limitante). As 2 drogas não devem ser usadas conjuntamente pelo risco de efeitos adversos graves (insuficiência renal e hipercalcemia). O mecanismo de ação dessas drogas é importante para inibir a progressão da doença renal do diabetes, uma vez que elas diminuem a pressão de filtração glomerular. É importante lembrar que, por isso, a TFG costuma cair discretamente após a introdução (creatinina sobe), o que não deve motivar a suspensão da medicação.

Quando há diabetes e hipertensão arterial sistêmica, mesmo com albuminúria negativa (< 30 mg/g de creatinina) existe uma tendência de usar IECA ou BRA como primeira opção medicamentosa, mas essa indicação tem alguma controvérsia, de forma que não é errado optar por outra classe, como diuréticos tiazídicos ou bloqueadores de canal de cálcio.

Estatinas devem ser usadas em quem tem diabetes com o objetivo de prevenir complicações crônicas gerais, especialmente as macrovasculares. As estatinas devem ser prescritas para quem tem diabetes em 3 situações: doença cardiovascular estabelecida, alto risco de doença cardiovascular ou idade  $\geq 40$  anos.

# SÍNDROME METABÓLICA

Leandro Arthur Diehl

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

6

# Como diagnosticar e tratar a síndrome metabólica?

## 6.1 INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco cardiovascular que tendem a ocorrer de forma associada em um mesmo indivíduo, havendo estreita relação com o acúmulo de gordura no compartimento intra-abdominal, a chamada obesidade visceral, e a resistência tecidual às ações biológicas da insulina. Hoje é uma das entidades clínicas mais frequentes em todo o mundo, com aumento crescente no número de casos, o que se deve, ao menos em parte, à grande prevalência da obesidade.

Nos Estados Unidos, estima-se que pelo menos 22 a 30% da população adulta seja portadora de SM. A prevalência aumenta com a idade, até chegar a mais de 40% em idosos (> 60 anos). No Brasil, os estudos, embora sejam poucos, indicam prevalência estimada de 30% em adultos no Espírito Santo e na Bahia, podendo chegar a 57% entre descendentes de japoneses residentes na cidade de Bauru, no estado de São Paulo. A SM também atinge crianças e adolescentes de

maneira cada vez mais frequente. Soluções para a prevalência crescente envolvem medidas de saúde pública, com o objetivo de combater a obesidade, estimulando o aumento da atividade física regular e uma dieta mais saudável, rica em frutas e verduras frescas e com menor teor de calorias e gorduras saturadas.

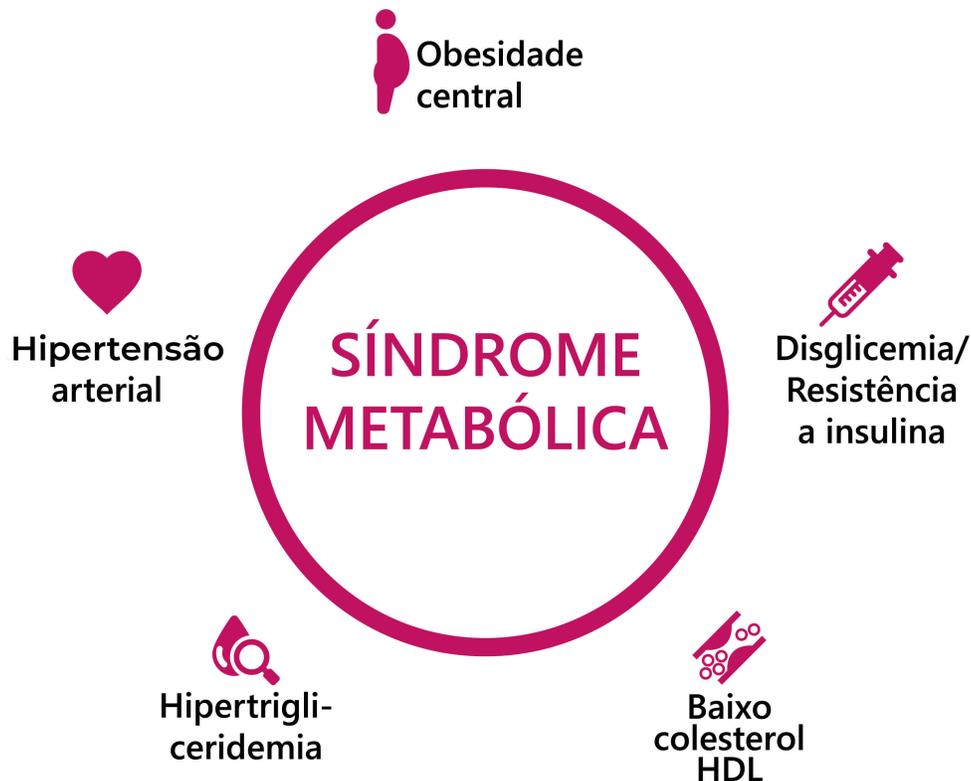
A controvérsia observada com relação à nomenclatura da SM também se reflete na sua definição clínica. Vários critérios diagnósticos diferentes para SM foram propostos por diferentes sociedades durante as 2 últimas décadas. Essa heterogeneidade de definições pode dificultar a interpretação dos estudos, visto que diferentes autores adotam variadas definições não exatamente intercambiáveis.

## 6.2 DEFINIÇÕES

Várias propostas de critérios diagnósticos para SM podem ser encontradas na literatura médica. O que todas elas apresentam em comum (Figura 6.1) é a inclusão de marcadores para:

- 1. Fatores de risco cardiovascular modificáveis com hábitos de vida:** hipertensão arterial e dislipidemia – geralmente, hipertrigliceridemia e colesterol HDL baixo;
- 2. Distúrbios do metabolismo da glicose:** resistência à insulina, hiperinsulinemia, glicemia alterada em jejum ou após teste de tolerância a glicose, diagnóstico prévio de Diabetes Mellitus (DM);
- 3. Obesidade:** Índice de Massa Corpórea (IMC), cintura abdominal ou relação cintura-quadril.

**Figura 6.1** - Componentes da síndrome metabólica



**Fonte:** Acervo Medcel.

A diferença entre os vários critérios ocorre nos valores de corte (*cut-offs*) utilizados e no número de fatores necessários para satisfazer à definição diagnóstica. Algumas sociedades também propuseram a inclusão de outros fatores de risco cardiovascular, como albuminúria.

Finalmente, algumas definições foram posteriormente revistas e atualizadas pelas próprias entidades que as propuseram, ocasionando maior dificuldade ao gerar várias versões da mesma definição clínica.

Os critérios diagnósticos mais frequentemente citados na literatura e utilizados na prática clínica são os da OMS, publicados originalmente em 1998 e revistos em 1999; do NCEP-ATP III, publicados originalmente em 2001 e

atualizados em 2005 para mudar o valor de corte da glicemia de jejum de  $> 110$  mg/dL para  $\geq 100$  mg/dL; os mais recentes, da International Diabetes Federation (IDF), publicados em 2005 e atualizados em 2006. As definições estão dispostas em ordem cronológica pela data da primeira publicação, mas os critérios expostos no Quadro 6.1 são os sugeridos pela versão mais recente de cada definição (atualizadas ou alteradas em publicação posterior).

**Quadro 6.1** - Critérios diagnósticos para síndrome metabólica, de diferentes sociedades

	OMS (1998/1999)	NCEP-ATP III (2001/2005)	IDF (2005/2006)
Glicemia	Diabetes prévio, glicemia de jejum alterada, intolerância a glicose ou resistência a insulina	Glicemia de jejum $\geq 100$ mg/dL ou em tratamento específico	Glicemia de jejum $\geq 100$ mg/dL ou diabetes prévio; pacientes com glicemia de jejum alterada, mas ainda não em níveis para diagnóstico de diabetes, ou com 2 ou mais fatores de risco para DM, devem ser submetidos a teste de tolerância oral a glicose, embora não seja obrigatório para o diagnóstico
Obesidade	IMC $> 30$ kg/m <sup>2</sup> ou relação cintura-quadril $> 0,85$ em mulheres e $> 0,90$ em homens	Cintura $\geq 88$ cm em mulheres ou $\geq 102$ cm em homens	Cintura aumentada, com valores de corte dependendo da etnia: na América do Sul, $\geq 90$ cm em homens e $\geq 80$ cm em mulheres
Triglicérides	$\geq 150$ mg/dL	$\geq 150$ mg/dL ou em tratamento específico	$\geq 150$ mg/dL ou em tratamento específico
Colesterol HDL	$< 35$ mg/dL	$< 50$ mg/dL em mulheres e $< 40$ mg/dL em homens	$< 50$ mg/dL em mulheres e $< 40$ mg/dL em homens ou em tratamento específico
Pressão arterial	$\geq 130 \times 85$ mmHg ou em tratamento específico	$\geq 130 \times 85$ mmHg ou em tratamento específico	$\geq 130 \times 85$ mmHg ou em tratamento específico
Outros	Microalbuminúria $\geq 20$ $\mu$ g/min ou $\leq 30$ mg/g de creatinina	--	--
Necessários para diagnóstico	Glicemia + 2 dos anteriores	3 dos anteriores	Obesidade + 2 dos anteriores

As definições de obesidade central pelo critério da IDF são específicas para a etnia. Os valores de corte para a circunferência abdominal de europeus são os mais utilizados (94 cm para homens e 80 cm para mulheres). Para sul-americanos, devem ser considerados 90 cm para homens e 80 cm para mulheres, conforme a recomendação da IDF, mesmos valores da população sul-asiática, até que estejam

disponíveis dados específicos para a América do Sul. Vale ressaltar, entretanto, que a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016) considera os valores europeus para o diagnóstico de obesidade central (94 cm para homens e 80 cm para mulheres). Deve-se dar preferência sempre para a origem étnica do paciente, a despeito do seu lugar de moradia, ao escolher valores de circunferência abdominal. Os valores de cintura para cada grupo étnico estão descritos no Quadro 6.2.

**Quadro 6.2** - Valores de corte para a circunferência abdominal

<b>Grupos étnicos</b>	<b>Circunferências abdominais</b>
Europeus	Mulheres: $\geq 80$ cm Homens: $\geq 94$ cm
Chineses e sul-asiáticos	Mulheres: $\geq 80$ cm Homens: $\geq 90$ cm
Japoneses <sup>1</sup>	Mulheres: $\geq 90$ cm Homens: $\geq 85$ cm
Estados Unidos	Mulheres: $\geq 88$ cm Homens: $\geq 102$ cm
Américas do Sul e Central <sup>2</sup>	Usar valores dos sul-asiáticos
África Subsaariana <sup>2</sup>	Usar valores dos europeus
Leste do Mediterrâneo e Oriente Médio <sup>2</sup>	Usar valores dos europeus

**1** Análises subsequentes sugerem que se utilizem os valores dos sul-asiáticos para as populações de origem japonesa até que mais dados estejam disponíveis.

**2** Até que dados mais específicos para esses grupos étnicos estejam disponíveis.

A medida da circunferência abdominal pode ser feita em 2 locais. A OMS recomenda que seja aferido o maior perímetro abdominal entre a última costela e a crista ilíaca. A Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da SM recomenda que a medida seja feita no ponto médio entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior (Figura 6.2). De qualquer forma, ficou claro nos últimos anos que a medida da circunferência do quadril pouco ou nada acrescenta.

**Figura 6.2** - Medida da circunferência abdominal: a medida da cintura deve ser feita no meio da distância entre a crista ilíaca e o rebordo costal inferior, segundo a Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da SM



**Fonte:** Andrey\_Popov.

Em 2009, a SBD publicou um novo posicionamento oficial, em que tece várias considerações sobre a SM e conclui que, embora ambas as definições (NCEP-ATP III e IDF) sejam úteis e amplamente utilizadas na prática clínica, a definição da IDF é preferível, visto que valoriza mais a importância da obesidade visceral e da resistência a insulina como alterações

fundamentais da síndrome, muito embora faltem estudos para definir o melhor valor de corte de circunferência abdominal a ser adotado para a população brasileira.

Para tentar dirimir tantas controvérsias quanto aos critérios diagnósticos para SM, em 2009 foi feita uma reunião de consenso entre representantes da IDF, da American Heart Association e do National Institutes of Health (que havia proposto originalmente os critérios do NCEP-ATP III), em que todos concordaram em gerar uma versão “harmonizada” desses critérios, os quais são apresentados no Quadro 6.3.

**Quadro 6.3** - Critérios “harmonizados” para diagnóstico da síndrome metabólica

Componentes	Valores de corte
Glicemia de jejum	≥ 100 mg/dL ou uso de medicação hipoglicemiante
Cintura abdominal	Elevada (de acordo com a população e o país) <sup>1</sup>
Triglicérides	≥ 150 mg/dL ou uso de tratamento específico
Colesterol HDL	< 50 mg/dL em mulheres ou < 40 mg/dL em homens
Pressão arterial	Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg ou uso de tratamento específico
Necessários para o diagnóstico de SM	Quaisquer dos 3 critérios anteriores

**1** Para identificar cintura aumentada, recomenda-se usar os valores de corte da IDF para não europeus e os da IDF ou do NCEP-ATP III para europeus, até que mais dados estejam disponíveis. Atualmente, tanto a 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (2016) quanto a Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose (2017) optam pelo uso dos critérios da IDF para definição de SM.

## 6.3 FISIOPATOLOGIA

Apesar de a obesidade visceral e a resistência a insulina parecerem os principais fatores responsáveis pelo surgimento das anormalidades componentes da SM, provavelmente não são os únicos. Em média, indivíduos com SM têm maior resistência a insulina do que indivíduos sem SM. Entretanto, há aqueles com resistência (demonstrada por estudos bioquímicos) que não apresentam os componentes da SM, assim como há indivíduos com diagnóstico de SM sem evidências bioquímicas de resistência.

Provavelmente, os fatores genéticos desempenham um papel ao menos parcial na determinação da SM, haja vista que algumas mutações (por exemplo, no gene do receptor da insulina, ou no PPAR-gama) podem provocar um estado de resistência a insulina e manifestações compatíveis com a SM.

O envelhecimento também aumenta significativamente o risco de SM. É muito provável, no entanto, que a maioria dos casos de SM tenha etiologia multifatorial e complexa, associando uma predisposição genética a fatores ambientais (sedentarismo, dieta altamente calórica e rica em gorduras saturadas, acúmulo de gordura na região abdominal) que contribuem para o seu desencadeamento.

Entre as anormalidades fisiopatológicas observadas em portadores de SM, as mais comumente citadas na literatura são:

**1. Aumento dos níveis de ácidos graxos livres circulantes:**

os ácidos graxos livres no plasma aumentam de forma diretamente proporcional à quantidade de tecido adiposo depositado no compartimento visceral abdominal. Esses adipócitos apresentam lipólise mais acentuada do que os adipócitos em outras localizações (subcutâneo), entretanto o tecido adiposo subcutâneo do tronco também contribui para o aumento dos ácidos graxos livres circulantes;

- 2. Fosforilação em serina dos substratos do receptor de insulina (IRSs):** a fosforilação em serina dos IRSs nos tecidos-alvo desse hormônio (fígado, músculos) diminui a sinalização intracelular na cascata geralmente ativada pela insulina e o transporte de glicose transmembrana. Essa fosforilação é estimulada por altos níveis de ácidos graxos circulantes;
- 3. Acúmulo de lipídios no músculo e no fígado (esteatose):** a esteatose hepática e muscular interfere na sinalização intracelular da insulina e reduz a captação de glicose nesses tecidos. A esteatose hepática pode evoluir para esteato-hepatite não alcoólica, quando ocorre inflamação do fígado com aumento da TGO e TGP e cirrose;
- 4. Alteração na secreção de hormônios pelos adipócitos:** há aumento da secreção de visfatina e resistina e redução da secreção de adiponectina, acarretando redução da sensibilidade tecidual a insulina. A redução de adiponectina é reconhecida como fator de risco independente para DM2, além de favorecer a dislipidemia e o estado inflamatório e protrombótico;
- 5. Estado inflamatório sistêmico:** encontram-se secreção aumentada de citocinas inflamatórias (interleucina-6, TNF-alfa) pelo tecido adiposo (visceral) e aumento da proteína C reativa, em associação ao aumento de risco cardiovascular;
- 6. Estado protrombótico:** nota-se secreção aumentada do inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e do fibrinogênio, estimulada pelas citocinas inflamatória;
- 7. Aumento na síntese de Very-Low Density Lipoprotein (VLDL) pelo fígado e aumento da atividade da Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP):** a síntese hepática de VLDL é estimulada pela grande oferta de ácidos graxos livres, levando a aumento dos triglicérides e conseqüente redução do HDL plasmático (maior atividade da CETP). A atividade aumentada da CETP também é uma das responsáveis pela alteração no padrão das partículas de LDL, que se tornam menores e mais densas (tipo B), atingem a camada íntima com mais facilidade e são mais oxidadas, o que as torna mais aterogênicas;

**8. Hipertensão arterial:** acontece pelo aumento da retenção de sódio e água, maior ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e pela ativação do sistema nervoso simpático, pela hiperinsulinemia (em pacientes com resistência a insulina);

**9. Disfunção endotelial:** há menor produção de óxido nítrico (normalmente, estimulada pela insulina), um importante vasodilatador.

## **6.4 SÍNDROME METABÓLICA, RISCO CARDIOVASCULAR E DIABETES MELLITUS**

A SM recebeu muita atenção da comunidade científica nas últimas décadas pela sua frequente associação a doenças cardiovasculares (DCVs) e DM2. Embora não haja dúvidas de que muitos fatores de risco cardiovascular apresentam forte tendência a se manifestarem de forma associada em um mesmo indivíduo, constituindo o conjunto de anormalidades que compõem a SM, há debate acerca da presença dessa síndrome determinar ou não risco maior do que o associado aos seus componentes individuais, ou seja, se a SM é mais do que a soma das suas partes.

Vários estudos realizados no fim do século 20 demonstraram que portadores de SM apresentavam risco, em média, 2 vezes maior de DCV em comparação com adultos da mesma faixa etária sem diagnóstico de SM. Além disso, aqueles com a síndrome em associação a alguma DCV apresentaram aumento de mortalidade total em 1,5 vez, com aumento de 2,5 vezes na mortalidade cardiovascular.

Uma grande meta-análise, publicada em 2007, incluindo um amplo número de pacientes (mais de 170 mil), acabou por

demonstrar que o risco determinado pela presença da SM é superior ao associado à presença dos seus componentes individuais. Ou seja, mesmo após o ajuste estatístico para os fatores de risco tradicionais (hipertensão, dislipidemia etc.), a SM ainda constitui um fator de risco independente para DCV ou morte, com um aumento de risco de 54% (Risco Relativo – RR – de 1,54). As diversas análises deste estudo estão no quadro 6.4.

Assim, a última Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose, de 2017, reconhece a SM como um fator de risco cardiovascular independente.

---

**A SM apresenta associação ainda mais forte ao risco de DM2 do que ao risco para DCV, o que torna o diagnóstico especialmente útil para a predição do risco de evolução para diabetes.**

---

Estima-se que portadores de SM tenham risco 4 vezes maior de DM2 (Quadro 6.4), por isso vários autores, inclusive algumas sociedades, como o European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) e a American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), sugerem que o diagnóstico não seja realizado em portadores de diabetes, pois uma das maiores utilidades da detecção daquela síndrome, a predição de risco elevado de DM, seria perdida em pacientes que já têm diabetes. Outro fato é que a maioria dos portadores de DM2 (70 a 80%) apresenta SM.

**Quadro 6.4** - Risco relativo de complicações associadas à síndrome metabólica

Complicações	Risco relativo (comparado a indivíduos sem síndrome metabólica)
DCV	2,18
Mortalidade cardiovascular	1,91
Mortalidade geral	1,6
DM2	4

**Nota:** risco independente dos componentes individuais da SM.

Essa questão, entretanto, é controversa. Alguns autores sugerem que a detecção de SM em portadores de DM2 seja um adicional de risco, devendo-se intensificar o tratamento, embora não haja evidências sólidas que suportem essa recomendação.

A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica recomenda que o diagnóstico seja feito tanto em quem tem diabetes como em quem não tem, sendo o diagnóstico prévio de diabetes suficiente para preencher um dos componentes da definição da SM (glicemia alterada). Outras patologias estreitamente relacionadas à presença de obesidade central e resistência a insulina, além da DCV e do DM2, são: síndrome dos ovários policísticos, doença hepática gordurosa não alcoólica, apneia obstrutiva do sono, hiperuricemia (com eventual gota ou nefrocalculose) e certas formas de câncer (mama, cólon, próstata, endométrio).

## 6.5 SÍNDROME METABÓLICA E SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma das endocrinopatias mais comuns em mulheres na idade reprodutiva (afeta de 6 a 10% dessa população) e uma das causas mais comuns de infertilidade feminina. Associa-se a manifestações típicas de resistência à insulina, como hiperinsulinemia, intolerância à glicose, dislipidemia aterogênica, acúmulo de gordura abdominal e risco aumentado de hipertensão, DM2 e doenças cardiovasculares, além de câncer do endométrio. Cerca de 50 a 80% têm excesso de peso (com acúmulo de tecido adiposo principalmente na região do tronco). Caracteriza-se por 3 critérios principais:

- 1. Hiperandrogenismo:** clínico (hirsutismo, acne) e/ou laboratorial (aumento dos androgênios plasmáticos);
- 2. Disfunção ovulatória:** demonstrada por oligo anovulação crônica e/ou ovários de aspecto micropolicísticos à ultrassonografia;
- 3. Ausência de outras causas de hiperandrogenismo ou doenças relacionadas:** principalmente hiperplasia adrenal congênita não clássica, tumores secretores de androgênios, uso de drogas com ação androgênica, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia e hipotireoidismo.

**Quadro 6.5** - Alterações clínicas e laboratoriais na síndrome dos ovários micropolicísticos

<b>Hiperandrogenismo</b>	Hirsutismo Acne Seborreia Alopecia androgenética
<b>Distúrbios do ciclo menstrual</b>	Oligomenorreia ou amenorreia
<b>Distúrbios ovulatórios</b>	Oligo-ovulação ou anovulação crônica Atresia folicular Infertilidade
<b>Problemas associados</b>	Obesidade central (50 a 80% dos casos) Maior risco de diabetes tipo 2, hipertensão e DCV Maior risco de carcinoma do endométrio
<b>Alterações laboratoriais</b>	Aumento dos androgênios plasmáticos: testosterona livre, androstenediona Aumento do hormônio luteinizante – LH (proporção LH/FSH > 2) Redução da Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) Hipertrigliceridemia e HDL baixo Hiperuricemia Hiperinsulinemia e intolerância à glicose

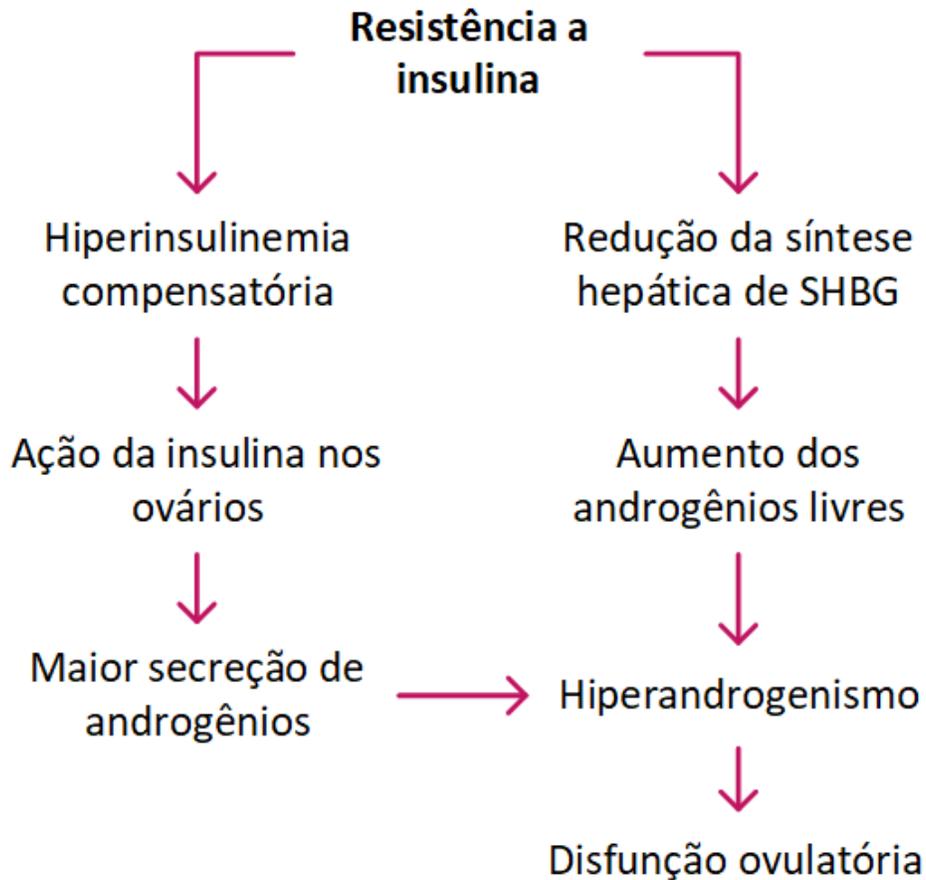
A SOP tem manifestações clínicas que incluem elevação do hormônio luteinizante (LH) e aumento dos androgênios (testosterona livre, androstenediona), levando a manifestações de hiperandrogenismo (hirsutismo, seborreia, acne, alopecia androgênica, virilização), bem como a distúrbios do ciclo menstrual e da ovulação (atresia folicular, anovulação, oligomenorreia, amenorreia).

Embora a fisiopatologia exata não seja totalmente elucidada, os estudos demonstram interação entre a resistência a insulina nos tecidos periféricos e nos ovários com alterações

complexas da secreção de gonadotrofinas e androgênios (Figura 6.3). É possível que a hiperinsulinemia compensatória para a resistência a insulina promova secreção excessiva de androgênios pelos ovários, o que dificulta a ovulação, e redução da produção hepática de SHBG, o que pode aumentar ainda mais os níveis plasmáticos de testosterona livre.

O uso de sensibilizadores, como a metformina, promove melhora significativa no padrão menstrual e pode levar à recuperação da ovulação, com restauração da fertilidade em boa parcela das pacientes com SOP, mas não é a droga de escolha para este fim – usa-se clomifeno. Os anticoncepcionais orais (combinação estrogênio/progestogênio) são considerados agentes de primeira linha nas pacientes que não desejam engravidar, pois podem ajudar a diminuir as manifestações androgênicas da síndrome, principalmente a acne e a seborreia, embora seu efeito no hirsutismo seja mais limitado, e ajudam a reduzir o risco de câncer endometrial. Outras opções são os agentes antiandrogênicos (ciproterona, drospirenona, espironolactona, finasterida etc.), que podem ser interessantes para o tratamento do hirsutismo, mas devem sempre ser usados com métodos contraceptivos.

**Figura 6.3** - Fisiopatologia da síndrome dos ovários micropolicísticos



Fonte: elaborado pelos autores.

## 6.6 SÍNDROME METABÓLICA E DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA) é consequência do excesso de aporte de ácidos graxos para o fígado, devido à lipólise excessiva, e está diretamente relacionada ao acúmulo de gordura visceral e resistência insulínica. A DHGNA engloba a esteatose hepática e a esteatohepatite não alcoólica (NASH), esta última quando ocorre

inflamação e consequente aumento das enzimas hepáticas. O diagnóstico da DHGNA pode ser sugerido a partir de exames de imagem, como ultrassonografia abdominal, tomografia computadorizada ou ressonância magnética de abdome. Evidências indicam que a SM esteja relacionada a um risco maior de progressão de esteatose hepática para NASH.

Cerca de 3 a 5% dos casos de NASH evoluem para cirrose hepática e, em alguns casos, para carcinoma hepatocelular.

## **6.7 MANEJO DA SÍNDROME METABÓLICA**

O correto manejo deve envolver o controle agressivo de todas as comorbidades e fatores de risco cardiovascular, bem como uma intervenção constante dirigida à adoção de um estilo de vida saudável e ao abandono de práticas nocivas (tabagismo, uso abusivo de álcool). Antiagregação plaquetária e pesquisa de isquemia assintomática devem ser indicadas conforme o grau de risco do indivíduo.

O tratamento da obesidade leva a benefícios incontestáveis, com relação a perfil metabólico, controle pressórico e risco de complicações. As estratégias não farmacológicas para perda de peso são essenciais e devem ser reforçadas em toda consulta do paciente com SM, embora sua eficácia seja modesta e, na maioria das vezes, temporária. Portanto, em pacientes com SM e IMC > 27 kg/m<sup>2</sup> (ou > 25 kg/m<sup>2</sup>, segundo alguns autores), o uso de medicamentos antiobesidade, em associação às mudanças de estilo de vida, pode estar bem indicado.

O orlistate é uma droga segura, cujo uso é aprovado no Brasil para pacientes com IMC entre 25 e 29 kg/m<sup>2</sup> que tenham outras comorbidades associadas ao excesso de peso, ou para pacientes com IMC de 30 kg/m<sup>2</sup>, na falha do tratamento não farmacológico. O orlistate apresenta um benefício adicional no contexto da SM ao ajudar na redução da glicemia, triglicerídeos e da pressão arterial. A sibutramina é atualmente contraindicada àqueles com IMC abaixo de 30 kg/m<sup>2</sup>, mas pode ser uma opção para obesos com falha das mudanças do estilo de vida. A sibutramina pode ser mais bem indicada a pacientes com comportamento compulsivo (episódios de binge eating, “beliscar” compulsivo, comer noturno), enquanto o orlistate pode ser a melhor opção àqueles com contraindicação à sibutramina ou com ingestão excessiva de gorduras. Perda de peso de 5 a 10% do peso inicial já produz benefícios clínicos significativos, portanto pode ser usada como meta inicial do tratamento. A liraglutida e a lorcaserina são opções mais novas e mais seguras para tratamento da obesidade e podem trazer melhora dos parâmetros da síndrome metabólica.

O uso de medicamentos antiobesidade sempre deve estar associado a intervenções no estilo de vida e acompanhado.

## 6.8 CONTROVÉRSIAS

Vários problemas relativos à identificação e à importância da SM foram levantados por especialistas no assunto. A European Association for the Study of Diabetes, juntamente com a ADA, reuniu vários especialistas em 2005 para estudar os pontos de maior controvérsia com relação à SM, resumidos a seguir:

1. Os critérios para o diagnóstico da SM são ambíguos, e a razão para o uso dos valores de corte sugeridos é mal definida;
2. O valor de incluir o DM na definição da SM é questionável;
3. A validade de usar a resistência a insulina como etiologia unificadora é incerta;
4. Não há razão clara para incluir ou excluir outros fatores de risco cardiovascular;
5. A medida de risco de DCV varia e depende dos fatores de risco específicos presentes em cada indivíduo;
6. O risco cardiovascular associado à SM não parece ser maior que a soma das suas partes. Depois disso, uma grande meta-análise, publicada em 2007, demonstrou que o risco cardiovascular associado à SM é maior do que o determinado por seus componentes isolados;
7. O tratamento da SM não é diferente do tratamento dos seus componentes;
8. A importância clínica da identificação da SM não é clara.

Devido a todas essas incertezas e controvérsias, vários autores sugerem abandonar a denominação síndrome metabólica, visto que o aglomerado de fatores de risco cardiovascular que a compõem é definido de forma arbitrária pelas várias sociedades, com controvérsias sobre os melhores critérios diagnósticos, e a sua etiologia permanece obscura, embora a resistência insulínica desempenhe papel relevante, tornando difícil o seu reconhecimento como síndrome.

Os mesmos autores, entretanto, argumentam que o achado de vários fatores de risco cardiometabólico em um mesmo indivíduo tenha utilidade para predizer o risco de DM e DCV e motivar o médico a pesquisar e tratar todas as anormalidades. Talvez uma melhor denominação fosse risco cardiometabólico, termo inclusive defendido pela ADA, pois é mais amplo, inclui outros possíveis fatores de risco cardiovascular e é, possivelmente, mais prático, dispensando critérios diagnósticos muitas vezes arbitrários.

# Como diagnosticar e tratar a síndrome metabólica?

A síndrome metabólica deve ser diagnosticada seguindo os critérios da IDF, que são os mais aceitos atualmente. Assim, o excesso de gordura abdominal é o ponto crucial para a síndrome e condição necessária para o diagnóstico.

A síndrome metabólica deve ser tratada com enfoque em modificações de estilo de vida, por meio de dieta hipocalórica (1.200 a 1.500 kcal/d em mulheres e 1.500 a 1.800 kcal/d em homens) e atividade física aeróbica de pelo menos 30 min/dia. O excesso de peso/gordura corporal também pode ser manejado com medicações. Além disso, é importante tratar cada componente da síndrome individualmente quando presente: pré-diabetes/diabetes, dislipidemia e hipertensão arterial.

# Obesidade

*Leandro Arthur Diehl  
Rodrigo Antônio Brandão Neto  
Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto*

## 1. Introdução

Obesidade, segundo definição da Organização Mundial da Saúde (1998), é o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corpórea, até um nível em que comprometa a saúde. Trata-se de uma doença crônica complexa e multifatorial, com importante aumento do risco de complicações, como *diabetes mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, osteoartropatias degenerativas, neoplasias etc.

## 2. Diagnóstico

Há vários métodos para diagnosticar o excesso de gordura corpórea, como a densitometria (DEXA), a bioimpedância, a medição da água corpórea total usando isótopos marcados e outros (determinação da densidade corpórea por imersão em água, tomografia, ultrassonografia etc.), que, em geral, são restritos a situações de pesquisa devido ao seu alto custo. O método mais simples, econômico e prático para o diagnóstico da obesidade é a determinação do chamado Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pela fórmula a seguir.

**IMC = peso (kg) dividido pelo quadrado da altura (metros)**

Pela sua simplicidade, o IMC é o meio mais utilizado atualmente para o diagnóstico clínico da obesidade, apesar de apresentar algumas limitações, como não distinguir se o excesso de peso se deve a acúmulo de gordura ou de massa magra (indivíduos extremamente musculosos, por exemplo, podem apresentar IMC alto, apesar de apresentarem baixa porcentagem de gordura corpórea), não avaliar a distribuição regional de gordura (se predomina no compartimento visceral ou subcutâneo) e ser falsamente elevado em situações como anasarca. A vantagem é apresentar uma excelente correlação com o risco de doenças associadas à obesidade (diabetes, hipertensão, osteoartrose, doença cardiovascular) e de mortalidade (aumenta progressivamente a partir de 30kg/m<sup>2</sup>), o que corrobora seu uso rotineiro na prática clínica. Em indivíduos com IMC de 35 ou mais, o risco de morte prematura é 2 vezes maior do que o de pessoas magras. Mulheres obesas com IMC acima de 40, por sua vez, têm risco 13 vezes maior de morte súbita. No estudo de Framingham, homens com excesso de peso apresentaram taxa de mortalidade quase 4 vezes maior do que homens com peso normal.

*Tabela 1 - Classificação do peso corpóreo segundo o índice de massa corpórea*

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Diagnósticos
<18,5	Baixo peso
18,5 a 24,9	Normal ou eutrófico
25 a 29,9	Sobrepeso ou pré-obeso
30 a 34,9	Obesidade classe I
35 a 39,9	Obesidade classe II
≥40	Obesidade classe III

*Observação: alguns autores incluem a categoria obesidade classe IV, ou superobesidade, para indivíduos com IMC ≥50.*

Um método relativamente simples de avaliação da composição corpórea, muito utilizado por nutricionistas e outros profissionais da

área de saúde, é a plicometria, em que é realizada a aferição da espessura das pregas cutâneas em vários pontos padronizados, com os valores comparados a uma tabela para obter a porcentagem de gordura corpórea do indivíduo. Outra técnica que pode avaliar a porcentagem de gordura corpórea é a bioimpedância elétrica: considera-se normal, no homem, percentual de gordura corpórea entre 18 e 25% e, na mulher, entre 20 e 30%.

Vários trabalhos demonstraram que a obesidade localizada principalmente na região abdominal ou acima da cintura, chamada androide, centrípeta ou central, está relacionada a maior risco de complicações metabólicas e cardiovasculares; ao contrário da obesidade que se concentra principalmente na região coxofemoral, ou obesidade ginecoide, que se associa, predominantemente, a problemas musculoesqueléticos e insuficiência venosa nos membros inferiores.

A obesidade androide, apesar do nome, não é exclusiva do sexo masculino, assim como a obesidade ginecoide pode ser encontrada em homens. A primeira delas se deve ao acúmulo de gordura preferencialmente na região abdominal (subcutânea e visceral – no omento e no mesentério), enquanto a última se deve ao acúmulo predominante de tecido adiposo subcutâneo em quadris, nádegas e coxas.

A tomografia e a ressonância magnética são os métodos mais acurados para a mensuração da gordura visceral, mas têm alto custo. Por isso, a medida da circunferência abdominal é, em geral, utilizada na prática clínica como medida indireta da gordura visceral. Considera-se normal circunferência abdominal <94cm (em homens) ou <80cm (em mulheres), embora esses valores de referência possam variar dependendo da população (etnia) estudada. A circunferência abdominal está fortemente associada ao risco de eventos cardiovasculares, como já foi demonstrado por vários estudos (Tabela 2). Homens com cintura >102cm apresentam risco 4,6 vezes maior de, pelo menos, 1 fator de risco cardiovascular, o

que também é observado em mulheres com cintura >88cm (risco 2,6 vezes maior).

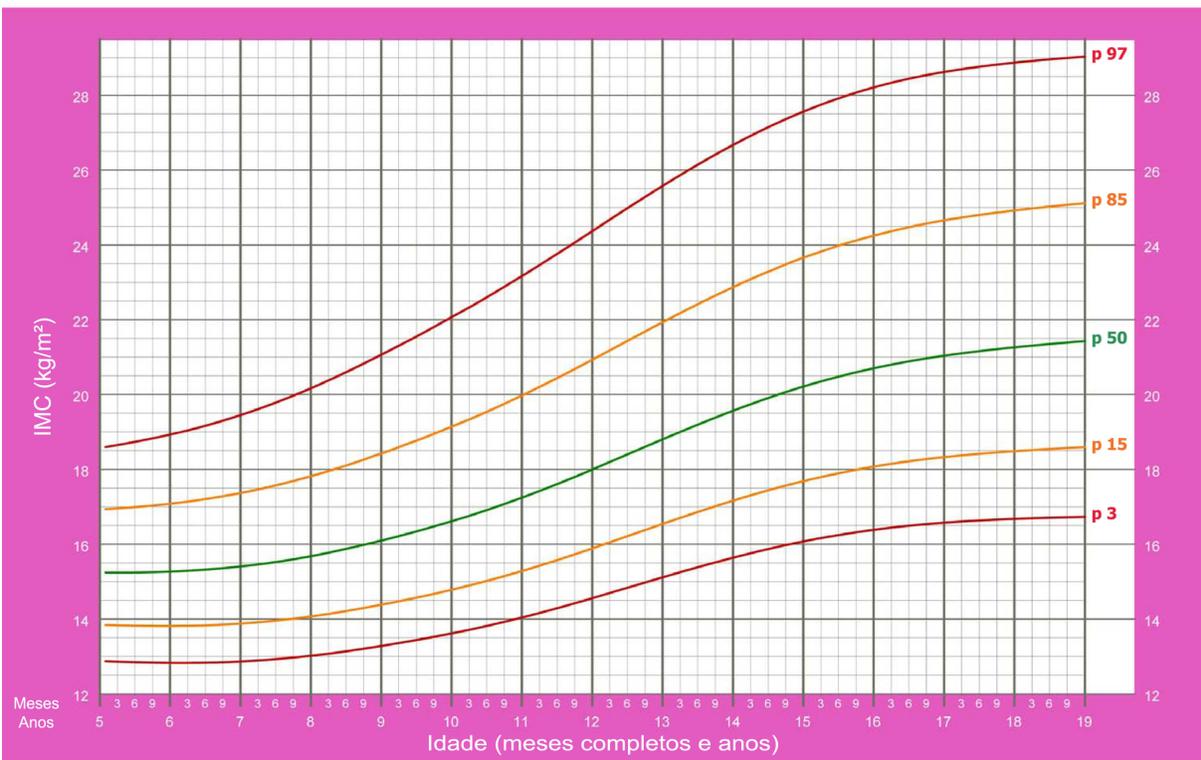
*Tabela 2 - Risco de complicações cardiovasculares associado à circunferência abdominal*

	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>
<b>Elevado</b>	Cintura >94cm	Cintura >80cm
<b>Muito elevado</b>	Cintura >102cm	Cintura >88cm

A Relação Cintura-Quadril (RCQ) também tem correlação significativa com o risco de complicações cardiovasculares e metabólicas da obesidade. Considera-se aumentada RCQ >0,85 em mulheres e >0,9 em homens. Em crianças e adolescentes, o diagnóstico é feito pelo percentil do IMC, ou seja, pela comparação do IMC da criança com a média de IMC de crianças do mesmo sexo e da mesma faixa etária. Define-se obesidade quando a criança está com um percentil do IMC  $\geq 97$  e sobrepeso quando esse percentil está entre 85 e 97 (ou pelo escore z: obesidade com escore z acima de +2, e sobrepeso com escore z entre +1 e +2). Os dados mais comumente utilizados para comparação em crianças são os da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2007), na forma dos gráficos (curvas) apresentados nas Figuras 1 e 2.

## IMC por idade MENINAS

Dos 5 aos 19 anos (percentis)



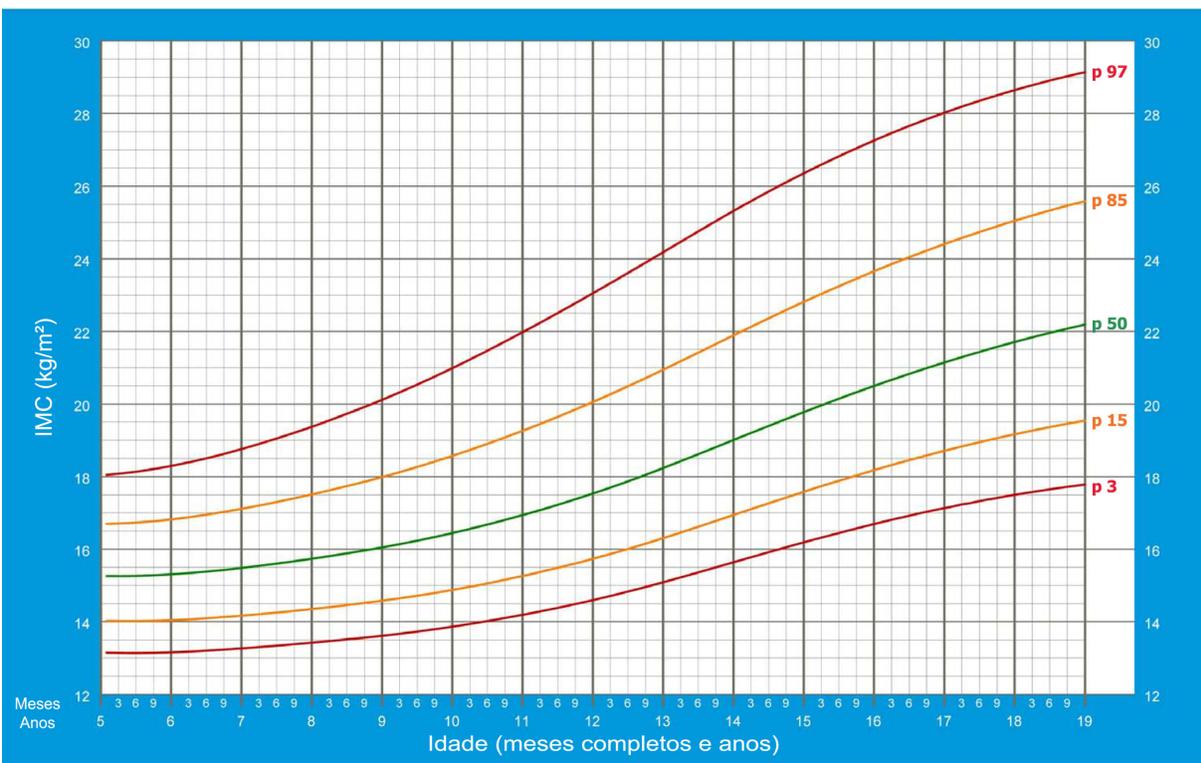
Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

**Figura 1 - Gráfico de percentis do índice de massa corpórea para meninas com 5 a 19 anos de idade**

**Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2007.**

## IMC por idade MENINOS

Dos 5 aos 19 anos (percentis)



Fonte: WHO Growth reference data for 5-19 years, 2007 (<http://www.who.int/growthref/en/>)

**Figura 2 - Gráfico de percentis do índice de massa corpórea para meninos com 5 a 19 anos de idade**

**Fonte: Organização Mundial da Saúde, 2007.**

## 3. Epidemiologia

Atualmente, a obesidade é uma das condições mais comuns no atendimento médico primário, havendo mais de 1,6 bilhão de adultos acima do peso e 300 milhões de obesos. Sua prevalência vem aumentando expressivamente nas últimas décadas, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento.

O fenômeno caracterizado pela coexistência, num mesmo período, de casos de obesidade (geralmente, em adultos) e desnutrição (em geral, em crianças), observado em vários países pobres, é

conhecido como transição nutricional e denota o acesso da população carente a alimentos de baixa qualidade (ricos em carboidratos e gorduras, mas pobres em proteínas e oligoelementos de maior valor nutritivo).

No Brasil, o excesso de peso já é o transtorno nutricional mais prevalente, ultrapassando em muito os números da desnutrição. Cerca de 52% da população adulta do Brasil (quase 70 milhões de pessoas) estão acima do peso, e aproximadamente 18% apresentam obesidade, segundo dados do estudo Vigitel, de 2014. Essa prevalência vem crescendo significativamente nas últimas décadas (em 2008, por exemplo, eram 43% com excesso de peso e 13% com obesidade). Entretanto, o baixo peso corpóreo (indicativo de desnutrição) é observado em apenas 4% dos adultos brasileiros, segundo a Pesquisa de Orçamentos Familiares divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2003.

Também no Brasil, as maiores prevalências de obesidade atualmente são observadas entre homens com renda familiar *per capita* superior a 5 salários mínimos. Nos Estados Unidos, um dos países com mais obesos no mundo, cerca de 70% da população apresentam excesso de peso, 36% obesidade e 6% obesidade classe III (antigamente conhecida como obesidade mórbida). Se nenhuma medida efetiva for tomada para conter o avanço da obesidade, será provável que o número de obesos dobre em todo o mundo até 2025, segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, passando a afetar mais de 50% dos adultos nos Estados Unidos e mais de 30% dos adultos no Brasil.

A pandemia de obesidade atinge adultos, adolescentes e crianças de ambos os sexos e de todas as classes socioeconômicas. Estudos observacionais realizados nos Estados Unidos mostram que o número de crianças obesas aumentou 2 vezes, e o de adolescentes obesos, 3 vezes desde 1980. Naquele país e em vários outros, observa-se, ainda, aumento na incidência das doenças relacionadas à obesidade nessa faixa etária, como diabetes tipo 2, dislipidemia, esteato-hepatite não alcoólica, apneia

do sono, entre outras. No Brasil, um estudo de 2009 demonstrou que a obesidade infantil era observada em 17% dos meninos e 12% das meninas entre 5 e 9 anos.

A obesidade paterna é um fator de risco importante para obesidade infantil – 2/3 das crianças com ambos os pais obesos serão obesas, comparados a 50% quando apenas 1 dos pais é obeso e 10% quando ambos os pais são magros. O risco de um paciente continuar obeso na vida adulta é de 50 a 70% se ele era obeso na infância e de 80% se ele era obeso na adolescência.

## **4. Regulação do peso corpóreo**

O peso corpóreo é estreitamente regulado em humanos por um complexo sistema que envolve, principalmente, o hipotálamo, o tecido adiposo e o trato gastrointestinal. Um grande número de moléculas contribui para essa regulação, e citaremos as principais.

### **A - Hipotálamo**

Trata-se do centro da regulação do peso corpóreo, em que são recebidos e integrados os sinais vindos da periferia e emitidos sinais químicos e nervosos que regularão a fome e o gasto energético basal. Há 2 sistemas antagônicos e complementares no hipotálamo, conforme exposto na Tabela 3.

Tabela 3 - Vias nervosas hipotalâmicas responsáveis pela regulação do peso corpóreo

<b>“Via catabólica” – neurônios secretores de POMC e CART</b>
- Envolvem: neurônios que secretam pró-opiomelanocortina (POMC) e transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART), bem como o hormônio estimulador da melanina (alfa-MSH);
- São neurônios estimulados pela leptina, dentre outros;
- Levam a aumento do gasto energético (termogênese), diminuição do apetite e, conseqüentemente, perda de peso (correspondendo à via catabólica);
- Localizam-se, predominantemente, na área ventromedial do hipotálamo (antigamente denominada área da saciedade);
- Lesões na área ventromedial acarretam hiperfagia e obesidade;
- Os que são estimulados pela leptina (entre outros) levam a aumento do gasto energético (termogênese).

<b>“Via anabólica” – neurônios secretores de NPY e AgRP</b>
- Envolvem: neurônios que secretam neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada ao agouti (AgRP);
- São estimulados pela grelina e inibidos pela leptina (entre outros);
- Levam a redução do gasto energético, aumento do apetite e conseqüente ganho de peso (via anabólica);
- Também estão localizados na área ventromedial do hipotálamo (núcleos ventromedial e arqueado).

Outra região do hipotálamo essencial para a regulação do peso é a área lateral que, juntamente com o núcleo paraventricular, recebe aferentes da área ventromedial. A área lateral do hipotálamo integra os sinais das vias catabólica e anabólica. O NPY e a AgRP (sinais anabólicos) inibem a ativação dos receptores da melanocortina (MC4R e MC3R), enquanto a POMC/alfa-MSH e o CART (sinais catabólicos) aumentam a atividade desses receptores. A ativação de MC4R no núcleo paraventricular e na área lateral leva a saciedade, e a ativação de MC3R aumenta o gasto energético. Lesões na área

lateral do hipotálamo costumam cursar com hipofagia, perda de peso e redução do crescimento.

## **B - Tecido adiposo**

O tecido adiposo é o local onde é armazenada energia. Quando a ingesta calórica diária é igual ao gasto energético (em número de calorias), a reserva de energia do corpo é mantida constante, sem variação do peso corpóreo. Entretanto, quando a ingesta excede o gasto (entrada de calorias pela dieta → gasto de calorias pelo metabolismo basal + atividade física + efeito termogênico dos alimentos), ocorre o balanço energético positivo, e as calorias excedentes são transformadas em triglicérides e armazenadas nos adipócitos.

Além da sua função como reserva de energia na forma de triglicérides, as células adiposas têm um papel importante na regulação do metabolismo, por intermédio da secreção de várias substâncias com ação endócrina, dentre elas a leptina e a adiponectina. Quanto maior a quantidade de tecido adiposo, maiores os níveis plasmáticos de leptina e menores os de adiponectina.

A leptina é ligada aos receptores no hipotálamo, em que ocasiona diminuição do apetite e aumento do gasto calórico. Grande parte dos obesos apresenta altos níveis de leptina sérica, indicando possível resistência hipotalâmica ao hormônio.

A adiponectina é produzida pelos adipócitos em quantidade inversamente proporcional à porcentagem de gordura corpórea em adultos. Baixos níveis de adiponectina, como os encontrados em obesos, aumentam a resistência a insulina e estão associados ao *Diabetes Mellitus* (DM) tipo 2 e aos demais componentes da síndrome metabólica.

Quando há excesso de gordura corpórea, aumenta também a produção de outras substâncias bioativas pelos adipócitos, como

resistina, fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), interleucina-6, inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e outras citocinas, as quais podem contribuir para aumentar o risco de diabetes e doença cardiovascular em obesos.

## C - Trato gastrointestinal

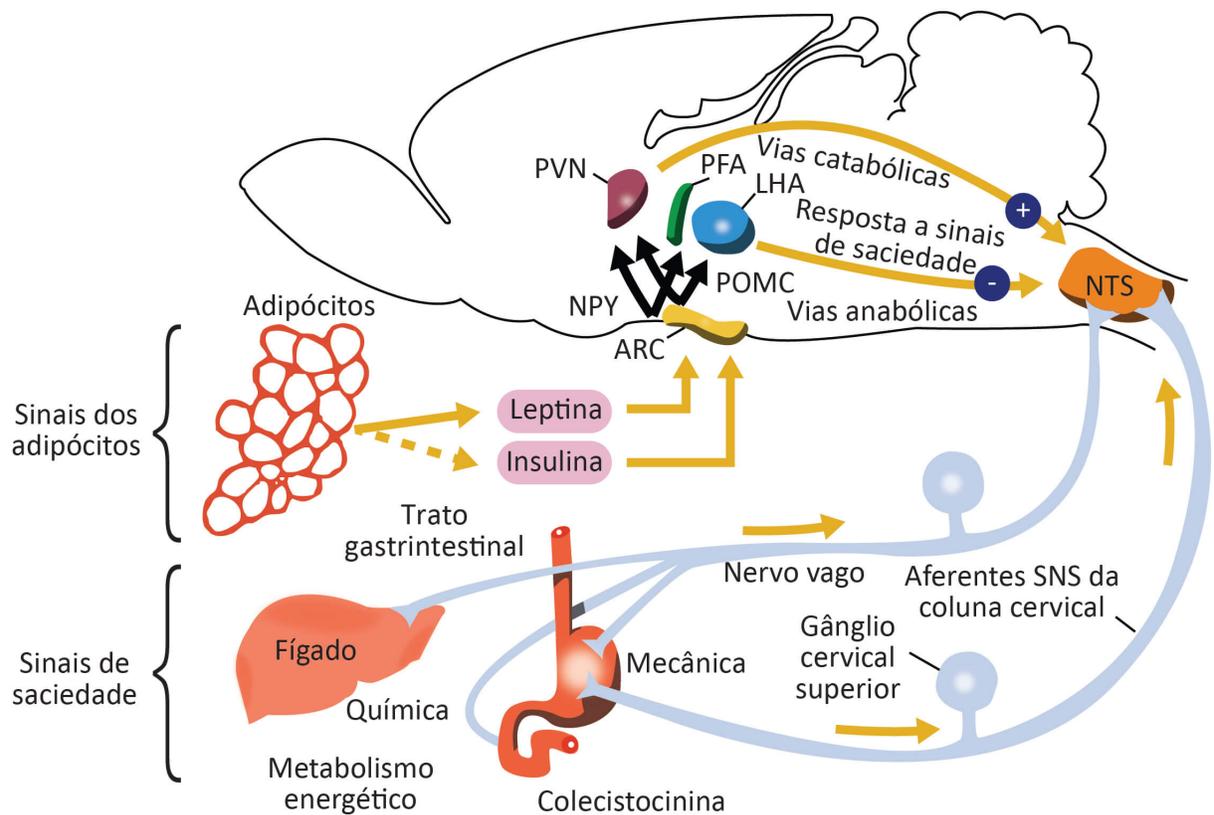
O trato gastrointestinal produz várias substâncias que ajudam a regular o peso corpóreo. Na situação de jejum, as células do fundo gástrico secretam altos níveis de grelina, que age no hipotálamo estimulando o apetite e a busca por alimento, além de estimular a secreção de hormônio do crescimento (GH) pela hipófise. Os níveis de grelina caem rapidamente logo após uma refeição e também na cirurgia bariátrica (Fobi-Capella).

No período pós-prandial imediato, ocorre, além da redução dos níveis de grelina, aumento pronunciado da concentração plasmática de insulina, colecistocinina, peptídeo YY3-36 e peptídeo glucagon-*like* 1 (GLP-1), entre outros, que inibem o apetite, retardam o esvaziamento gástrico e aumentam ligeiramente o gasto energético.

Uma importante consequência da complexidade do mecanismo regulatório do peso corpóreo é a sua tendência a manter o peso constante em longo prazo, apesar de existirem pequenas variações no consumo calórico e no gasto energético em curto prazo. Além disso, vários estudos indicam que a resposta adaptativa à perda de peso costuma ser muito mais vigorosa do que a resposta ao ganho de peso. Um obeso que começa a perder peso com uma dieta hipocalórica, por exemplo, pode ter redução em torno de 8kcal/kg de massa magra ao dia no seu gasto energético, dificultando a perda de peso adicional. No jejum prolongado ou em uma restrição calórica importante, essa queda do metabolismo basal pode chegar a 30%. Esse é um dos fatores responsáveis pela recuperação de peso em grande parcela dos obesos, após a perda de alguns quilos com a restrição calórica.

*Tabela 4 - Principais moléculas produzidas fora do sistema nervoso central e envolvidas na regulação do peso corpóreo e do metabolismo*

<b>Moléculas</b>	<b>Onde são produzidas</b>	<b>Funções fisiológicas</b>	<b>Como estão na obesidade</b>
Grelina	Fundo gástrico	Estímulo ao apetite no período pré-prandial e à secreção de GH	Sem alterações
Leptina	Tecido adiposo	Sinalização ao hipotálamo do “estoque” de gordura corpórea	Aumentada (obesos frequentemente são resistentes a leptina)
Adiponectina	Tecido adiposo	Estimulo à sensibilidade a insulina	Diminuída
Insulina	Pâncreas	Estimulo à captação de glicose pelos tecidos periféricos	Aumentada (obesos frequentemente são resistentes a insulina)
Colecistocinina, PYY3-36	Intestino delgado	Inibição do apetite e retardo do esvaziamento gástrico	Sem alterações



<i>POMC: pró-opiomelanocortina</i>	<i>LHA: núcleo lateral do hipotálamo</i>
<i>NPY: neuropeptídeo Y</i>	<i>ARC: núcleo arqueado do hipotálamo</i>
<i>PFA: núcleo periférico adjacente</i>	<i>NTS: Núcleo do Trato Solitário</i>
<i>SNS: Sistema Nervoso Simpático</i>	<i>PVN: núcleo paraventricular do hipotálamo</i>

**Figura 3 - Modelo neuroendócrino da regulação do peso corpóreo**

## 5. Por que há tantos obesos?

A obesidade é uma doença multifatorial, causada, na grande maioria, pela interação entre fatores ambientais (representados pelos hábitos de vida) e pela predisposição genética do indivíduo.

### A - Fatores ambientais e de comportamento

O equilíbrio entre a ingesta e o gasto energético é muito delicado, portanto pequenas flutuações em um desses componentes podem levar a variação importante do peso ao longo do tempo. Como exemplo, podemos citar que o aumento de 1% na ingesta calórica diária leva ao ganho médio de 1kg/ano. Nas últimas décadas, com a industrialização e a urbanização, os indivíduos assumiram trabalhos mais sedentários e novas atividades de lazer (televisão, computador etc.), com importante redução do gasto energético diário. Nunca houve tantas opções de alimentos tão densamente calóricos, com alto conteúdo de gorduras e alto índice glicêmico, que, caracteristicamente, estão prontos para consumo no trabalho, no descanso, no automóvel etc. Além disso, são pouco custosos, livremente disponíveis e altamente palatáveis, devido à gordura e ao açúcar, levando à tendência de consumo maior do que o necessário.

Uma pesquisa do IBGE sobre o padrão alimentar do brasileiro mostrou que, de 1974 a 2003, houve um aumento de 50% no consumo de carnes, 16% no consumo de óleos vegetais, 80% no consumo de refeições prontas e 400% no consumo de biscoitos. Erros alimentares comuns no Brasil são o excesso de açúcar refinado (responsável por 13% da ingesta calórica diária, em média) e o baixo consumo de frutas e verduras. O estudo Vigitel, de 2011, mostrou que o brasileiro consome largas quantidades de refrigerantes, carnes e leite integral.

## **B - Genética**

É possível que características genéticas influenciem o crescente número de pessoas obesas. Isso se explica pelo fato de que, na Pré-História (antes do advento da agricultura e da pecuária), os indivíduos com maior facilidade para engordar e com menor gasto energético basal (o chamado fenótipo poupador, ou *thrifty phenotype*) conseguiram sobreviver melhor aos frequentes períodos de escassez alimentar e reproduzir-se. Com isso, houve uma pressão evolutiva, selecionando indivíduos com maior facilidade para ganhar peso.

Algumas causas de obesidade monogênica (derivadas de mutações em um único gene) já foram identificadas. A mais comum em humanos é a mutação do MC4R/18q21.32 (presente em, aproximadamente, de 2 a 3% dos obesos). Mutações do gene e do receptor da leptina (LEPR) também podem causar obesidade, potencialmente tratável com a reposição de leptina recombinante humana. A obesidade comum, entretanto, tem origem poligênica.

Sabe-se, ainda, que algumas síndromes genéticas costumam apresentar a obesidade como uma das suas características mais marcantes. É o caso da síndrome de Prader-Willi, causa mais comum de obesidade sindrômica, que cursa com hipogonadismo, deficiência de GH e hiperfagia e obesidade severas.

## **C - Causas hormonais**

O excesso de peso pode ser facilitado por alterações hormonais. O hipotireoidismo, por exemplo, pode associar-se a discreto ganho de peso (3 a 5kg), por redução de gasto energético, repouso e retenção líquida, mas geralmente cursa com hiporexia, portanto não é uma causa comum de obesidade.

Outras deficiências hormonais podem ser associadas à diminuição da atividade metabólica, como ocorre no pan-hipopituitarismo, no hipogonadismo e na deficiência de GH.

O excesso hormonal também pode levar a aumento de peso. O exemplo mais típico é o hipercortisolismo (síndrome de Cushing), que, tipicamente, leva ao depósito de gordura centrípeta, com os membros afinados pelo consumo muscular. A acromegalia também se associa frequentemente a ganho de peso excessivo.

## **D - Outras causas**

Várias medicações predispoem a ganho de peso, devido ao aumento do apetite ou à redução da saciedade (exemplo:

psicotrópicos), ou efeito anabólico direto (exemplo: insulina). Lesões hipotalâmicas (como as decorrentes de um macroadenoma hipofisário ou do seu tratamento, por exemplo) podem perturbar a regulação normal do gasto energético e do apetite e determinar obesidade, por vezes, severa. A Tabela 5 apresenta uma relação das principais causas de obesidade secundária.

*Tabela 5 - Principais causas de obesidade secundária*

<b>Causas genéticas</b>
- Monogênicas: mutações no gene do MC4R (mais comum), leptina, receptor da leptina, POMC, PPAR-gama, peptídeo YY, CCKR;
- Síndromes associadas à obesidade: Prader-Willi, Bardet-Biedl, X frágil, osteodistrofia hereditária de Albright, Ahlstrom, Cohen.
<b>Endocrinopatias</b>
- Pan-hipopituitarismo;
- Hipogonadismo;
- Deficiência de GH;
- Síndrome de Cushing;
- Acromegalia;
- Insulinoma;
- Hipotireoidismo (geralmente causa discreto ganho de peso, da ordem de 3 a 5kg).
<b>Uso de medicamentos</b>
- Corticosteroides;
- Psicotrópicos: antidepressivos tricíclicos, paroxetina, mirtazapina, benzodiazepínicos, antipsicóticos, lítio;
- Anticonvulsivantes: valproato, gabapentina, carbamazepina;
- Antidiabéticos: insulina, sulfonilureias;
- Outros: ciprooptadina, betabloqueadores.
<b>Lesões hipotalâmicas</b>

## **6. Complicações**

---

## Importante

A obesidade é uma doença crônica complexa multifatorial associada a múltiplas complicações metabólicas, cardiovasculares, osteoarticulares, transtornos psiquiátricos e neoplasias (mama, rins, endométrio, cólon).

---

A Organização Mundial da Saúde definiu a obesidade como uma doença pelas importantes repercussões do excesso de peso sobre a morbimortalidade e a qualidade de vida do indivíduo e pelo grande impacto em saúde pública.

As complicações do excesso de peso são mais graves quanto maior é o grau de obesidade. As principais comorbidades relacionadas são as complicações metabólicas: resistência a insulina, hiperinsulinemia, DM2, dislipidemia (hipertrigliceridemia, baixo HDL e aumento das partículas pequenas e densas de LDL) e Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), que aumentam muito o risco de morbidade e mortalidade cardiovascular. A associação de todos esses fatores de risco cardiovascular configura a síndrome metabólica. Outras complicações extremamente comuns são a doença cardíaca e a colecistopatia litiásica.

Homens costumam apresentar acúmulo de gordura, principalmente na região do abdome (obesidade centrípeta – visceral), que cursa com aumento da resistência insulínica e do risco cardiovascular. Entretanto, mulheres costumam ter maior acúmulo de tecido adiposo na região do quadril e das coxas (obesidade centrífuga – subcutânea), com maior risco de doenças osteoarticulares (artrose de joelhos e quadris) e varizes nos membros inferiores. Algumas neoplasias (mama, rins, endométrio, cólon) são mais comuns em obesos. Podem ocorrer transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão, desajuste social, estigmatização e isolamento, nessa população.

## **A - Hipertensão arterial sistêmica**

Há relação direta entre o IMC e a pressão arterial, comprovada por grandes estudos clínicos, e a prevalência de hipertensão aumenta linearmente com a obesidade. Há referências de que até 50% da população de obesos apresentem níveis pressóricos acima do normal ou estão em tratamento para HAS, com prevalência 2 vezes maior do que as pessoas com IMC normal. Estima-se que, para cada quilo de peso acima do normal, o risco de hipertensão aumenta em 4%.

## **B - Dislipidemia**

Vários estudos mostram que o IMC se correlaciona de forma linear com colesterol total, colesterol LDL e triglicérides plasmáticos, além da correlação inversa com o colesterol HDL. Por um lado, enquanto o ganho de peso na vida adulta se associa ao desenvolvimento de um perfil lipídico aterogênico (aumento do colesterol total e dos triglicérides, elevação discreta do colesterol LDL e mudança do padrão do LDL com o predomínio das partículas menores e mais densas – tipo B –, e redução do colesterol HDL), a perda de peso, por outro lado, geralmente provoca redução de triglicérides e LDL e aumento do HDL.

## **C - Resistência a insulina e *diabetes mellitus***

O aumento do tecido adiposo central (visceral) apresenta relação direta com a resistência insulínica e a hiperinsulinemia. A resistência a insulina, provavelmente, é a anormalidade mais comumente encontrada em associação à obesidade central, pela maior liberação de ácidos graxos livres pela gordura visceral, redução da adiponectina e aumento de citocinas inflamatórias (exemplo: TNF-alfa).

Vários estudos mostram forte associação entre o IMC e o risco de DM2. Mulheres com sobrepeso, por exemplo, têm risco 8 vezes maior, enquanto mulheres com IMC acima de 35kg/m<sup>2</sup> têm aumento de risco de 39 vezes.

## **D - Doença cardiovascular**

O risco de aterosclerose está aumentado, principalmente em níveis de IMC maiores que 23kg/m<sup>2</sup> em homens e 22kg/m<sup>2</sup> em mulheres. O risco de doenças tromboembólicas também é aumentado e pode estar relacionado aos estados pró-inflamatório e protrombótico associados a resistência insulínica, obesidade e, finalmente, aterosclerose.

O risco de doença cardiovascular é pelo menos 3 vezes maior em obesos do que em pessoas com IMC normal. A prevalência de qualquer doença cardiovascular é de 37% em obesos, 21% em pacientes com sobrepeso e 10% em pacientes com peso normal. Esse aumento de risco permanece significativo mesmo após ajuste para outros fatores de risco (hipertensão, dislipidemia), o que levou a American Heart Association a declarar que a obesidade é um fator de risco independente para coronariopatia.

O risco dessas complicações correlaciona-se bem com o conteúdo de gordura visceral abdominal e pode ser avaliado por meio da medida da circunferência abdominal. O risco cardiovascular está aumentado em homens com cintura >94cm e em mulheres com cintura >80cm e muito aumentado naqueles com cintura >102cm e naquelas com cintura >88cm.

Obesos também apresentam o dobro de risco de insuficiência cardíaca congestiva em comparação a indivíduos com IMC normal.

## **E - Doenças respiratórias**

A restrição ventilatória por aumento da pressão sobre a parede torácica pode acarretar hipertensão pulmonar, hipoventilação e maior tolerância a hipercapnia, hipóxia ou ambos (síndrome de Pickwick).

Outra condição bastante prevalente entre obesos é a síndrome da apneia/hipopneia do sono, em que acontecem dificuldades ventilatórias, apesar de esforços inspiratórios presentes, pela obstrução parcial ou completa das vias aéreas altas. Nessas situações, a hipóxia e a hipercapnia resultantes desencadeiam importante descarga adrenérgica, com consequentes picos hipertensivos (e maior risco de desenvolver HAS crônica), aumento do risco de arritmias ventriculares e morte súbita. Deve-se considerar a polissonografia a pacientes com sonolência diurna e circunferência do pescoço >40cm. A apneia obstrutiva do sono está presente em, pelo menos, 50% daqueles com IMC  $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup>.

## **F - Doenças hepáticas**

A obesidade também está relacionada a alterações da função hepática, provavelmente provocadas pela resistência a insulina. A mais importante delas é a Doença Hepática Esteatótica Não Alcoólica (DHENA), também conhecida como doença gordurosa do fígado (*fatty liver disease*). Dentre as alterações hepáticas que podem fazer parte da DHENA e apresentam relação com a obesidade visceral, estão a hepatomegalia, a esteatose hepática, a Esteato-Hepatite Não Alcoólica (EHNA), fibrose e cirrose hepáticas e hepatocarcinoma. O grau de dano tecidual hepático se correlaciona com o IMC. Embora as aminotransferases sejam as enzimas mais frequentemente alteradas na DHENA (principalmente a TGP), não se correlacionam com a gravidade da alteração histológica; muitos pacientes evoluem para fibrose ou cirrose com níveis de TGO e TGP dentro da normalidade. Devem-se excluir outras causas de lesão hepática (uso de álcool, hepatites virais, medicamentos, distúrbios congênitos).



**Figura 4 - Esteatose hepática: hiperecogenicidade do parênquima hepático e borramento das margens vasculares**

A DHENA é a doença hepática mais comum nos Estados Unidos, hoje, com sua frequência acompanhando o aumento alarmante nos casos de obesidade. Estima-se que até 33% dos adultos apresentem algum grau da doença. Cursa geralmente de forma assintomática e costuma ser detectada por exames realizados por outros motivos (transaminases, ultrassonografia). Há discussão sobre as indicações de biópsia hepática em obesos e em indivíduos com a síndrome metabólica, uma vez que pacientes acima do peso normal mostraram, à biópsia, 75% de prevalência de esteatose,

20% de esteato-hepatite e 2% de cirrose hepática oligossintomática. A prevalência de acometimento hepático é ainda maior em obesos com DM2 (70%) e/ou hipertrigliceridemia. Pode haver evolução para cirrose, com possível indicação de transplante hepático. A perda de peso, em geral, leva à regressão da maioria das alterações (exceto fibrose), mas perdas rápidas e muito pronunciadas, como a que ocorre após a cirurgia bariátrica, ou alterações cíclicas do peso podem piorar a EHNA. Algumas medicações também podem ajudar a reduzir as alterações hepáticas, como metformina, pioglitazona, genfibrozila e atorvastatina, mas o melhor resultado é obtido com a perda de peso (pelo menos 5 a 10% de redução do peso corpóreo). Vitamina E (800mg/d) é uma boa opção em pacientes não diabéticos com esteato-hepatite.

A evolução dos pacientes com EHNA ainda não é bem definida pela literatura, mas aqueles com esteatose isolada sem fibrose e inflamação parecem apresentar bom prognóstico. Deve-se acrescentar, porém, que a cirrose hepática é a 2ª maior causa de morte em pacientes com diagnóstico de EHNA, após as doenças cardiovasculares, com risco relativo 7 vezes maior que o da população com as mesmas características demográficas.

A colecistopatia litiásica é outra patologia associada à obesidade. Os cálculos costumam ser de colesterol, formados pela secreção hepática excessiva desse lipídio na bile, que fica supersaturada. O risco de colecistopatia é 3 vezes maior em obesos. Curiosamente, tanto a obesidade como a perda de peso podem aumentar o risco de cálculos biliares. Cerca de 10 a 25% dos obesos submetidos a dieta muito restrita acabam desenvolvendo cálculos nos primeiros meses de emagrecimento, 1/3 deles com sintomas.

## **G - Neoplasias**

Em mulheres obesas, há aumento do risco de câncer de mama, endométrio (de 34 a 56% dos casos de neoplasia endometrial ocorrem em obesas), ovários, cérvix, rins, vesícula biliar e cólon.

Em homens, há risco aumentado de câncer de cólon, rins e, possivelmente, de próstata.

## H - Outras patologias

Outras complicações associadas incluem osteoartrose de quadris e joelhos, principalmente em idosos; catarata; hiperuricemia e gota; refluxo gastroesofágico; em mulheres, infertilidade, irregularidade menstrual e hiperandrogenismo, relacionados à Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP); acantose *nigricans*; transtornos psiquiátricos (depressão, ansiedade, distúrbios alimentares) e dificuldades de ajustamento social (menor taxa de matrimônios e de maternidade).

## I - Mortalidade

A obesidade reduz a expectativa de vida. O aumento de risco de morte começa a existir a partir de 25 a 29kg/m<sup>2</sup>. Assim, com IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>, a mortalidade se eleva em 40 a 60% e, com IMC  $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup>, é praticamente dobrada. Uma pessoa de 25 anos, com obesidade classe III, apresenta redução de 12 anos na sua expectativa de vida em comparação a um indivíduo não obeso da mesma idade.

Nos Estados Unidos, atualmente, 300.000 mortes ocorrem todo ano em decorrência da obesidade, o que a torna a 2<sup>a</sup> maior causa prevenível de morte naquele país, perdendo apenas para o tabagismo.

# 7. Tratamento não farmacológico

---

## Tratamento

O objetivo inicial do tratamento não farmacológico da obesidade é a perda de 5% do peso corpóreo em 6 meses.

---

O tratamento da obesidade deve contemplar o paciente obeso como um todo, visando a um estilo de vida mais saudável, com redução do risco de complicações decorrentes do excesso de peso. A perda deste, mesmo modesta, pode produzir melhoras clínicas significativas nos controles pressórico, lipídico e glicêmico, com melhor qualidade de vida.

O objetivo ideal seria a normalização do IMC em todos os casos, mas nem sempre essa é uma meta possível; por isso, geralmente se estabelece, como objetivo razoável, a perda de 5% do peso inicial em 6 meses. Uma perda de 10% do peso inicial é considerada ótima.

O principal componente do tratamento, que deve ser orientado para qualquer grau de obesidade, é a mudança dos hábitos de vida, expostos a seguir.

## **A - Reeducação alimentar**

A diminuição do número médio de calorias ingeridas no dia é o principal determinante dietético da perda de peso. O paciente deve fazer uma reeducação alimentar, visando a um déficit calórico moderado (de 500 a 1.000 calorias/d, na ingesta), preferencialmente em longo prazo, e um balanço energético negativo.

Quando um indivíduo começa a restringir a ingesta de calorias e/ou aumentar sua atividade física, implementando um balanço calórico negativo por alguns dias, há uma readaptação do gasto energético corpóreo, que tende a diminuir, bem como do apetite, que tende a aumentar. Ao mesmo tempo, a perda de alguns quilogramas já provoca redução da quantidade de calorias necessárias para efetuar um mesmo exercício físico. Portanto, em geral, depois que o indivíduo perde algum peso, nas primeiras semanas, com relativa

facilidade, surge um mecanismo de compensação, que determina que a velocidade de perda de peso diminua dali em diante.

Dietas com restrição calórica moderada (redução de 500 a 1.000kcal/d) em geral são mais fáceis de implementar e seguir. No entanto, dietas mais restritivas, que podem chegar a consumo extremamente baixo de calorias (por exemplo, 800kcal/d), podem causar perda de peso inicial mais rápida e ser utilizadas em alguns casos. No entanto, a perda de peso média, em um prazo mais longo (6 meses ou 1 ano depois), é praticamente a mesma com dietas de restrição calórica moderada ou intensa.

Vale lembrar que o fator mais importante para a adesão à dieta é a educação alimentar. Consiste na elaboração de um plano conjunto entre o profissional da saúde e o paciente, na qual a sua dieta será personalizada conforme seu paladar e seus hábitos de vida, a fim de obter o número de calorias pretendido. Além disso, é importante orientar quanto a costumes básicos e corretos na alimentação: comer na mesa, evitando distrações; estabelecer os horários das refeições, com espaçamento adequado e diminuindo a quantidade em cada uma delas; evitar períodos longos de jejum etc.

## **B - Atividade física regular**

Evita a perda de massa magra (músculo) que, normalmente, ocorre com a restrição calórica e ajuda a manter um gasto energético adequado, além de melhorar a capacidade física e produzir impacto positivo sobre os fatores de risco cardiovascular. Mesmo que o indivíduo obeso não perca muito peso, se ele começar a exercitar-se terá uma saúde melhor. São recomendadas atividades moderadas, de baixo impacto, durante 30 a 60 minutos, na maior parte dos dias da semana. Também há benefício na recuperação de peso após perda significativa (ou seja, na manutenção do peso em longo prazo).

## **C - Psicoterapia comportamental**

Auxilia no controle dos estímulos que desencadeiam a busca por alimento, no manejo do estresse e na prevenção de recaídas. Os suportes social e familiar são importantes.

## 8. Farmacoterapia

---

### Importante

Estão disponíveis no Brasil 2 medicamentos indicados para o tratamento da obesidade: sibutramina e orlistate.

---

### Importante

A farmacoterapia está indicada para os pacientes com IMC acima de 30kg/m<sup>2</sup> na falha do tratamento não farmacológico. Deve ser sempre associada a mudança de estilo de vida e supervisionada por médico experiente.

---

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado a pacientes com IMC = 30kg/m<sup>2</sup> ou mais, que tenham tido falha do tratamento não farmacológico, sempre em conjunto com a orientação das mudanças de estilo de vida. Uma orientação fundamental sobre medicações para perda de peso é que jamais devem ser usadas isoladamente, mas integradas ao tratamento completo, juntamente com a orientação das mudanças do estilo de vida e o tratamento das comorbidades. *Guidelines* americanos sugerem que a farmacoterapia também é uma opção para pacientes com IMC ≥25 ou 27kg/m<sup>2</sup> que tenham comorbidades significativas associadas ao excesso de peso; no entanto, no Brasil, a sibutramina é contraindicada a pessoas com IMC <30kg/m<sup>2</sup>.

Todas as medicações disponíveis atualmente produzem um efeito transitório sobre o peso, com habitual recuperação após a suspensão da droga, por isso a mudança de hábitos é fundamental. Alguns autores sugerem o uso prolongado de medicações antiobesidade (visto que se trata de uma doença crônica), uma vez que esse uso (2 a 3 anos) pode reduzir a recuperação tardia do peso, observada em mais de 90% dos submetidos a tratamento clínico.

No entanto, tais medicações podem se associar a efeitos adversos significativos. O relato de efeitos adversos psiquiátricos e cardiovasculares dos anorexígenos (femproporex, anfepramona e mazindol), por exemplo, motivou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a proibir sua comercialização no Brasil em dezembro de 2011. No entanto, em 2013, foi aprovado no Congresso Nacional o Projeto de Decreto Legislativo (PDC) 1.123/2013, que liberou novamente a comercialização desses anorexígenos em território nacional. Apesar de liberados para comercialização, os anorexígenos não estão disponíveis nas farmácias brasileiras, provavelmente pela falta de interesse comercial dos laboratórios farmacêuticos.

Os 2 únicos medicamentos atualmente aprovados e disponíveis no país para tratamento da obesidade são apresentados a seguir.

## **A - Sibutramina**

A sibutramina bloqueia a recaptção de noradrenalina e serotonina no sistema nervoso central, o que leva a uma ação sacietógena, reduzindo a quantidade de calorias ingeridas em cada refeição. A literatura médica demonstra que seu uso se associa a perda de, pelo menos, 5% do peso em cerca de 90% dos usuários, com perda média de 6 a 10kg em 1 ano. Vários estudos indicaram que é uma droga segura para uso por tempo prolongado (por até 2 anos), desde que sejam respeitadas suas contraindicações (Tabela 6), podendo ajudar a prevenir a recuperação tardia de peso, quando

usada por tempo prolongado. Deve-se iniciar com dose de 10mg/d, podendo variar até 15mg/d.

Seu uso associa-se a discreto aumento da pressão arterial diastólica (de 3 a 5mmHg) e da frequência cardíaca (2 a 4bpm), mas esse efeito tende a ser contrabalanceado pela redução pressórica que acompanha a perda de peso. Também pode produzir taquicardia, hipertensão arterial, sudorese, boca seca, insônia e obstipação.

No fim de 2009, um estudo realizado na Europa (SCOUT) com indivíduos >55 anos, IMC >25 e DM2 ou doença cardiovascular prévia demonstrou que o uso de sibutramina esteve associado a risco 16% maior de eventos cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral não fatais), sem aumento de mortalidade. Por essa razão, a comercialização da sibutramina foi suspensa nos mercados europeu e norte-americano. No Brasil, a Anvisa, por meio da RDC 13/2010, aumentou o controle sobre o uso, exigindo receituário B2 (azul, numerado) para comercialização, ampliando a lista de contraindicações da droga. Em 2011, uma nova norma (RDC 52/2011) ampliou as restrições, exigindo termo de consentimento em 3 vias para seu aviamento e propondo novas contraindicações (extremos de idade e falta de resposta).

*Tabela 6 - Contraindicações à sibutramina*

- Cardiopatias: arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva;
- Hipertensão arterial não controlada (PA >145x90mmHg);
- Doenças psiquiátricas (síndrome do pânico, transtorno bipolar) ou uso de inibidores da monoaminoxidase (MAO);
- Glaucoma grave;
- Doença arterial periférica;
- História prévia de doenças cardiovasculares ou cerebrovasculares;
- DM2 associado a mais 1 fator de risco cardiovascular;
- IMC <30kg/m<sup>2</sup>;
- Idade <18 ou >65 anos;
- Uso de outras medicações com ação no sistema nervoso central;
- Falta de resposta (perda mínima de 2kg) após 4 semanas de uso da droga.

## **B - Orlistate**

O orlistate reduz a absorção de gordura (na forma de triglicérides) da dieta em 30%, pela inibição das lipases intestinais, levando à perda de aproximadamente 10% do peso inicial em 12 meses. Também reduz a recuperação de peso pela metade após o 1º ano de tratamento. Há evidências de que é uma droga segura para uso prolongado e ocasiona alterações benéficas no perfil lipídico (redução de colesterol total e LDL), nos níveis pressóricos, na EHNA e no controle glicêmico em DM2. Pode, inclusive, prevenir o surgimento de diabetes (redução de risco de 37% em 4 anos) em indivíduos de alto risco.

Seus efeitos colaterais correlacionam-se à presença de gordura nas fezes: flatulência, meteorismo, diarreia, esteatorreia e urgência fecal, dependendo da ingesta de gordura. Inibe, parcialmente, a absorção de vitaminas lipossolúveis, por isso alguns autores

recomendam a suplementação de vitaminas A, D, E e K durante o uso prolongado de orlistate, embora raramente se observe deficiência clínica dessas vitaminas. Outro inconveniente é o alto custo.

A dose recomendada é de 60 a 120mg, antes das 2 ou 3 principais refeições. Doses superiores a 360mg/d não parecem trazer benefícios adicionais.

## **C - Outras drogas**

### **a) Inibidores seletivos da recaptação de serotonina**

A fluoxetina pode ser útil a obesos com depressão, ansiedade, bulimia ou transtorno de compulsão alimentar periódica (*binge eating disorder*). Geralmente, é necessário o uso de doses altas (40 a 60mg/d de fluoxetina) para obter o efeito sacietógeno. A perda de peso é modesta (de 2 a 6kg) e acontece nos primeiros 6 meses, estabilizando-se em seguida. Não é indicada para tratamento em longo prazo. Possíveis efeitos adversos são cefaleia, insônia, perda da libido e ansiedade. Outros inibidores, como a sertralina, também podem causar discreta perda de peso, enquanto outras drogas do grupo (paroxetina, citalopram) costumam se associar a ganho de peso.

### **b) Bupropiona**

Trata-se de um antidepressivo bloqueador da recaptação de noradrenalina e dopamina, muito utilizado para a cessação do tabagismo, com efeito anorexiantes que leva à perda de peso média de 2 a 5kg em 1 ano (na dose de 400mg). Pode causar convulsão em altas doses, motivo pelo qual é contraindicado a epilépticos.

### **c) Topiramato**

É um anticonvulsivante que, na dose de 100 a 200mg/d, leva à perda de 4 a 9% do peso inicial em 6 meses, por ação

glutamatérgica (anorexizante). Ao contrário de outras drogas, não parece ter perda de eficácia com o uso prolongado (mesmo após 76 semanas). Entretanto, produz efeitos adversos com frequência (parestésias, sedação, perda de atenção, alteração de memória e dificuldade de concentração em 10 a 50%), motivo pelo qual é comum sua descontinuação (20 a 30% dos pacientes).

#### **d) Metformina**

É um antidiabético oral que reduz a liberação hepática de glicose, associa-se a discreta redução de peso (em média, de 2 a 5kg em 6 meses), por isso é a droga de 1ª escolha a diabéticos tipo 2 obesos.

#### **e) Agonistas de GLP-1**

São drogas antidiabéticas injetáveis (uso subcutâneo) que se associam a diminuição do apetite e perda de peso, por isso podem ser uma opção interessante para diabéticos tipo 2 obesos que necessitam de intensificação do tratamento. Incluem a exenatida (Byetta®), a liraglutida (Victoza®) e a lixisenatida (Lyxumia®). A liraglutida, usada em doses altas (3mg/d, maiores do que as utilizadas para o tratamento do DM2: 0,6 a 1,8mg/d), foi aprovada para o tratamento da obesidade e associa-se à perda média de 5 a 6kg num prazo de 1 ano.

### **D - Drogas não indicadas**

Há vários tipos de tratamento divulgados pela mídia, para os quais não há evidência de eficácia, ou mesmo segurança, e que não devem ser recomendados pelo médico na terapêutica da obesidade: fitoterápicos, mesoterapia, auriculoterapia, acupuntura, diuréticos, laxantes, ioga, suplementos dietéticos etc. Alguns compostos sabidamente provocam complicações, como o hormônio tireoidiano, que leva à perda de peso à custa de perda de massa muscular e tireotoxicose, com suas repercussões sobre o sistema cardiovascular e os ossos. Por isso, esse tipo de substância não tem lugar no tratamento da obesidade.

## **E - Perspectivas**

### **a) Agonistas seletivos 5-HT<sub>2c</sub>**

Um representante é a lorcaserina, que mostrou redução de 5% do peso inicial em 47% dos pacientes tratados (em comparação a 20% no grupo placebo) em um estudo, sem efeitos adversos graves. A lorcaserina já é comercializada nos Estados Unidos, com o nome comercial Belviq®. Possui ação anorexígena semelhante à de drogas antigas, como a fenfluramina e a dexfenfluramina, mas não apresentam ligação ao receptor 5-HT<sub>2b</sub>, responsável pela toxicidade cardíaca (valvopatia), sendo, portanto, mais seguros que essas drogas.

### **b) Inibidores da recaptção de noradrenalina, dopamina e serotonina**

Têm ação inibidora do apetite e promotora de saciedade, além de provável aumento do gasto energético (termogênese). Em um estudo, a tesofensina mostrou eficácia maior do que as drogas atuais com relação a perda de peso (perda média superior a 10% do peso em 24 semanas). Os efeitos adversos são semelhantes aos da sibutramina (principalmente adrenérgicos).

### **c) Novos inibidores das lipases intestinais**

O cetilistate tem eficácia semelhante à do orlistate, com menor frequência de efeitos adversos intestinais graves (diarreia).

### **d) Zonisamida**

Trata-se de um anticonvulsivante que leva a aumento da atividade dopaminérgica e serotoninérgica, com ação anorexígena. Tem eficácia moderada para perda de peso e parece interessante para obesos com compulsão alimentar, embora efeitos adversos sejam comuns (fadiga, alterações cognitivas). Há estudos com a associação a bupropiona, com melhores resultados.

### **e) Bupropiona/naltrexona**

A associação das drogas leva à redução de 5% do peso em cerca de metade dos tratados, com melhor resultado do que o uso das drogas isoladas, mas com maior taxa de efeitos colaterais, acarretando alta taxa de abandono (aproximadamente 50%, geralmente por náusea). A associação está disponível comercialmente nos Estados Unidos, com o nome comercial Contrave®. Entre os efeitos adversos, também há preocupação com o aumento do risco de suicídio, descrito em alguns estudos.

### **f) Topiramato/fentermina**

A associação das drogas leva à perda de 6,7 a 8,9% de peso, comparada ao placebo, no período de 1 ano. Essa associação já está disponível no mercado norte-americano, com o nome comercial Qsymia®; há relatos de teratogenicidade (aumento do risco de fenda palatina).

### **g) Novos antagonistas do sistema endocanabinoide**

O 1º representante dessa classe, o rimonabanto, chegou ao mercado brasileiro em 2007, e sua comercialização foi suspensa em 2008 por vários relatos de depressão e comportamento suicida associados. Seu mecanismo de ação é o bloqueio da ligação dos endocanabinoides endógenos aos seus receptores tipo 1 (CB1) no sistema nervoso central. Reduz a impulsividade, o desejo e o prazer de comer, possivelmente tem efeitos diretos no metabolismo glicídico e lipídico por meio da interação com outros receptores nos tecidos periféricos (sobretudo no tecido adiposo).

Na dose de 20mg/d, levou à redução de 5 a 8kg em 6 a 12 meses, ou cerca de 5% do peso inicial, além de melhora do perfil lipídico, dos níveis glicêmicos e da sensibilidade a insulina. A melhora dos parâmetros metabólicos observada é cerca de 2 vezes maior do que a esperada para o nível de perda de peso obtido, o que sugere que o rimonabanto tenha um mecanismo de ação sensibilizador a

insulina, parcialmente independente da perda ponderal. Entre seus efeitos adversos, além do transtorno de humor (depressão), foram descritos ansiedade, náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia e tonturas. Novas drogas dessa classe, como o taranabanto, estão em fase de pesquisa.

## 9. Cirurgia bariátrica

---

### Importante

A cirurgia bariátrica está indicada para pacientes com IMC  $>40\text{kg/m}^2$ , ou  $>35\text{kg/m}^2$ , na presença de comorbidades graves, com falha do tratamento clínico. As técnicas mais usadas são a gastroplastia com bypass gastrointestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella) e a gastrectomia vertical (*sleeve*).

---

O tratamento cirúrgico da obesidade está indicado para casos graves com falha do tratamento clínico, em que o risco de complicações do excesso de peso é maior que o risco do próprio procedimento cirúrgico, ou seja:

- Pacientes com IMC  $>40\text{kg/m}^2$ ;
- Pacientes com IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$  na presença de comorbidades graves que melhoram com a perda de peso. São consideradas comorbidades importantes para essa finalidade: hipertensão arterial, DM2, apneia do sono, doenças articulares degenerativas, doença coronariana, dislipidemias, asma grave não controlada ou outras doenças determinadas pela obesidade com risco de morte (Tabela 7). A razão dessa indicação também é reforçada pela evidência de que o tratamento clínico, em pacientes com tal grau de obesidade, mesmo que consiga boa perda de peso em curto prazo, torna-se insuficiente para diminuir o risco do paciente, já que 95% acabam recuperando o

peso após alguns anos. Com a cirurgia bariátrica, a perda de peso obtida é mais intensa e duradoura, portanto há redução mais significativa do risco de complicações associadas à obesidade.

A I Diretriz Brasileira de Obesidade (2008) estabelece, ainda, que a seleção de pacientes para cirurgia requer uma história de obesidade com duração de pelo menos 5 anos, sem êxito com o tratamento convencional supervisionado por profissionais qualificados por no mínimo 2 anos, e a ausência de contraindicações (Tabela 7). O paciente também deve ter idade entre 18 e 65 anos, grau de risco cirúrgico aceitável, boa expectativa de vida pós-operatória, capacidade intelectual mínima para entender os cuidados com o tratamento e bom suporte familiar.

Dentre as contraindicações, as mais importantes são abuso de álcool ou drogas, úlcera péptica ativa e doenças psiquiátricas severas (psicose, depressão grave), história de tentativa de suicídio, risco cirúrgico extremamente elevado (ASA IV) e impossibilidade de seguimento. Transtornos psiquiátricos (depressão) não representam contraindicação definitiva, podendo o paciente realizar a cirurgia se houver a autorização do psiquiatra após tratamento adequado. Além disso, deve-se afastar, no pré-operatório, a presença de endocrinopatias que possam ser responsáveis pelo excesso de peso (exemplo: síndrome de Cushing).

**Tabela 7 - Indicações de tratamento cirúrgico (Resolução CFM nº 2.131/2015)**

- Paciente com IMC >40kg/m<sup>2</sup>;
- Paciente com IMC ≥35kg/m<sup>2</sup> com comorbidades agravadas pela obesidade e que melhoram com seu tratamento que até ameaçam a vida, como diabetes, apneia do sono, hipertensão arterial, dislipidemia, doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, *cor pulmonale*, síndrome de hipoventilação, asma grave não controlada, osteoartrose, hérnia discal, refluxo gastroesofágico com indicação cirúrgica, colecistopatia calculosa, pancreatites agudas de repetição, esteatose hepática, incontinência urinária de esforço na mulher, infertilidade masculina e feminina, disfunção erétil, síndrome dos ovários policísticos, veias varicosas, doença hemorroidária, pseudotumor *cerebri*, estigmatização social e depressão;
- Tratamento clínico insatisfatório supervisionado por, pelo menos, 2 anos;
- Idade >18 anos. Idosos (>65 anos) e jovens entre 16 e 18 anos podem eventualmente ser operados, mas exigem precauções especiais e o risco-benefício deve ser muito bem analisado;
- Não uso de drogas ilícitas ou alcoolismo;
- Ausência de quadros psicóticos ou demenciais graves ou moderados;
- Compreensão, por parte do paciente e dos familiares, dos riscos e das mudanças de hábitos inerentes à cirurgia e da necessidade de acompanhamento pós-operatório com a equipe multidisciplinar, em longo prazo;
- Risco cirúrgico aceitável;
- Presença de equipe capacitada para os cuidados pré e transoperatórios e o seguimento pós-operatório: cirurgião treinado, endocrinologista, nutrólogo, nutricionista, psiquiatra e psicólogo;
- Hospital com condições adequadas para atender a pacientes com obesidade grave, com UTI e aparelho anestésico regulável para ciclagem com grandes volumes e baixa pressão.

A regulamentação atual do Conselho Federal de Medicina (Resolução CFM nº 2.131/2015) reconhece e aceita diversas técnicas cirúrgicas para o tratamento da obesidade. Essas técnicas estão apresentadas na Tabela 8, e as principais estão ilustradas na Figura 5.

A técnica mais utilizada e estudada, a gastroplastia com *bypass* gastrointestinal em Y de Roux (cirurgia de Fobi-Capella), associa-se a perda de 35 a 40% do peso inicial em 1 ano, com redução da mortalidade em 10 anos e expressiva melhora das comorbidades,

levando à remissão do DM2 em cerca de 70%, hipertensão em 65% e apneia obstrutiva do sono em 40 a 80%. A mortalidade perioperatória, originalmente em torno de 2 e 5%, atualmente é menor do que 1% em centros de excelência. No entanto, devido ao desvio do duodeno e jejuno proximal do trânsito alimentar, é muito comum a carência de ferro, cálcio e vitaminas do complexo B, por menor absorção.

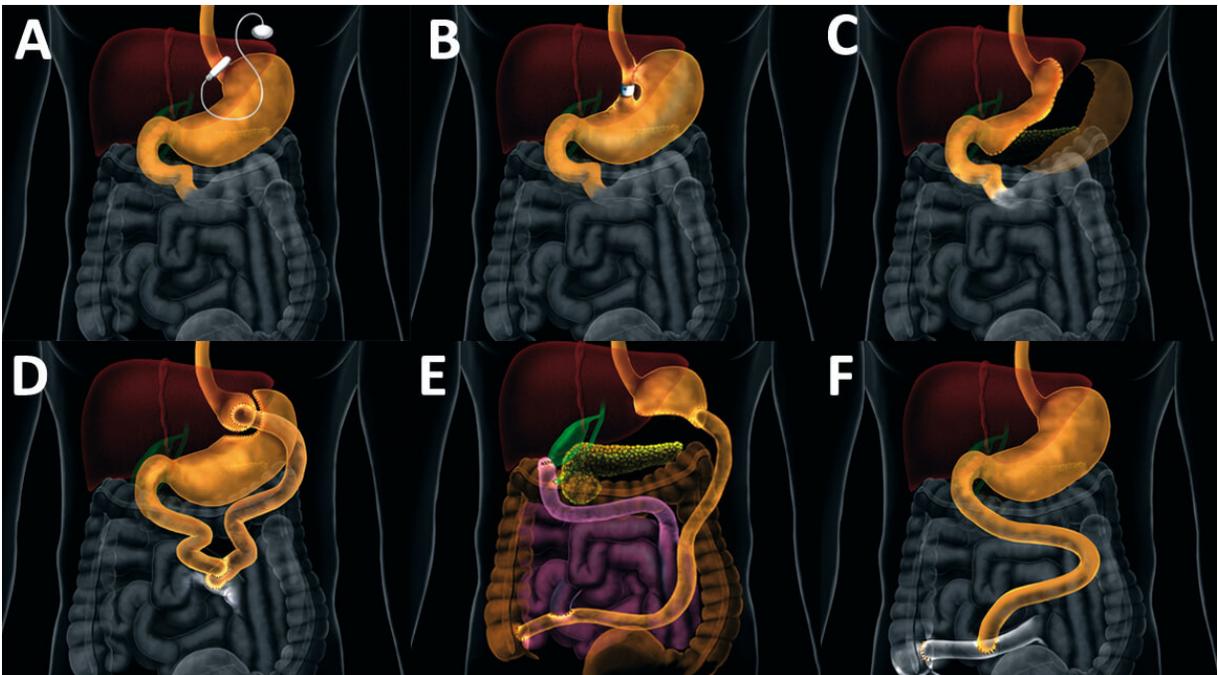
A gastrectomia vertical (em manga, ou *sleeve*) é outra cirurgia que tem sido cada vez mais utilizada, por ser tecnicamente mais simples e induzir a perda de peso comparável à obtida com a cirurgia de Fobi-Capella. Remove 70 a 80% do estômago proximal ao antro e não exclui o duodeno do trânsito alimentar, por isso não interfere na absorção de ferro, cálcio, zinco e vitaminas do complexo B.

Técnicas puramente disabsortivas, como a derivação jejunoileal, atualmente são proscritas e não devem ser utilizadas.

O acompanhamento em longo prazo dos pacientes submetidos a cirurgia bariátrica mostra que o insucesso cirúrgico (definido como a perda de menos de 50% do excesso de peso) ocorre em 5 a 16%. Além disso, muitos que evoluem com boa perda de peso em curto prazo acabam evoluindo com recuperação tardia (cerca de 9% voltam ao peso pré-operatório em 10 anos). Por isso, é fundamental continuar a fazer acompanhamento médico pós-operatório e manter hábitos de vida saudável, para evitar recidiva tardia da obesidade grave.

Tabela 8 - Procedimentos cirúrgicos para o tratamento da obesidade

Tipos	Procedimentos	Comentários
Restritivos	Balão intragástrico	Método adjuvante no preparo pré-operatório de superobesos (IMC >50), com eficácia menor do que outras técnicas (menor perda de peso e uso por, no máximo, 6 meses)
	Banda gástrica ajustável	Método reversível, com baixo risco cirúrgico, mas com perda de peso menor do que com outras técnicas
	Gastrectomia vertical ( <i>sleeve</i> )	Eficácia semelhante à da técnica de Fobi-Capella, com técnica cirúrgica mais simples (sem manipulação do intestino) e menor risco de deficiências de vitaminas e oligoelementos; redução da secreção de grelina, hormônio gástrico que aumenta o apetite; uso cada vez mais frequente
Mistos	Gastroplastia em Y de Roux (Fobi-Capella)	Predominantemente restritiva; técnica mais utilizada; eficaz, porém tecnicamente mais complexa
	Derivação biliopancreática com gastrectomia horizontal (Scopinaro)	Predominantemente disabsortiva; menor restrição à ingesta alimentar e maior perda de peso, à custa de maior risco de deficiências nutricionais graves
	Derivação biliopancreática com gastrectomia vertical e preservação do piloro ( <i>duodenal switch</i> )	Predominantemente disabsortiva; menor restrição à ingesta alimentar e maior perda de peso, à custa de maior risco de deficiências nutricionais graves



**Figura 5 - Principais técnicas cirúrgicas para tratamento da obesidade:**  
**(A) banda gástrica ajustável;**  
**(B) gastroplastia vertical com banda (Mason);**  
**(C) gastrectomia vertical (sleeve);**  
**(D) gastroplastia com bypass gastrointestinal em Y de Roux (Fobi-Capella);**  
**(E) derivação biliopancreática (Scopinaro);**  
**(F) derivação jejunoileal**

## Resumo

- A obesidade é diagnosticada pelo IMC, calculado por intermédio da fórmula: peso (em kg) dividido pelo quadrado da altura (em metros). Consideram-se valores normais entre 18,5 e 24,9kg/m<sup>2</sup>;
- Define-se sobrepeso na presença de IMC entre 25 e 29,9kg/m<sup>2</sup> e obesidade na presença de IMC  $\geq 30$ kg/m<sup>2</sup>. Além disso, pode-se classificar a obesidade em 3 graus: leve ou classe I (IMC 30 a 34,9kg/m<sup>2</sup>), moderada ou classe II (IMC 35 a 39,9kg/m<sup>2</sup>) e grave ou classe III (IMC  $\geq 40$ kg/m<sup>2</sup>);

- Em crianças e adolescentes, o diagnóstico de sobrepeso é realizado pelo percentil de IMC comparado à média de crianças do mesmo sexo e faixa etária. Considera-se normal percentil até 85; sobrepeso, entre 85 e 97; obesidade, percentil  $\geq 97$ ;
- Nos últimos 20 a 30 anos, tem havido um expressivo aumento na prevalência de obesidade entre crianças, adolescentes e adultos em todo o mundo, com tendência a continuar aumentando (podendo dobrar até 2025). Existe, atualmente, 1,6 bilhão de adultos com excesso de peso;
- Mais de 50% dos adultos brasileiros apresentam excesso de peso (IMC  $>25$ ) e 18% são obesos (IMC  $>30$ );
- A obesidade localizada na região abdominal (androide) é a que se associa ao maior risco de doenças cardiovasculares e de DM2, notando-se risco elevado em homens com circunferência abdominal acima de 94cm e mulheres acima de 80cm;
- Complicações metabólicas, cardiovasculares, respiratórias (apneia do sono), hepáticas (esteatose hepática), osteoarticulares, litíase biliar, algumas neoplasias e transtornos psiquiátricos são mais comuns em indivíduos obesos;
- O tratamento da obesidade deve sempre incluir recomendações para mudanças nos hábitos alimentares (restrição de 500 a 1.000kcal/d) e prática de atividade física regular, além de psicoterapia comportamental àqueles com dificuldades de adesão;
- A eficácia das mudanças de hábitos de vida é modesta, e  $>90\%$  dos obesos recuperam o peso em longo prazo;
- Medicamentos são indicados para pacientes com IMC  $>30\text{kg/m}^2$  na falha do tratamento não farmacológico, sempre em conjunto com as mudanças do estilo de vida;
- Sibutramina e orlistate são as drogas antiobesidade mais estudadas e utilizadas, levando à perda de peso média de 5 a 10% do peso corpóreo em 6 a 12 meses. Também têm efeito benéfico sobre as complicações da obesidade e podem

prevenir a recuperação do peso quando usadas em longo prazo (>1 ano);

- Constituem contraindicações ao uso da sibutramina: cardiopatia grave (insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana), hipertensão arterial mal controlada, transtornos alimentares (anorexia e bulimia), DM2 com alto risco cardiovascular, extremos de idade e falta de resposta à medicação;
- O tratamento cirúrgico está indicado a casos de obesidade grave, em que o risco de complicações do excesso de peso é maior do que o risco do próprio procedimento cirúrgico, ou seja, IMC >40kg/m<sup>2</sup>, ou IMC >35 na presença de comorbidades graves, após falha do tratamento clínico por pelo menos 2 anos, e na ausência de contraindicações ao procedimento (alcoolismo, drogadição, transtornos psiquiátricos graves, alto risco cirúrgico);
- A técnica mais utilizada para tratamento da obesidade é a cirurgia de Fobi-Capella, procedimento misto que reúne características restritivas (redução do volume gástrico) e disabsortivas (desvio do trânsito do intestino delgado, com anastomose em Y de Roux). Com mortalidade <1% nas mãos de cirurgiões experientes, a perda média é de 35 a 40% do peso inicial em 1 a 2 anos.

# HIPOTIREOIDISMO

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

8

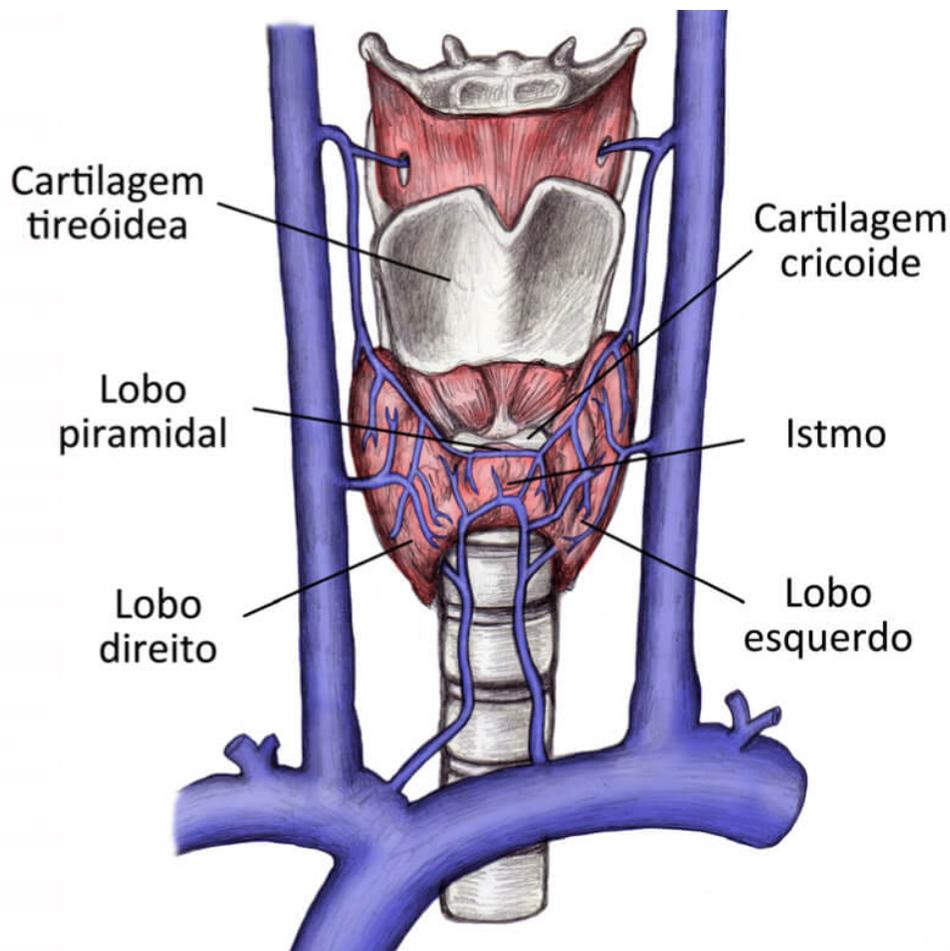
# Hipotireoidismo subclínico. O que **fazer**? Devo **tratar**?

## 8.1 INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma das doenças endócrinas mais comuns, geralmente provocado pela síntese deficiente de hormônios tireoidianos. Para melhor entendimento da etiologia, do quadro clínico e do tratamento dessa e de outras doenças associadas à tireoide, apresentaremos brevemente a anatomia e a fisiologia da glândula em questão.

### 8.1.1 Anatomia da tireoide

**Figura 8.1** - Localização anatômica



**Fonte:** adaptada do site Medscape.

A glândula tireoide tem origem embriológica no assoalho da faringe, de onde migra em direção inferior, bifurca-se e forma os 2 lobos tireoidianos, unidos por um istmo. O trajeto da descida da tireoide forma o ducto tireoglosso, cujos remanescentes podem permanecer na vida adulta, formando cistos. O lobo piramidal, um pequeno apêndice de tecido tireóideo fixado ao istmo (um pouco à esquerda ou à direita da linha média da laringe), representa a extremidade mais caudal do ducto tireoglosso e está presente em cerca de 80% dos adultos.

A tireoide apresenta 2 tipos celulares predominantes: as células foliculares, que formam unidades esféricas chamadas folículos, cuja luz é preenchida por coloide, substância precursora dos hormônios tireoidianos; e as células parafoliculares, ou células C, que formam ninhos entre os folículos e produzem calcitonina e outros neuropeptídios.

### 8.1.2 Fisiologia da tireoide

Os principais hormônios produzidos pela tireoide são a tetraiodotironina ou tiroxina (T<sub>4</sub>) e a tri-iodotironina (T<sub>3</sub>). Ambos se originam da adição de radicais de iodo a resíduos de tirosina contidos em uma grande glicoproteína de 660 kDa, chamada tireoglobulina (Tg), secretada pelas células foliculares e armazenada no interior do folículo tireoidiano. A Tg corresponde a 70 a 80% do conteúdo proteico da tireoide.

A captação de iodo da corrente sanguínea é realizada de forma ativa pela proteína Na-I-Symporter (NIS), presente na membrana basal da célula folicular. A enzima responsável pela oxidação dos íons de iodo e sua ligação à Tg é a tireoperoxidase (TPO), presente na membrana apical das células foliculares. Inicialmente, são formadas moléculas contendo um resíduo de tirosina (ligado à Tg) e uma molécula de iodo (monoiodotirosina – MIT) ou 2 moléculas de iodo (diiodotirosina – DIT). A MIT e a DIT são clivadas e liberadas da Tg pela ação da TPO, fagocitadas e ligadas, de forma que 2 DITs formam o T<sub>4</sub> e 1 DIT + 1 MIT formam o T<sub>3</sub> (Figura 8.2).

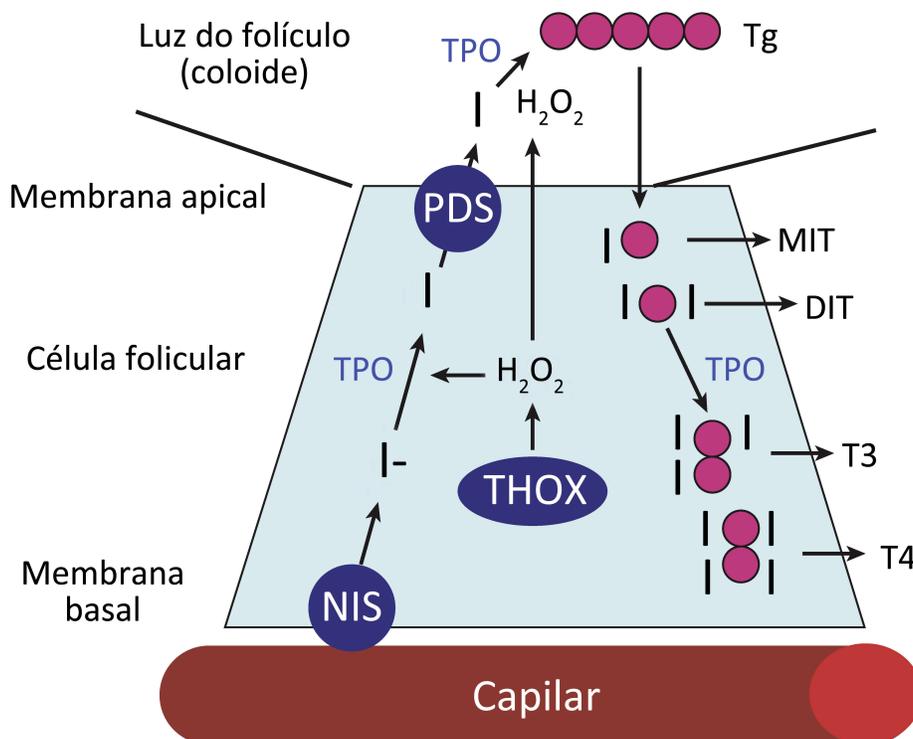
A secreção tireoidiana é composta de 90% de T<sub>4</sub> e 10% de T<sub>3</sub>, além de pequenas quantidades de Tg e outras moléculas.

O T<sub>3</sub> e o T<sub>4</sub> circulam no plasma ligados a proteínas carreadoras, como a globulina ligadora da tiroxina (TBG), e a

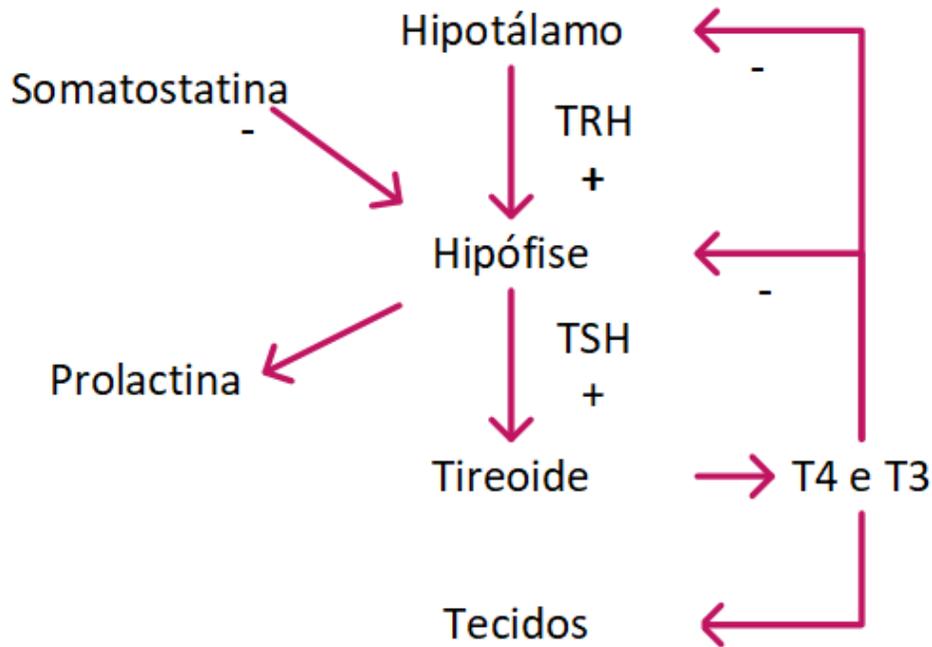
albumina. Apenas uma pequena fração desses hormônios (0,04% do T4 e 0,4% do T3) circula no plasma de forma livre (não ligada a proteínas) e é essa a responsável pela atividade biológica dos hormônios tireoidianos.

A regulação da função tireoidiana é mediada, principalmente, pelo hormônio hipofisário tireotrofina, ou TSH, que estimula a síntese e a liberação de hormônios, bem como o crescimento da tireoide. O TSH, por sua vez, é regulado positivamente pelo hormônio hipotalâmico liberador de tireotrofina (TRH) e negativamente pela somatostatina. O T3 secretado liga-se a receptores no hipotálamo e na hipófise, em que inibe a secreção de TRH e TSH por feedback negativo, regulando, assim, a função tireoidiana (Figura 8.3).

**Figura 8.2** - Síntese dos hormônios tireoidianos (T3 e T4) na célula folicular da tireoide



**Figura 8.3** - Eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano



**Fonte:** elaborado pelos autores.

### 8.1.3 Ações dos hormônios tireoidianos

Apesar de ser o hormônio mais abundante nas secreções da tireoide, o T<sub>4</sub> não apresenta atividade biológica, portanto pode ser classificado como pré-hormônio. O hormônio biologicamente ativo é o T<sub>3</sub>. O T<sub>3</sub> intracelular tem 2 fontes principais: síntese a partir de T<sub>4</sub> e secreção pela própria tireoide. A desiodação, ou seja, retirada de um átomo de iodo, do T<sub>4</sub>, tornando-o T<sub>3</sub>, ocorre por meio da ação de enzimas chamadas 5'-desiodases, presentes em praticamente todos os órgãos e sistemas.

De fato, a conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> é responsável pela maior parte do T<sub>3</sub> circulante. O T<sub>3</sub> liga-se a receptores nucleares pertencentes à superfamília dos receptores

retinoides, presentes em praticamente todos os órgãos, regulando a transcrição de sequências gênicas específicas, que levarão às mais diversas ações biológicas.

**Quadro 8.1** - Principais efeitos da ligação de tri-iodotironina aos seus receptores específicos nos tecidos

Órgãos/sistemas	Efeitos do T3
Metabolismo	Aumento da taxa de metabolismo basal Aumento do consumo de oxigênio Aumento da termogênese
Sistema nervoso autônomo	Amplificação da sensibilidade dos receptores adrenérgicos Aumento do tônus simpático Amplificação dos efeitos das catecolaminas, sem aumento da concentração plasmática
Sistema cardiovascular	Estímulo ao cronotropismo e ao inotropismo cardíacos Vasodilatação periférica
Trato gastrintestinal	Aumento da motilidade gastrintestinal
Medula óssea	Estímulo direto à hematopoese
Músculos	Aumento da velocidade de contração e relaxamento muscular
Fígado	Estímulo à gliconeogênese e glicogenólise Aumento da captação e da degradação do colesterol
Sistema nervoso central	Estímulo ao desenvolvimento normal do cérebro (na vida fetal e neonatal) Estímulo à função cortical
Outros	Aceleração do <i>turnover</i> proteico e ósseo, com aumento predominante da reabsorção óssea

## 8.2 DEFINIÇÃO

O hipotireoidismo é uma síndrome decorrente da deficiência de hormônio tireoideano, geralmente devido a uma produção reduzida de hormônio pela tireoide ou ação deficiente. Pode ter ampla gama de manifestações clínicas, desde quadros oligossintomáticos ou mesmo assintomáticos até um quadro extremamente grave com alta mortalidade, o coma mixedematoso. Os sintomas mais comuns são astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, voz arrastada, hiporreflexia profunda, edema facial, anemia e bradicardia. Pode ocorrer em todas as faixas etárias, inclusive no período neonatal, e suas manifestações clínicas variam conforme a faixa etária e o grau de disfunção tireoideana. Em crianças, manifesta-se, principalmente, como retardo do crescimento e do desenvolvimento neuropsicomotor. Em idosos, pode manifestar-se de forma atípica, gerando demência e insuficiência cardíaca.

## 8.3 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência é extremamente variável nas diversas partes do mundo, mas o hipotireoidismo é mais frequente em locais onde há deficiência ou excesso de iodo na dieta. É 10 vezes mais comum no sexo feminino. Estima-se que a prevalência média de hipotireoidismo em adultos seja de 2% em mulheres e 0,2% em homens. O hipotireoidismo congênito afeta 1:4.000 recém-nascidos, e o hipotireoidismo central é encontrado em 1:20.000 indivíduos.

## 8.4 ETIOLOGIA

As causas de hipotireoidismo podem ser classificadas da seguinte forma:

**1. Primárias:**

a) Problema localizado na glândula periférica – doença da tireoide.

**2. Centrais:**

a) Secundárias: problema localizado na hipófise – deficiência de TSH;

b) Terciárias: problema localizado no hipotálamo – deficiência de TRH.

Alguns autores preferem agrupar o hipotireoidismo secundário e o terciário sob a denominação hipotireoidismo central, visto que em geral não se diferenciam as 2 etiologias. O Quadro 8.2 mostra as principais causas de hipotireoidismo, divididas conforme a classificação citada.

A imensa maioria dos casos de hipotireoidismo (95%) é do tipo primário. Em países desenvolvidos e no Brasil, a principal causa dessa síndrome é a tireoidite crônica autoimune ou tireoidite de Hashimoto. Entretanto, quando considerada toda a população mundial, a deficiência de iodo, hoje praticamente inexistente na maioria dos países desenvolvidos, ainda é a causa mais comum de hipotireoidismo, pela sua alta prevalência em países pobres, como os da África Subsaariana e do Sudeste Asiático. As tireoidites subagudas (granulomatosa, linfocítica e pós-parto) também podem levar ao hipotireoidismo, que nessa situação costuma ser transitório.

**Quadro 8.2** - Causas de hipotireoidismo

<b>Primário</b>	<p>Tireoidite de Hashimoto  Deficiência de iodo  Tireoidectomia por bócio ou câncer  Ablação com iodo radioativo  Irradiação externa  Tireoidite pós-parto – segunda fase da doença  Tireoidites subagudas- segunda fase da doença  Tireoidite de Riedel  Defeitos de síntese hormonal  Disgenesia tireoidiana (ectopia, agenesia ou hipoplasia)  Hipotireoidismo neonatal transitório por anticorpos maternos  Excesso de iodo  Tratamento do hipertireoidismo (drogas antitireoidianas em dose inadequadamente altas)  Outras drogas: lítio, amiodarona, interferona etc.  Outras doenças tireoidianas: sarcoidose, amiloidose etc.</p>
<b>Secundário</b>	<p>Adenoma hipofisário  Hipofisectomia com destruição incidental das células tireotróficas (produtoras de TSH)  Irradiação craniana  Doenças infecciosas, granulomatosas ou infiltrativas da hipófise (tuberculose, sífilis, hemocromatose)  Traumatismo cranioencefálico  Síndrome de Sheehan  Hipofisite linfocítica  Deficiência congênita de TSH por mutação do gene TSH-beta (rara)  Pan-hipopituitarismo congênito por mutações dos fatores de transcrição hipofisários (PROP1, LHX3, HESX1)  Idiopática</p>
<b>Terciário</b>	<p>Disfunção hipotalâmica  Doenças diversas do hipotálamo  Cirurgia ou irradiação da região hipotalâmica  Idiopática</p>

### 8.4.1 Hipotireoidismo primário

### 8.4.1.1 Tireoidite de Hashimoto

A tireoidite crônica autoimune (doença de Hashimoto), causa mais frequente de hipotireoidismo nos países industrializados, é uma das doenças mais comuns da tireoide e provavelmente a doença autoimune mais comum na espécie humana.

Ocorre em qualquer idade, mas costuma surgir entre os 20 e 40 anos, embora sua prevalência aumente com a idade – após os 60 anos, a prevalência triplica –, uma vez que não tem cura. Como a maioria das doenças autoimunes, é de 8 a 15 vezes mais comum no sexo feminino. Os resultados do estudo de Wickham demonstram presença de autoanticorpos contra a tireoide em cerca de 10% das mulheres adultas e em 2,7% dos homens. Alguns estudos sugerem que sua frequência vem aumentando, principalmente em regiões onde a ingestão de iodo é excessiva – > 200 µg/d.

O bócio está presente em cerca de 90% dos casos (forma bociogênica da tireoidite de Hashimoto); o aumento da tireoide geralmente é de volume leve a moderado, simétrico, de lento desenvolvimento ao longo de décadas, e de consistência firme, como borracha, à palpação. Dez por cento apresentam-se com tireoide diminuída, talvez refletindo o estágio final do processo destrutivo crônico da glândula – forma atrófica da tireoidite de Hashimoto.

A tireoidite de Hashimoto pode, portanto, aparecer de forma incipiente, sem hipotireoidismo propriamente dito e com a tireoide de tamanho normal, aumentada ou diminuída. Havendo tireoidite de Hashimoto, a progressão do eutireoidismo para o hipotireoidismo subclínico, e daí para o hipotireoidismo franco, ocorre em uma taxa de 3 a 15% ao ano.

Em 75 a 90% dos casos de Hashimoto, o hipotireoidismo, ao se manifestar, é definitivo, e uma vez iniciada a reposição de T<sub>4</sub>, esta é vitalícia.

A grande maioria apresenta títulos séricos elevados de anticorpos tireoidianos, principalmente o anti-TPO, presente em 80 a 99%, e o anti-Tg, presente em 30 a 60%. Entretanto, não são específicos, pois podem estar elevados em pessoas sem tireoidopatias – anti-Tg, em até 10% da população geral, e anti-TPO, em até 15%.

A tireoidite de Hashimoto pode ter remissão – redução do bócio e dos títulos de anticorpos – durante a gravidez, pela imunossupressão típica dessa condição, no entanto geralmente há o reaparecimento da doença no puerpério, com tireotoxicose ou hipotireoidismo, podendo ser difícil o diagnóstico diferencial com a tireoidite pós-parto.

O hipotireoidismo acontece por destruição imunomediada do parênquima tireoidiano. A autoimunidade tireoidiana é do tipo citotóxico, mediada por células “T” citotóxicas ou *natural killer* (resposta imune celular, T-*helper* 1). Assim, o anti-TPO é um marcador de doença tireoidiana, mas a resposta humoral não é a determinante do hipotireoidismo, que fica a cargo da resposta celular.

A importância da autoimunidade na gênese da tireoidite de Hashimoto pode ser ilustrada pela sua forte ligação com o sistema HLA (antígeno leucocitário humano), sendo que o tipo atrófico parece estar associado ao HLA-DR3, e o tipo bociogênico, ao HLA-DR5. Além disso, a tireoidite pode associar-se a outras patologias autoimunes, como na síndrome poliglandular autoimune tipo 2 – insuficiência adrenal, hipotireoidismo, *diabetes mellitus* tipo 1 e, ocasionalmente, hipopituitarismo e falência ovariana

prematura. Outras doenças autoimunes frequentemente associadas são anemia perniciosa, miastenia gravis, hipoparatiroidismo, vitiligo, alopecia, síndrome de Sjögren, doença celíaca e artrite reumatoide.

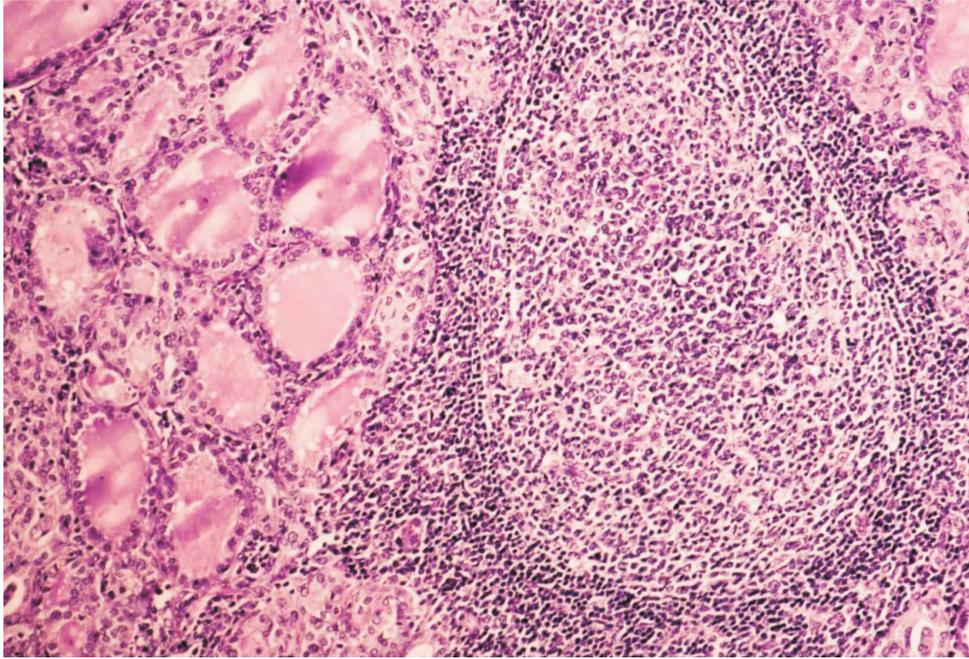
Observa-se forte agregação familiar dos casos de Hashimoto. A positividade para autoanticorpos antitireoidianos (anti-TPO) parece ter um padrão de herança autossômico dominante. Além da predisposição genética, fatores ambientais, incluindo dieta rica em iodo ou deficiência de iodo, têm importância no desenvolvimento da doença, visto que a concordância não é completa em gêmeos monozigóticos.

O diagnóstico é feito pelo achado de autoanticorpos elevados (anti-TPO ou anti-Tg) em um paciente com bócio e/ou hipotireoidismo. O anti-TPO é o mais sensível, por isso é geralmente o primeiro exame a ser solicitado.

Outra alteração muito característica é a hipoecogenicidade do parênquima tireoidiano à ultrassonografia. A hipoecogenicidade parece ser, em muitos, a manifestação mais precoce da doença, pois pode surgir anos antes da elevação dos títulos de anti-TPO e do surgimento de bócio e/ou hipotireoidismo.

Ao exame citopatológico ou anatomopatológico, podem-se observar infiltrado linfocítico – podendo formar folículos linfoides e centros germinativos, compostos por iguais proporções de linfócitos B e T –, destruição das células foliculares (algumas tornando-se maiores e acidofílicas pelo maior conteúdo de mitocôndrias – células de Hürthle, ou de Askanazy), redução dos espaços foliculares e do conteúdo de coloide e fibrose, em graus variáveis (Figura 8.4).

**Figura 8.4** - Anatomopatológico: notar a presença de grande folículo linfoide em meio ao parênquima tireoidiano



#### 8.4.1.2 Outras tireoidites

As tireoidites subagudas podem levar a quadro de hipotireoidismo durante a sua evolução. A evolução clássica envolve um período inicial de tireotoxicose causado pela liberação maciça de T3 e T4 pré-formados pela lesão inflamatória aos folículos, seguida de uma fase intermediária autolimitada de hipotireoidismo durante a recuperação da glândula de algumas semanas a alguns meses, culminando, finalmente, com o retorno ao eutireoidismo na grande maioria dos casos. Entretanto, cerca de 10% podem cursar com hipotireoidismo definitivo.

A tireoidite pós-parto, caracteristicamente, evolui com autoanticorpos contra tireoide positivos e hipotireoidismo transitório no período puerperal – até 6 meses pós-parto. Diferentemente da tireoidite subaguda clássica, algumas

pacientes evoluem com hipotireoidismo sem a tireotoxicose inicial. A maioria das mulheres tende a recuperar a função tireoidiana, mas 20 a 30% das pacientes podem evoluir, após 5 anos ou mais, para hipotireoidismo definitivo, principalmente aquelas com altos títulos de anticorpos anti-TPO.

#### 8.4.1.3 Irradiação externa e ablação com iodo radioativo

Pacientes submetidos a radioterapia externa para o tratamento de tumores de cabeça e pescoço evoluem, frequentemente, com hipotireoidismo.

Pacientes submetidos à administração de iodo radioativo para tratamento do hipertireoidismo da doença de Graves evoluem em quase sua totalidade para hipotireoidismo após a esperada destruição da glândula, que ocorre em até 6 meses.

#### 8.4.1.4 Tireoidectomias

Pacientes submetidos à tireoidectomia parcial desenvolvem hipotireoidismo em mais de 40% dos casos, no primeiro ano após a cirurgia.

#### 8.4.1.5 Iodo e outras drogas

O uso de medicações contendo iodo, como xaropes, contrastes iodados ou amiodarona, pode resultar em hipotireoidismo, principalmente em pacientes com autoimunidade tireoidiana prévia (anti-TPO elevado) e em áreas onde a ingestão de iodo é suficiente ou excessiva. No caso da amiodarona, a doença desenvolve-se nos primeiros 18 meses de uso da medicação. O excesso de iodo pode levar a diversos distúrbios tireoidianos, o chamado efeito de Wolff-Chaikoff consiste na inibição de

produção de hormônio tireoideano pelo excesso de iodo, o que acarreta hipotireoidismo.

O carbonato de lítio também pode causar hipotireoidismo por efeito inibitório predominante sobre a secreção e, em menor grau, sobre a síntese do hormônio tireoideano. O risco de hipotireoidismo durante o uso de lítio também é maior em pacientes com altos títulos de anticorpos anti-TPO. O uso em longo prazo está associado ao desenvolvimento de bócio em 50% dos pacientes e hipotireoidismo clínico em pelo menos 20%, além de hipotireoidismo subclínico em outros 20%.

Outras drogas que podem provocar hipotireoidismo são a interleucina-2 ou alfa interferona, etionamida, inibidores da tirosinoquinase, como o sorafenibe e o imatinibe, usados no tratamento de alguns tumores gastrintestinais e renais, e vários compostos bociogênicos naturais e sintéticos, como derivados fenólicos, fenilbutazona etc.

### **8.4.2 Hipotireoidismo central – secundário e terciário**

Trata-se de uma causa incomum de hipotireoidismo, com aproximadamente 1% dos casos. O hipotireoidismo central é caracterizado por níveis séricos de T<sub>4</sub> baixos, enquanto o TSH está baixo ou inapropriadamente normal – espera-se TSH elevado diante de hormônios tireoideanos baixos. O hipotireoidismo central adquirido pode ser causado por qualquer processo neoplásico, infiltrativo, inflamatório ou traumático que acometa a hipófise ou o hipotálamo. Em adultos, sua causa mais frequente são os tumores da região hipotalâmico-hipofisária (adenomas hipofisários) e as consequências do seu tratamento – cirurgia e/ou irradiação. O hipotireoidismo central congênito está associado às mutações

do gene que codifica a subunidade beta do TSH (TSH-beta), ou dos genes que codificam os fatores de transcrição responsáveis pelo desenvolvimento embrionário da hipófise: POU1F1 (PIT1), PROP1, LHX3 e HESX1. Neste último caso, a deficiência de TSH também se associa a outras deficiências – LH, FSH, GH e, eventualmente, ACTH.

### **8.4.3 Resistência ao hormônio tireoidiano**

Uma causa rara de hipotireoidismo é a síndrome da resistência generalizada aos hormônios tireoidianos, na qual o T3 e T4, apesar de estarem presentes em quantidades normais ou elevadas, não conseguem exercer suas ações biológicas sobre os tecidos-alvo. Ocorre por mutações no gene do receptor beta do T3 (THRB). A suspeita de resistência ocorre quando o paciente apresenta níveis elevados de TSH, T3 e T4. É importante destacar que quando a doença ocorre, o grau de resistência varia de acordo com o órgão e, portanto, é possível que os hormônios, que circulam em excesso, resultem em hiperfunção em determinado local. Assim, pode ocorrer apresentação com algum sintoma de tireotoxicose (excesso de hormônio), como palpitação.

### **8.4.4 Hipotireoidismo na gestação**

A gestação induz mudanças fisiológicas na função tireoidiana materna. Além disso, a presença de autoimunidade tireoidiana ou de deficiência de iodo exacerba essas alterações, podendo resultar em hipotireoidismo materno e/ou fetal e desta forma ocasionar complicações para as mães e o desenvolvimento dos fetos. Vários estudos têm demonstrado que filhos de mães com hipotireoidismo não tratado durante a gestação podem apresentar problemas no desenvolvimento intelectual. Mulheres com abortos no

primeiro trimestre de gestação apresentam níveis elevados de anti-TPO em comparação com aquelas que não os tiveram. A frequência de hipotireoidismo na gestação varia em cada país, porém estima-se em torno de 0,3 a 25%.

O rastreamento das gestantes com risco de hipotireoidismo deve ser realizado rotineiramente, uma vez que o tratamento com levotiroxina pode atenuar ou eliminar o risco de complicações.

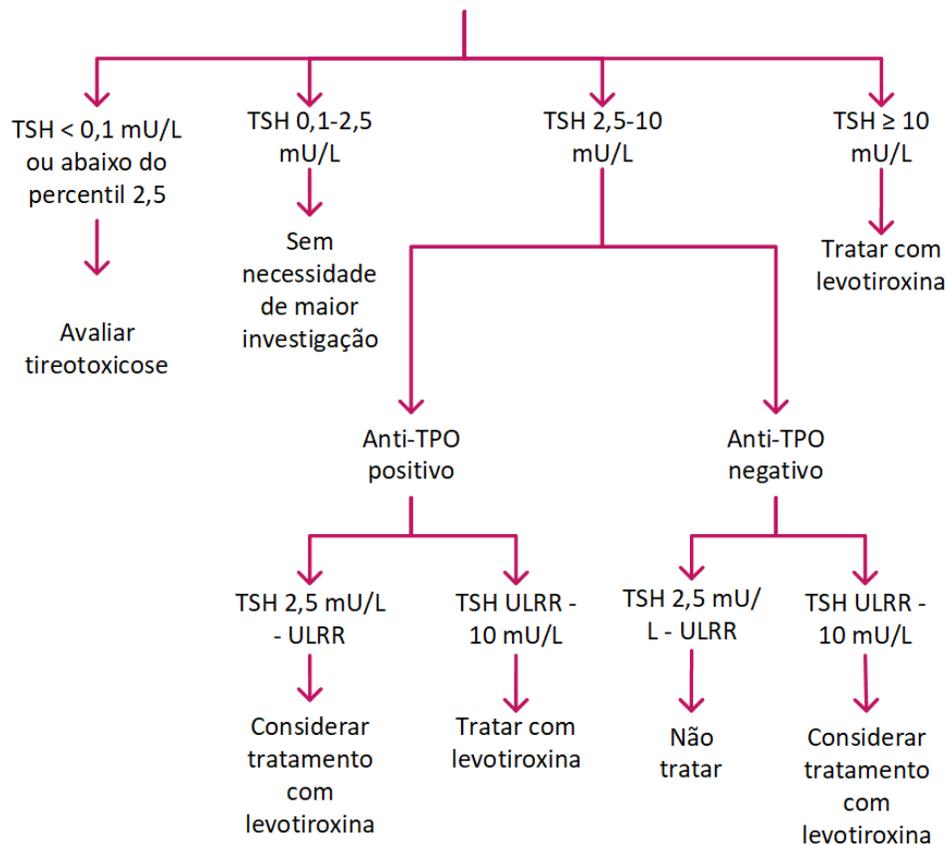
**Quadro 8.3** - Hipotireoidismo materno: efeitos na mãe e no feto

<b>Materno</b>	Hipertensão gestacional Pré-eclâmpsia Placenta prévia Anemia Hemorragia pós-parto
<b>Fetal</b>	Prematuridade Baixo peso ao nascimento Natimorto Sofrimento fetal

**Fonte:** adaptado de Hypothyroidism and pregnancy, 2002.

**Figura 8.5** - Avaliação de disfunções tireoidianas na gestação

Em mulheres de alto risco, avaliar TSH assim que a gravidez for confirmada, além de anti-TPO, se TSH estiver entre 2,5 e 10 mU/L



**Legenda:** Upper Limit of the Reference Range (ULRR).

**Fonte:** adaptado de Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum, 2017.

Todas as mulheres portadoras de hipotireoidismo, especialmente aquelas com intenção de engravidar, devem ser orientadas a obter um bom controle da sua doença antes da concepção. As mulheres com diagnóstico e tratamento prévio à gestação devem ter o TSH e o T<sub>4</sub> livre monitorizados a partir do primeiro trimestre, com revisão a cada 4 a 8 semanas, devendo a dose da reposição com levotiroxina (LT<sub>4</sub>)

ser ajustada caso necessário. Em geral há necessidade de aumento da dose de reposição de T<sub>4</sub> em, aproximadamente, 25 a 50% das doses utilizadas na preconcepção, iniciando a partir do primeiro trimestre e persistindo até o final da gestação, devendo-se retornar às doses anteriores imediatamente após o parto. Assim, a indicação é de aumentar a dose de LT<sub>4</sub> assim que a gestação for detectada. Tais necessidades aumentadas cessam no período de pós-parto, retornando à dose habitual pré-gestacional. Várias são as causas que tentam explicar a etiologia do aumento da necessidade de T<sub>4</sub>. No primeiro trimestre, ocorre aumento do pool de TBG, permanecendo assim até o final da gestação.

Durante a segunda metade da gestação, há aumento do tamanho da placenta, com maior atividade da deiodase tipo III inativando os hormônios tireoidianos e, também, a expansão do volume plasmático. Sugere-se que gestantes que fazem suplementação com sulfato de ferro, o qual reduz a absorção de T<sub>4</sub>, necessitam, também, de aumento da dose da reposição hormonal. Nas pacientes em que o diagnóstico é realizado durante a gravidez, o reajuste da dose deve ser feito com cerca de 6 semanas após o início do tratamento, devendo ser avaliada durante toda a gestação, com a dosagem de TSH verificada a cada 4 a 8 semanas. As pacientes com hipotireoidismo secundário à ressecção de tireoide para tratamento de neoplasia e que se encontram em reposição de doses suprafisiológicas de hormônio como estratégia de tratamento (supressão) necessitam de aumento da dose já no primeiro trimestre de gestação.

## **8.5 QUADRO CLÍNICO**

As manifestações clínicas são decorrentes da falta de ação dos hormônios tireoidianos e atingem praticamente todos os órgãos e sistemas. Os sintomas são atribuídos a 2 eventos fisiopatológicos principais:

Redução do metabolismo basal: em até 35 a 50% comparado a controles normais, com redução da atividade de diversos processos enzimáticos importantes;

Acúmulo de substâncias glicoproteicas (glicosaminoglicanos) no espaço intersticial, levando a alterações de pele e fâneros, que determinam o chamado mixedema, com possibilidade de compressão de outras estruturas – feixes nervosos, por exemplo.

Em geral, as características do quadro clínico dependem da duração e da intensidade do hipotireoidismo, além da faixa etária do paciente e da sua sensibilidade à disfunção hormonal. Em adultos, a termogênese diminuída no hipotireoidismo leva à intolerância ao frio, o que é característica desses pacientes; a hipotermia está presente universalmente nos indivíduos que desenvolvem coma mixedematoso. O metabolismo de proteínas, carboidratos e principalmente lípidos está alterado; o colesterol total e o LDL estão caracteristicamente elevados, associados, muitas vezes, a HDL baixo, podendo apresentar melhora com a reposição do hormônio tireoidiano.

Em idosos, as manifestações clínicas costumam ser mais brandas e atípicas, e o quadro pode ser confundido com depressão ou demência. Anorexia e perda de peso podem ser as manifestações em idosos e, por vezes, acontecem isoladamente.

Nas crianças em idade escolar, a primeira manifestação costuma ser a parada do crescimento, que pode estar associada a mau desempenho escolar, apatia, retardo na erupção dentária, retardo do desenvolvimento sexual e idade óssea atrasada. Raramente, em casos graves de hipotireoidismo, pode haver puberdade precoce central em meninas (síndrome de van Wyk-Grumbach), devido à secreção extremamente elevada de TSH pela hipófise, com ligação cruzada aos receptores das gonadotrofinas, já que LH, FSH e TSH compartilham da mesma subunidade alfa.

As alterações clínicas decorrentes do hipotireoidismo são de baixa sensibilidade e baixa especificidade para o diagnóstico, mas podem trazer pistas importantes e serão discutidas a seguir.

### **8.5.1 Pele e fâneros**

O fluxo sanguíneo periférico está diminuído e a pele encontra-se fria e pálida, com sudorese diminuída, podendo ficar amarelada por acúmulo de betacaroteno. A presença de pele seca, descamativa e áspera ocorre em quase todos, decorrente da diminuição da atividade de glândulas sebáceas. Os pacientes podem apresentar fácies apática e discretamente edemaciada, o cabelo costuma ser fino, podendo ocorrer alopecia, rarefação do terço distal das sobrancelhas (madarose) e as unhas tornam-se quebradiças. Vitiligo ou hiperpigmentação, que são associados à insuficiência adrenal primária concomitante, também são possíveis.

Uma das principais manifestações do hipotireoidismo é a síndrome edematosa generalizada, por acúmulo intersticial de mucopolissacarídeos (glicosaminoglicanos) e água; o edema mucinoso e não depressível decorrente é o chamado

mixedema, que costuma ser visível próximo aos olhos, dorso das mãos, pés e fossa supraclavicular. Derrames (pleural, pericárdico, ascite) podem estar presentes em casos mais graves.

**Figura 8.6** - Fácies típica do hipotireoidismo



Fonte: arquivo pessoal do dr. Herbert Langford.

## **8.5.2 Sistema cardiovascular**

Os pacientes apresentam diminuição da frequência cardíaca, com redução do débito cardíaco, que, frequentemente, chega a 50% do normal. A diminuição da contratilidade cardíaca é a maior responsável pela diminuição do débito, sendo maior que a da frequência cardíaca. Como os pacientes apresentam, concomitantemente, diminuição do consumo de oxigênio, ocorre que a diferença arteriovenosa de oxigênio está somente ligeiramente diminuída. Hipertensão arterial, principalmente diastólica, pode acontecer por aumento da resistência vascular sistêmica em alguns casos, embora não seja causa frequente de hipertensão. Derrames pericárdicos manifestam-se como diminuição da amplitude dos complexos QRS ao eletrocardiograma. Esses pacientes apresentam, ainda, risco aumentado para doença arterial coronariana aterosclerótica.

### **8.5.3 Manifestações gastrintestinais**

A anorexia ocorre com a diminuição das necessidades energéticas. A diminuição da motilidade gastrintestinal ocasiona o aparecimento de constipação e, por vezes, distensão gasosa. Em não tratados, pode acontecer, tardiamente, macroglossia. Os pacientes apresentam ganho de peso discreto (de 3 a 5 kg), mais associado ao acúmulo de fluido do que de gordura. Caso haja associação à gastrite atrófica autoimune, há acloridria e, em 25% dos casos, anemia megaloblástica. Pode ocorrer, eventualmente, grave retenção fecal ou íleo paralítico.

### **8.5.4 Sistema respiratório**

Apneia do sono é mais frequente, com um estudo demonstrando prevalência de 7%; na maioria dos casos, é secundária à macroglossia, embora exista controvérsia a

respeito. Dispneia e fadiga são queixas comuns, ocorrendo em 50% dos pacientes, que podem estar associadas ao comprometimento tanto cardiovascular quanto da musculatura respiratória. Pode ocorrer hipoventilação e, em casos de coma mixedematoso, evolução com insuficiência respiratória hipercápica.

### **8.5.5 Manifestações musculoesqueléticas**

Uma das principais manifestações do hipotireoidismo são mialgias, câibras e, por vezes, miopatia com aumento de enzimas musculares, principalmente a CPK. Os hipotireóides apresentam alterações em testes funcionais de força muscular em quase 40% dos casos; esses sintomas são agravados pela exposição ao frio e artralguas. Síndrome do túnel do carpo pode ocorrer por compressão dos nervos por mucopolissacarídeos. Os pacientes ainda apresentam diminuição do *turnover* ósseo e, por vezes, resistência à ação do PTH, mas o aparecimento de osteoporose é bem menos frequente do que no hipertireoidismo.

### **8.5.6 Sistema nervoso**

Sensação de fraqueza ocorre frequentemente. Manifestações neurológicas e psiquiátricas são frequentes no hipotireoidismo; os pacientes apresentam diminuição do metabolismo mitocondrial e da presença de receptores tireoidianos no tecido cerebral, que é menos estimulado. Letargia, discurso lentificado, retardo dos reflexos profundos com lentificação da fase de relaxamento dos reflexos, perda de memória e sonolência também são sintomas comuns a essa síndrome. Os estudos realizados em tais indivíduos não demonstraram diminuição de função cognitiva, com alguns apresentando capacidade intelectual preservada, mas com o

raciocínio lentificado. Ataxia cerebelar e vertigem também são descritas com maior frequência e, caso apresentem anemia megaloblástica, podem apresentar as alterações neurológicas características da deficiência de vitamina B12 – anemia perniciosa, à semelhança da tireoidite de Hashimoto, tem origem autoimune. Surdez pode ser uma complicação do hipotireoidismo. A voz torna-se rouca por edema na região das cordas vocais, com os pacientes desenvolvendo fala lentificada.

### **8.5.7 Alterações lipídicas e hidroeletrólíticas**

Dislipidemia, com aumento do colesterol total e LDL e maior número de partículas LDL oxidadas (que são mais aterogênicas), é comum, por menor captação hepática de colesterol. Muitas vezes essas alterações associam-se à redução do HDL e, eventualmente, ao aumento de triglicérides. Hiper-homocisteinemia ocorre com frequência.

A deficiência de T3 provoca diminuição do *clearance* de água, com consequente hiponatremia dilucional, apesar de a secreção de hormônio antidiurético (ADH) encontrar-se geralmente normal.

Hiperuricemia e hipocalcemia também podem ser observadas, bem como elevação das transaminases e CPK total.

### **8.5.8 Alterações hematológicas**

Os pacientes com hipotireoidismo, devido à diminuição metabólica, apresentam produção reduzida de eritropoetina, portanto uma anemia normocrômica e normocítica, que, na maioria das vezes, é leve, mas pode ficar um pouco mais

pronunciada pela retenção de água. Anemia ferropriva é possível em mulheres devido à menorragia. Anemia megaloblástica ocorre em 10 a 25% dos casos, quando há associação à gastrite autoimune; nesse caso, apresentam macrocitose. Porém, deve-se salientar que pacientes com hipotireoidismo podem ter macrocitose, mesmo na ausência de deficiência de vitamina B12 e de ácido fólico.

### **8.5.9 Alterações endocrinológicas e reprodutivas**

Podem ocorrer irregularidades menstruais, principalmente menorragia, anovulação e infertilidade. A globulina transportadora dos hormônios sexuais (SHBG) está frequentemente diminuída no hipotireoidismo.

Hiperprolactinemia pode ocorrer por elevação de TRH (hormônio hipotalâmico), que além de estimular a secreção de TSH, estimula a secreção de prolactina pela hipófise.

Raramente ocorre evolução para galactorreia. A libido encontra-se diminuída em ambos os sexos. Em homens, podem ocorrer disfunção erétil e oligospermia.

### **8.5.10 Estado mixedematoso**

Representa a manifestação mais extrema do hipotireoidismo, habitualmente observada em pacientes que apresentam deficiência severa de hormônios tireoidianos, de longa duração e sem tratamento adequado. É um quadro grave, com alta mortalidade – até 80% em séries antigas; atualmente em torno de 50%. Nem todos se apresentam comatosos, o que justificou a mudança de nome de coma mixedematoso para estado mixedematoso. Ainda assim, algum estado de alteração do nível de consciência é encontrado na totalidade.

Há, quase invariavelmente, algum fator precipitante causando alteração na homeostasia, como infecções, uso de drogas e pós-operatório. Ocorre quase sempre nos meses de inverno, após exposição ao frio e sem tratamento com LT4.

As manifestações constituem-se no extremo do hipotireoidismo descompensado. A tríade clássica consiste em: alteração do estado mental (não necessariamente coma), termorregulação deficiente com hipotermia e presença de fator precipitante. Bradicardia ocorre em quase todos os pacientes; a diminuição do *drive* ventilatório resulta em insuficiência respiratória do tipo ventilatório, com hipercapnia e hipoxemia. Em apresentações extremas, são encontradas fraqueza dos músculos respiratórios, apneia obstrutiva do sono e efusões pleurais. Distúrbios miopáticos, com alterações em biópsia muscular revelando atrofia e perda de até 50% da massa muscular, podem ocorrer paralelamente a alterações de enzimas musculares, CPK total, muitas vezes em níveis maiores do que 500 UI/L.

Insuficiência renal secundária à rabdomiólise pode acontecer. Hipoglicemia frequentemente aparece e é responsável parcialmente pelas alterações neurológicas e mentais. A motilidade do trato gastrintestinal também fica prejudicada, com diminuição do esvaziamento gástrico. O megacólon mixedematoso representa uma condição potencialmente grave, porém tardia, na evolução. A história prévia de hipotireoidismo geralmente está presente, e é comum a descontinuação do uso de levotiroxina. É importante lembrar que alguns pacientes que desenvolvem estado mixedematoso desconhecem ter hipotireoidismo e, nesses casos, dados na história e no exame clínico devem ser valorizados para suspeita clínica – presença de cicatriz cervical compatível

com tireoidectomia, história de radioiodoterapia ou exposição à radiação.

A grande dificuldade para o diagnóstico do estado mixedematoso é que os critérios diagnósticos são um tanto inespecíficos, além de não haver marcadores laboratoriais adequados. O risco de coma mixedematoso, curiosamente, não guarda relação com a gravidade da alteração dos níveis plasmáticos de TSH e/ou T<sub>4</sub> livre, portanto não há nível de TSH além do qual se pode confirmar ou excluir a presença dessa complicação. Além disso, o coma mixedematoso configura emergência endócrina, devendo o tratamento ser instituído prontamente, sem aguardar os resultados de exames laboratoriais para a sua confirmação.

Desta forma, o diagnóstico é clínico, devendo ser estabelecido na presença de rebaixamento do nível de consciência associada a hipotermia, hiponatremia ou hipercapnia. Sempre há um fator precipitante. Importantes características da doença são relacionadas a seguir.

#### 8.5.10.1 Rebaixamento do nível de consciência

Com pacientes sonolentos e letárgicos, ocasionalmente dormindo mais de 20 horas ao dia, mas eventualmente com delírios, confusão mental ou mesmo coma.

#### 8.5.10.2 Hipotermia ou distúrbio da termorregulação

Com todos os pacientes apresentando algum grau de hipotermia (por vezes com temperatura de até 23 °C) ou ausência de febre na presença de infecções graves.

#### 8.5.10.3 Presença de fator precipitante

As infecções são o principal fator precipitante, em especial a pneumonia e a sepse de foco urinário. Eventos coronarianos e cerebrovasculares podem também precipitar a sua ocorrência, assim como a exposição ao frio e o uso de medicações que deprimam o sistema nervoso central – ansiolíticos, benzodiazepínicos, anticonvulsivantes.

## **8.6 DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO**

Os sintomas de hipotireoidismo são bastante inespecíficos, razão pela qual a confirmação laboratorial sempre deve ser obtida antes de prescrever o tratamento. Não é possível fazer o diagnóstico apenas pelos achados clínicos. A única exceção a essa regra é a suspeita de coma mixedematoso, cujo tratamento deve ser instituído antes mesmo da confirmação laboratorial, pela gravidade da condição.

A confirmação laboratorial é relativamente simples. O teste mais importante é a dosagem do TSH, que deve ser o primeiro a ser solicitado na suspeita de disfunção tireoidiana, dada sua alta sensibilidade para detecção, inclusive de disfunções tireoidianas muito leves.

### **8.6.1 Valores de referência do TSH**

Embora exista alguma controvérsia na literatura, a faixa de referência mais aceita para o TSH fica entre 0,4 e 4 mUI/L ou 4,5 mUI/L, com alguma variação dependendo da idade do paciente, da população estudada e do método laboratorial utilizado. Indivíduos muito idosos (> 80 anos) podem normalmente apresentar valores de TSH mais elevados, e, nessa população, o percentil 97,5 do TSH corresponde a um

valor de cerca de 7,5 mUI/L, e 70% dos octogenários com TSH > 4,5 apresentam valores de TSH que podem ser considerados normais para a sua faixa etária (até 7,5).

Em gestantes, o TSH costuma ser discretamente mais baixo, tendo em vista a ação da gonadotrofina coriônica humana, que estimula a tireoide (mesma subunidade alfa que o TSH) e reduz a secreção de TSH na gravidez normal, especialmente no primeiro trimestre. Os valores de normalidade estão no Quadro 8.4.

As mais recentes diretrizes sobre hipotireoidismo, organizadas pela Latin American Thyroid Society (LATS) e publicadas em 2013, estabelecem como referência para o TSH, em adultos, os valores tradicionais entre 0,45 e 4,5 mUI/L, com a ressalva de que níveis de corte mais altos devem ser considerados para pacientes mais idosos (Quadro 8.4). É importante lembrar que alguns laboratórios usam testes padronizados para gestação e têm valores de referência específicos para essa população diferentes da tabela a seguir, que devem ser então adotados.

**Quadro 8.4** - Valores de referência para o TSH

População	Valores de referência (mUI/L)
Adultos em geral	0,45 a 4,5
Idosos – 70 a 79 anos	Até 5,6
Idosos – acima de 80 anos	Até 6,3
Gestantes – Primeiro trimestre	0,1 a 2,5
Gestantes – Segundo trimestre	0,2 a 3
Gestantes – Terceiro trimestre	0,3 a 3

**Fonte:** Latin American Thyroid Society, 2013.

## 8.6.2 Rastreamento populacional de hipotireoidismo na população geral

Existe muita controvérsia quanto à indicação de triagem de hipotireoidismo. O Ministério da Saúde não se posiciona sobre o assunto e a US Preventive Task Force considera que o nível de conhecimento atual é insuficiente para recomendar a favor ou contra a triagem.

A Associação Americana de Tireoide (ATA) recomenda rastreio para as pessoas que pertençam a grupos de alto risco de hipotireoidismo, como mulheres com mais de 60 anos; gestantes ou mulheres que desejam engravidar com maior risco de hipotireoidismo; portadores de outras doenças autoimunes, por exemplo *diabetes mellitus* tipo 1; usuários de lítio, amiodarona ou outras drogas que influenciam a função tireóidea; pessoas com história de irradiação ou cirurgia na região cervical.

Havendo sinais ou sintomas da doença, deve-se proceder com a dosagem de TSH, que é então investigação de hipótese diagnóstica e não rastreio.

## 8.6.3 Diagnóstico do hipotireoidismo

No hipotireoidismo primário (por doença da glândula tireoide), o TSH está invariavelmente elevado.

Entretanto, no hipotireoidismo central (cerca de 1% dos casos de hipotireoidismo), o TSH pode estar em níveis reduzidos, inadequadamente normais para os baixos níveis de T<sub>4</sub> ou, até mesmo, discretamente elevados – moléculas com atividade biológica reduzida.

O T4 livre também é muito utilizado na avaliação da função tireoidiana. A dosagem de T4 livre é preferível à de T4 total, pois este último sofre interferência dos níveis de proteínas carreadoras (TBG e albumina), portanto pode se alterar em situações que afetem os níveis de TBG; por exemplo: a TBG aumenta em usuárias de estrogênios orais, levando ao aumento do T4 total. O T4 livre costuma estar diminuído no hipotireoidismo, inclusive no de origem central (Figura 8.7). A dosagem de T3 não tem utilidade nem é recomendada na avaliação de rotina do hipotireoidismo.

Alterações discretas nos níveis de quaisquer exames de função tireoidiana devem ser confirmadas com a repetição do exame, em um intervalo de 2 a 3 meses, antes de iniciar qualquer terapêutica.

Nessa segunda coleta, devem-se coletar também T4 livre e anti-TPO. A distinção de hipotireoidismo clínico e subclínico se dá por meio de exames bioquímicos, e não pelos sintomas, que, como já comentado, têm pouca sensibilidade e pouca especificidade para alterações tireoidianas.

**Figura 8.7** - Diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo

TSH elevado	+	FT4 baixo	=	Hipotireoidismo clínico
TSH elevado	+	FT4 normal	=	Hipotireoidismo subclínico
TSH baixo, normal ou alto	+	FT4 baixo	=	Hipotireoidismo central

**Legenda:** T4 livre (FT4).

**Fonte:** elaborado pelos autores.

## **8.6.4 Autoanticorpos**

Ainda que o substrato fisiopatológico da tireoidite de Hashimoto seja de agressão citotóxica, a resposta imune humoral costuma estar anormal e é possível a identificação de autoanticorpos – são verdadeiros marcadores da autoimunidade. O achado de anticorpos antitireoidianos elevados (anti-TPO e/ou anti-Tg) estabelece o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto em pacientes com hipotireoidismo primário. Anti-TPO elevado está presente em 90 a 95% dos casos de Hashimoto, enquanto anti-Tg está elevado em cerca de 60%. Por isso, anti-TPO é o primeiro exame a ser solicitado quando o(a) médico(a) julgar necessária a investigação etiológica do hipotireoidismo. Se for encontrado anti-TPO positivo, este confirmará a autoimunidade tireoidiana e não precisará mais ser repetido. Em pacientes com hipotireoidismo subclínico, a coleta de anti-TPO pode ser interessante, pois este exame ajuda a predizer o risco de evolução para hipotireoidismo franco.

## **8.6.5 Ultrassonografia de tireoide**

O achado de bócio leve a moderado, com hipoecogenicidade da glândula, é característico da doença de Hashimoto. Outros achados podem ser textura heterogênea (com formação de pseudonódulos) e aumento do fluxo vascular. Mesmo em indivíduos com função tireoidiana normal, a presença de parênquima tireoidiano hipoecogênico à ultrassonografia prediz a evolução para hipotireoidismo. No entanto, não há evidências de que o uso rotineiro de ultrassonografia a todos os pacientes com Hashimoto e/ou hipotireoidismo traga benefícios clínicos, portanto o exame não deve ser usado

como rotina em indivíduos com hipotireoidismo clínico ou subclínico. Por outro lado, a ultrassonografia está bem indicada quando há anormalidades estruturais da tireoide (bócio, nódulos) ou quando a etiologia do hipotireoidismo é duvidosa – por exemplo, pacientes com hipotireoidismo com anti-TPO negativo.

## 8.7 TRATAMENTO

O tratamento do hipotireoidismo é a LT<sub>4</sub>, que deve ser consumida após jejum de pelo menos 4h. Uma vez o comprimido ingerido, só se deve ingerir outros remédios ou alimentos após pelo menos 30 minutos.

Estes cuidados são essenciais para que haja absorção do fármaco, que é bastante diminuída e variável diante da interação com outros elementos no trato gastrointestinal.

A dosagem de TSH é que norteia a dose de medicação necessária.

A medicação de escolha para o tratamento do hipotireoidismo é a levotiroxina sódica (LT<sub>4</sub>), de maior estabilidade e meia-vida em comparação à liotironina (T<sub>3</sub>). A meia-vida da LT<sub>4</sub> é de 7 dias, podendo ser usada em dose única diária, enquanto a T<sub>3</sub> tem meia-vida de 12 horas, exigindo de 2 a 3 tomadas diárias, além de determinar maior variação dos níveis séricos de T<sub>3</sub>. Por esses motivos, aliados à falta de evidência de benefício, as últimas diretrizes da LATS (2013) e da ATA (2014) não recomendam o uso de T<sub>3</sub> para o tratamento do hipotireoidismo.

O objetivo terapêutico é manter o eutireoidismo bioquímico (TSH entre 0,4 e 4 mUI/L). As diretrizes da LATS e da ATA

sugerem que as metas de TSH com o tratamento com LT<sub>4</sub> sejam diferentes de acordo com a faixa etária: em adultos jovens (< 60 anos), o objetivo, em geral, é manter o TSH entre 0,5 e 3,5 mUI/L. Nos pacientes idosos a meta é mais alta e, como regra geral, entre 3 e 4 mUI/L (entre 60 e 70 anos) e em torno de 4 a 6 mUI/L (acima dos 70 anos). Há referências que recomendam manter meta de TSH até 10 mUI/L em idosos com mais de 70 anos.

Como a LT<sub>4</sub> tem longa meia-vida, após a introdução ou mudança de dose, o TSH deve ser dosado entre 4 e 6 semanas (4 a 6 meia-vidas), quando atinge o equilíbrio.

### **8.7.1 Dose**

A dose média de reposição é de 1,6 a 1,8 µg/kg/d de LT<sub>4</sub> para adultos com hipotireoidismo primário sem função tireoidiana residual, embora haja grande variação entre diferentes indivíduos, sobretudo no que concerne a absorção. Em indivíduos com menos de 50 anos, TSH bastante alto (> 50 mUI/L) e sem evidência de doença cardíaca, pode-se iniciar o tratamento já com a dose plena de reposição (75 a 125 µg/d em mulheres, ou 100 a 150 µg/d em homens). Porém, em pacientes com idade acima de 65 anos, com doença coronariana ou TSH menos elevados, indicando função tireoidiana residual, devemos iniciar o tratamento com dose menor, em torno de 12,5 a 25 µg/d, com aumentos posteriores em intervalos não menores do que 1 a 2 semanas, conforme tolerância à medicação, até atingir a dose necessária para a normalização do TSH. Crianças e adolescentes costumam precisar de uma dose mais alta de LT<sub>4</sub> em relação ao peso corpóreo: 10 µg/kg/d no recém-nascido, 4 a 6 µg/kg/d na primeira infância e 2 a 4 µg/kg/d durante a adolescência.

## 8.7.2 Absorção e metabolismo

A LT<sub>4</sub> é absorvida no duodeno, no jejuno e no íleo, e essa absorção pode ser prejudicada pela ingestão alimentar concomitante, especialmente se são ingeridos alimentos ricos em fibras. Por isso, deve-se recomendar o uso da medicação em jejum, por pelo menos 30 minutos, mas idealmente 60 minutos, antes do café da manhã.

Algumas causas de redução na absorção da LT<sub>4</sub> são estados disabsortivos ou o uso concomitante de outras medicações – colestiramina, sulfato ferroso, sucralfato, carbonato de cálcio, hidróxido de alumínio, omeprazol, suplementos à base de soja. Os anticonvulsivantes e a rifampicina podem acelerar o metabolismo hepático da LT<sub>4</sub>. Hiperestrogenismo (gravidez ou uso de estrogênios orais) aumenta a TBG, o que pode demandar aumento da dose de LT<sub>4</sub>.

## 8.7.3 Controle

Após 4 a 6 semanas de reposição, deve-se realizar nova dosagem do TSH. Se este ainda estiver elevado, deve-se aumentar a dosagem da LT<sub>4</sub> em incrementos de 12,5 a 25 µg. É importante respeitar o intervalo mínimo de 4 a 6 semanas para nova coleta de TSH após cada mudança de dose da LT<sub>4</sub>, pois é o tempo mínimo necessário para que o TSH atinja novo equilíbrio. Caso seja necessária reavaliação laboratorial em tempo menor do que esse, pode-se usar a dosagem de T<sub>4</sub> livre, que varia em 1 a 2 semanas após mudança de dose da LT<sub>4</sub>. Conforme discutido, a meta são níveis entre 0,5 e 2,5 mUI/L de TSH em adultos jovens e até 10 mUI/L nos pacientes mais idosos.

É importante orientar o paciente para que evite a troca de marca comercial da LT<sub>4</sub> após obtenção de bom controle, pois há diferenças de absorção, dose e potência das várias apresentações comerciais.

Mesmo assim, se, por algum motivo, o paciente acabar trocando de apresentação comercial, será importante coletar novo TSH dentro de 6 semanas para eventuais ajustes, frequentemente necessários.

### **8.7.4 Situações especiais**

Raramente são necessárias doses maiores do que 200 µg/d ou 2 µg/kg/d para normalizar o TSH, mas, caso sejam requeridas, devem-se investigar falta de adesão ao tratamento (causa mais comum), uso concomitante de outros medicamentos, síndromes disabsortivas (doença celíaca, gastrite atrófica, pós cirurgia bariátrica) ou, mais raramente, resistência ao hormônio tireoidiano.

Nos pacientes com grande dificuldade de adesão ao tratamento diário, uma alternativa é a tomada dos 7 comprimidos da semana de 1 vez, 1 vez por semana, sob supervisão, o que costuma trazer bons resultados.

Nos pacientes nos quais a reposição de hormônio tireoidiano é realizada pelo hipotireoidismo central, o TSH não serve como parâmetro de tratamento. Nesses casos, o controle da doença deve ser feito com base na dosagem de T<sub>4</sub> livre, com o objetivo de mantê-lo no limite superior da normalidade.

As crianças geralmente precisam de doses maiores por peso corpóreo – até 15 µg/kg/d em neonatos e em torno de 4 a 5 µg/kg/d na idade escolar. Com o envelhecimento, por outro lado, a dose necessária de LT<sub>4</sub> tende a diminuir.

A paciente que vem tratando hipotireoidismo e engravida deve aumentar imediatamente a dose do hormônio tireoidiano assim que confirmada a gestação. Recomenda-se o aumento da dose habitual em 25 a 30%, uma das estratégias dada a meia-vida de LT<sub>4</sub> é o aumento de 2 comprimidos por semana – passando a usar 9 comprimidos por semana.

### 8.7.5 Comorbidades

O médico deve estar atento à possibilidade de coexistência de adrenalite autoimune assintomática (insuficiência poliglandular autoimune), visto que o início da reposição com LT<sub>4</sub> aumenta agudamente o *clearance* de cortisol e pode desencadear ou agravar a insuficiência adrenal. Na suspeita de insuficiência adrenal, esta deve ser investigada e tratada com reposição de glicocorticoides antes do início do tratamento com LT<sub>4</sub>.

Deve-se evitar dose excessiva de LT<sub>4</sub>, levando à supressão do TSH, pois essa situação cursa com risco aumentado de osteoporose e arritmias – fibrilação atrial.

### 8.7.6 Por quanto tempo tratar?

Na maioria dos pacientes com hipotireoidismo por doença de Hashimoto, a deficiência hormonal é definitiva, exigindo reposição de LT<sub>4</sub> vitalícia. Entretanto, cerca de 10% podem ter regressão espontânea para eutireoidismo, especialmente aqueles com pouco tempo de doença. Portanto, em casos com história de Hashimoto há menos de 1 ou 2 anos, ou nos pacientes com tireoidite pós-parto, tireoidite subaguda granulomatosa e hipotireoidismo induzido por drogas e também naqueles que normalizam TSH com doses muito baixas de LT<sub>4</sub>, pode ser interessante suspender a LT<sub>4</sub> após 6 a

12 meses de tratamento para avaliar a necessidade de continuar a reposição, pela possibilidade de regressão espontânea para eutireoidismo.

Vale ressaltar que o hipotireoidismo é transitório na maioria dos casos de tireoidite subaguda granulomatosa (quase 100%) ou tireoidite pós-parto (até 80%); necessitando, nesses casos, de tratamento por tempo limitado.

## **8.8 HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO**

Trata-se de uma condição comum, caracterizada por níveis discretamente aumentados de TSH na vigência de T<sub>4</sub> livre (e T<sub>3</sub>) normal. Sua prevalência está estimada em torno de 5% da população geral (8% das mulheres e 3% dos homens), mas pode exceder 20% entre mulheres com mais de 60 anos. É mais comum em indivíduos com outras doenças autoimunes (diabetes mellitus tipo 1), caucasianos, história familiar de doença tireoidiana e história de irradiação em pescoço e face. Muitas vezes representa um estágio intermediário na evolução de tireoidite crônica autoimune, em que o paciente está passando do eutireoidismo para o hipotireoidismo franco; por isso, é extremamente comum encontrar anti-TPO e/ou anti-Tg elevados em pacientes com hipotireoidismo subclínico.

A evolução para hipotireoidismo franco (TSH > 10 mUI/L, T<sub>4</sub> livre baixo) acontece na taxa de 2,5 a 5% ao ano se apenas o TSH está elevado na ausência de anti-TPO elevado; e com frequência 2 a 3 vezes maior (5 a 18% ao ano) se há elevação do TSH com títulos elevados de anti-TPO.

Apesar do nome, o hipotireoidismo subclínico é um diagnóstico laboratorial. As evidências da sua associação a sintomas neuropsiquiátricos (cognição, depressão), qualidade de vida, dislipidemia, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial são pobres e controversas. Alguns estudos sugerem que os portadores jovens apresentam risco aumentado de mortalidade cardiovascular, com níveis de TSH acima de 7 mUI/L, e de insuficiência cardíaca e doença arterial coronariana com níveis de TSH acima de 10 mUI/L. Há muitas controvérsias sobre a avaliação e o manejo desse problema. Recomenda-se sempre repetir os exames de função tireoidiana em pacientes com alterações leves antes de tomar qualquer decisão terapêutica. Em mais de 50% dos casos em que o TSH inicial está discretamente elevado com T<sub>4</sub> livre normal, essa repetição dentro de um intervalo de 2 a 3 meses mostra resultados normais, dispensando a necessidade de investigação adicional ou de tratamento específico. Entre os que persistem com TSH discretamente elevado, o achado de anti-TPO elevado ou de hipoecogenicidade tireoidiana à ultrassonografia pode ajudar a basear a decisão de tratamento, pois indica maior risco de progressão para hipotireoidismo clínico.

O tratamento é feito com LT<sub>4</sub>, em doses menores do que no hipotireoidismo franco – ou seja, de 25 a 75 µg/d, ou em torno de 1 a 1,2 µg/kg/d. A decisão de tratar ou não com LT<sub>4</sub> deve ser individualizada. Diferentes diretrizes consideram diferentes valores de corte a respeito de quantos e quais pacientes com hipotireoidismo subclínico deveriam ser tratados, pois são escassas as evidências de que o tratamento com LT<sub>4</sub> produza benefícios nessa população. Um estudo prospectivo com pacientes com TSH entre 5 e 10 mUI/L mostrou redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais com o tratamento com LT<sub>4</sub>, no subgrupo de pessoas

com menos de 65 anos. A cada ano saem novas evidências de que não há benefício no uso de LT<sub>4</sub>, especialmente para as pessoas mais velhas. De forma resumida, as indicações para o tratamento do hipotireoidismo subclínico gerais são as expostas no Quadro 8.5.

**Quadro 8.5** - Indicações de tratamento do hipotireoidismo subclínico

<b>Tratar</b>	<p>TSH persistentemente &gt; 20 mUI/L            Gravidez com TSH &gt; 10 mUI/L, ou com TSH &gt; 2,5 mUI/L e T4 livre baixo            Gravidez com TSH entre 2,5 e 10 mUI/L, com T4 livre normal e com anti-TPO positivo</p>
<b>Considerar tratamento</b>	<p>Pacientes jovens com risco cardiovascular aumentado (doença cardiovascular prévia, diabetes, outros fatores de risco) e TSH entre 4,5 e 20 mUI/L, especialmente se <math>\geq 7</math> mUI/L            TSH persistentemente elevado e/ou aumentando com o tempo            Pacientes &lt; 60 anos com sintomas sugestivos de hipotireoidismo (fadiga, depressão etc.) – tratar por um período curto; se houver melhora clínica, manter a medicação; caso contrário, pode-se retirá-la            Presença de anticorpos antitireoidianos e/ou achados ultrassonográficos sugestivos de tireoidite autoimune            Gravidez com TSH entre 2,5 e 10 mUI/L, com T4 livre normal e anti-TPO negativo</p>
<b>Observar</b>	<p>Pacientes idosos (&gt; 65 anos) com TSH &lt; 10 mUI/L            Pacientes com TSH entre 4,5 e 20 mUI/L que sejam assintomáticos, com anti-TPO negativo, sem risco cardiovascular aumentado e sem desejo de engravidar</p>

**Fonte:** adaptado de Latin American Thyroid Society, 2013 e recomendação rápida BMJ 2019;365:l200.

## 8.9 SÍNDROME DO EUTIREÓIDEO DOENTE

A avaliação da função tireoidiana em pacientes com doença crônica, ou intercorrência aguda grave, tende a produzir resultados de difícil interpretação. Pacientes gravemente enfermos ou em jejum prolongado reduzem a conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> e aumentam a conversão de T<sub>4</sub> para T<sub>3</sub> reverso (forma biologicamente inativa do hormônio tireoidiano), um ajuste fisiológico supostamente dirigido para a redução do metabolismo basal e proteção do paciente durante a intercorrência grave. O painel bioquímico encontrado nessa situação é o seguinte: TSH normal (ou baixo, nos casos muito graves), T<sub>4</sub> normal (ou baixo) e T<sub>3</sub> baixo, com T<sub>3</sub> reverso aumentado. Esse quadro é conhecido como “síndrome do eutireóideo doente”; não requer tratamento com LT<sub>4</sub> e geralmente regride após a reversão da doença de base. Redução do TSH e do T<sub>4</sub>, à semelhança de hipotireoidismo central, não deve ser tratada e é um marcador de mau prognóstico.

Além disso, em um doente grave, várias medicações (dopamina, corticoides, furosemida, heparina etc.) podem interferir nos resultados dos exames de função tireoidiana. Desta forma, só devem ser colhidos em um doente crítico quando há forte suspeita de disfunção tireoidiana; caso contrário, tal avaliação deve ser adiada. Se for colhida função tireoidiana de paciente crítico, devem-se avaliar TSH, T<sub>4</sub> total (normal na maioria das vezes) e anti-TPO e adotar como referência para o TSH uma faixa de valores mais ampla: de 0,05 a 10 mUI/L.

Na fase de recuperação (convalescência) de uma doença grave, o paciente costuma apresentar elevação transitória do TSH, que dura algumas semanas, sem necessidade de tratamento específico.

## 8.10 HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO

A deficiência de hormônios tireoidianos é a causa mais comum de retardo mental prevenível, atingindo em torno de 1 a cada 3.500 ou 4.000 recém-nascidos. A causa mais comum são os defeitos do desenvolvimento embrionário da glândula tireoide (disgenesias), principalmente a ectopia da tireoide.

Agenesia e hipoplasia tireoidiana, defeitos enzimáticos na síntese de T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> (disormonogênese), síndrome de Pendred, sobrecarga de iodo no periparto e inibição da tireoide fetal pela passagem transplacentária de autoanticorpos maternos também podem causar hipotireoidismo congênito.

Em recém-nascidos, o hormônio tireoidiano desempenha papel crucial no desenvolvimento do sistema nervoso central. Portanto, o hipotireoidismo congênito, se não tratado pronta e adequadamente, pode levar a retardo mental grave, baixa estatura e a um característico inchaço da face e das mãos, antigamente conhecido como cretinismo.

Os sintomas do hipotireoidismo neonatal podem ser inespecíficos e tardios, por isso é feita a triagem de rotina em recém-nascidos, com a dosagem de TSH em sangue obtido do calcanhar (teste do pezinho) após as primeiras 48 horas de vida. São manifestações possíveis: icterícia prolongada, sonolência, constipação, hérnia umbilical, apatia, rouquidão, dificuldade de amamentação, hipotonia, falta de ganho ponderoestatural e atraso da idade óssea. Entretanto, a maioria dos neonatos não apresenta manifestações clínicas detectáveis ao nascimento, razão pela qual é fundamental a triagem laboratorial para diagnóstico precoce e tratamento

imediatamente do hipotireoidismo (antes dos 30 dias de vida), prevenindo, assim, as sequelas graves e incapacitantes decorrentes da falta de T<sub>3</sub> durante o desenvolvimento cerebral.

Na triagem neonatal de hipotireoidismo congênito, costuma-se dosar o TSH no sangue capilar obtido do calcanhar do recém-nascido, de 48 a 72 horas após o nascimento. Considera-se alterado o TSH > 25 mUI/L nessa ocasião. Os neonatos com exames alterados são convocados para repetir o exame e confirmar o diagnóstico. Uma vez confirmado o diagnóstico, está indicado o início da reposição diária de LT<sub>4</sub> antes de o bebê completar 1 mês de vida, na dose inicial de 10 a 15 µg/kg/d. Com o diagnóstico precoce e o tratamento adequado, a maioria das crianças evolui livre de sequelas cognitivas significativas.

## 8.11 ESTADO MIXEDEMATOSO

O tratamento baseia-se na reposição de hormônio tireoideano e no tratamento das complicações associadas. O estado mixedematoso é uma emergência médica, o que significa que, feito o diagnóstico com base nas manifestações clínicas, não se deve esperar o resultado das dosagens laboratoriais para iniciar o tratamento, pois a mortalidade dessa condição é altíssima (de 30 a 60%).

A reposição hormonal deve ser feita com altas doses de LT<sub>4</sub> (de preferência, por via parenteral, que não existe no Brasil), com o tratamento do fator precipitante e com as medidas de suporte (glicocorticoides, aquecimento) em UTI. No Brasil, é muito utilizada a administração de LT<sub>4</sub> por sonda nasoenteral (300 a 500 µg inicial ou o dobro da dose de manutenção e 100 a 200 µg/d de manutenção), embora a absorção de drogas seja

diminuída devido ao edema da mucosa e à redução acentuada da motilidade gastrointestinal. Uma alternativa é a administração de LT<sub>4</sub> por via retal, nas mesmas doses descritas, que pode ter resultado discretamente superior. O tratamento está resumido no Quadro 8.6.

**Quadro 8.6** - Tratamento do coma mixedematoso

<b>Hipotermia</b>	Aquecimento com cobertores
<b>Hipoventilação</b>	Ventilação mecânica
<b>Hiponatremia</b>	Salina hipertônica para manter Na <sup>+</sup> > 120 mEq/L
<b>Hipoglicemia</b>	Glicose a 5 ou 10% nos fluidos intravenosos
<b>Hipotensão</b>	Fluidos/vasopressores
<b>Corticoides</b>	Hidrocortisona 100 mg IV (inicial) e 50 a 100 mg IV, a cada 8 horas
<b>Terapia hormonal</b>	LT <sub>4</sub> 300 a 600 µg IV inicial; depois , 100 µg/d VO Como LT <sub>4</sub> IV não está disponível no Brasil, alternativa é LT <sub>4</sub> 300 a 500 µg SNE ou o dobro da manutenção VR inicial, depois 100 a 200 µg/d VO Se disponível: associar T <sub>3</sub> 10 a 20 µg inicial, depois 10 µg a cada 6 horas (até paciente consciente)

# Hipotireoidismo **subclínico. O que fazer?** **Devo tratar?**

O hipotireoidismo subclínico é um diagnóstico laboratorial e não baseado em sinais e sintomas, como o nome sugere. Considera-se hipotireoidismo subclínico a elevação do TSH acima do valor de referência com T<sub>4</sub> livre normal. O primeiro passo é repetir o exame em aproximadamente 3 meses, uma vez que grande parte das pessoas terá regressão do TSH para valores normais. Por outro lado, há pessoas em que o TSH sobe progressivamente, o que acontece especialmente em quem tem anti-TPO positivo, que é um marcador de doença tireoidiana autoimune – tireoidite de Hashimoto. A indicação de tratamento de hipotireoidismo subclínico é controversa e diferentes referências usam diferentes valores de corte do TSH. Em geral deve-se tratar gestantes quando o anti-TPO é positivo ou o TSH é > 10 mUI/L e demais indivíduos quando o TSH é consistentemente > 20 mUI/L. Também, como regra geral, idosos > 65 anos não devem ter hipotireoidismo subclínico tratado, reservando o tratamento para o hipotireoidismo clínico.

# TIREOTOXICOSE

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

9

# Como **suspeitar** e como **tratar** bócio multinodular tóxico?

## 9.1 DEFINIÇÕES

Tireotoxicose é a síndrome clínica decorrente do excesso de hormônios tireoidianos, por qualquer etiologia. Já hipertireoidismo é o termo reservado para a tireotoxicose atribuída ao excesso de produção de hormônios pela glândula tireoide – ou seja, em que há uma tireoide hiperfuncionante.

Apesar de muitas vezes serem usados como sinônimos, inclusive na literatura especializada, esses termos não têm o mesmo significado, já que existem causas de tireotoxicose sem hipertireoidismo – quando a fonte dos hormônios tireoidianos em excesso não é a hiperprodução pela tireoide, como na tireotoxicose factícia e tireoidite subaguda.

A causa mais comum de tireotoxicose é a doença de Graves, que responde por até 80% dos casos. Suas manifestações podem acometer diversos órgãos e sistemas, como o aparelho cardiovascular e o sistema nervoso simpático. Caso o hipertireoidismo não seja controlado, pode-se evoluir para

diversas complicações em longo prazo, especialmente sobre o coração e o esqueleto.

## 9.2 ETIOLOGIA

As várias causas de tireotoxicose podem ser classificadas, do ponto de vista fisiopatológico, em 2 grandes grupos:

- 1. Tireotoxicose com hipertireoidismo:** aumento da síntese de hormônios pela tireoide (tireoide hiperfuncionante) e captação de radioiodo em 24 horas aumentada;
- 2. Tireotoxicose sem hipertireoidismo:** sem aumento da síntese de hormônios pela tireoide (tireoide normo ou hipofuncionante) e captação de radioiodo em 24 horas reduzida ou ausente.

**Quadro 9.1** - Principais causas de tireotoxicose

<p><b>Tireotoxicose com hipertireoidismo</b></p>	<p>Doença de Graves (bócio difuso tóxico – 80% dos casos)          Bócio multinodular tóxico          Adenoma tóxico da tireoide (bócio uninodular tóxico ou doença de Plummer)          Hipertireoidismo iodo-induzido (fenômeno de Jod-Basedow)          Tumores trofoblásticos produtores de gonadotrofina coriônica humana – HCG (mola hidatiforme, coriocarcinoma)          Adenoma hipofisário secretor de TSH (hipertireoidismo secundário)          Hipertireoidismo familiar não imune          Hipertireoidismo neonatal transitório</p>
<p><b>Tireotoxicose sem hipertireoidismo</b></p>	<p>Tireotoxicose factícia          Tireoidites com tireotoxicose transitória (subaguda, indolor, pós-parto, hashitoxicose)          Tecido tireoidiano ectópico (<i>struma ovarii</i>, metástase funcionante de carcinoma da tireoide)</p>

## 9.3 FISIOPATOLOGIA

### 9.3.1 Tireotoxicose com hipertireoidismo

#### 9.3.1.1 Doença de Graves

Trata-se da causa mais comum de hipertireoidismo, em especial nos adultos jovens, representando cerca de 70 a 80% dos casos. Tem incidência cerca de 10 vezes menor do que a tireoidite de Hashimoto (ou seja, 23 casos por 100.000 pessoas/ano), o que corresponde a cerca de 0,4 a 1% da população. É de 5 a 10 vezes mais comum no sexo feminino, principalmente entre os 20 e 40 anos (bem menos encontrado

em crianças e na etnia negra) e apresenta forte predisposição familiar, com 15% dos pacientes possuindo parente próximo com doença de Graves. O risco de doença de Graves associa-se não apenas à suscetibilidade genética, com alguma agregação familiar, mas também aos fatores ambientais, como o tabagismo e o estresse psicossocial.

Também conhecida como doença de Basedow na Europa ou de Basedow-Graves, ou, simplesmente, como bócio difuso tóxico, a doença de Graves é uma tireoidite crônica autoimune assim como a tireoidite de Hashimoto. Enquanto a fisiopatologia do Hashimoto está mais relacionada à imunidade celular, a do Graves caracteriza-se pela resposta imune humoral, com a produção de um anticorpo da classe IgG dirigido contra o receptor de TSH (TSH-Receptor Antibody – TRAb). Esse anticorpo liga-se ao receptor de TSH nas células foliculares da tireoide e mimetiza a ação estimulatória do TSH, induzindo a hipersecreção hormonal e o crescimento tireoidiano difuso – hipertrofia e hiperplasia. A reação autoimune pode envolver outros órgãos, como as órbitas, em que o edema e a inflamação dos músculos extraoculares e do tecido conjuntivo retro-orbitário provocam a oftalmopatia de Graves, e o tecido celular subcutâneo, em que a infiltração linfocitária, o edema e o acúmulo de glicosaminoglicanos levam à dermopatia ou mixedema.

Apesar de o TRAb ter papel central na fisiopatologia, sendo encontrado em títulos séricos elevados em 70 a 100% dos pacientes com Graves, outros anticorpos podem estar presentes, como os anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) em 45 a 80%, e antitireoglobulina (anti-Tg) em 12 a 30%.

### 9.3.1.2 Bócio multinodular tóxico

Trata-se de uma etiologia importante de hipertireoidismo em faixas etárias mais avançadas (> 50 anos). Geralmente, é resultado da longa evolução, durante décadas, de um bócio multinodular atóxico eutireoide, no qual 1 ou mais nódulos se tornam autônomos, ou seja, ativos sem o estímulo do TSH com os anos. Estima-se que 10% dos pacientes com bócio multinodular atóxico evoluam para hipertireoidismo (bócio tóxico) no período de 7 a 12 anos. Comumente, a tireotoxicose só se manifesta se o nódulo autônomo tem mais do que 2,5 a 3 cm de diâmetro. O bócio é irregular, podendo ser volumoso e, eventualmente, mergulhante (intratorácico – Figura 9.1).

É mais comum em mulheres e em áreas deficientes de iodo. A deficiência de iodo e o tabagismo são os fatores ambientais mais associados ao surgimento da doença, embora possam existir alguns fatores constitucionais (genéticos) ainda pouco esclarecidos. A sobrecarga de iodo (frutos do mar, amiodarona, contrastes radiológicos iodados) pode precipitar o aparecimento de tireotoxicose em um bócio multinodular até então eutireoide (atóxico), por isso se recomenda que pacientes com bócio multinodular evitem a exposição a altas doses de iodo dietético ou medicamentoso.

**Figura 9.1** - Bócio multinodular mergulhante (intratorácico)



### 9.3.1.3 Adenoma tóxico – bócio uninodular tóxico

O bócio uninodular tóxico ou adenoma folicular tóxico (doença de Plummer) é provocado por mutações ativadoras no gene do receptor do TSH ou do seu sinalizador intracelular, proteína G, levando à ativação constitutiva de um clone celular, que se torna autônomo – ou seja, permanentemente ativado, de maneira independente do estímulo pelo TSH. É uma causa menos prevalente de hipertireoidismo e ocorre em indivíduos mais jovens, dos 30 aos 40 anos. A tireotoxicose é mais provável em nódulos > 3 cm de diâmetro. Em bócios multinodulares de longa data, pode ocorrer que um deles se torne autônomo e comece a sintetizar hormônios tireoidianos independentemente do controle do TSH, caracterizando a doença de Plummer. Na grande maioria dos casos, a doença de Plummer desenvolve-se devido à mutação somática no gene do receptor de TSH, que faz com que esse receptor se torne permanentemente

ativado, produzindo hiperplasia, hipertrofia e hiperfunção no nódulo.

Chamamos então de hipertireoidismo clínico (perda de peso e palpitações) e laboratorial quando ocorre elevação do T<sub>4</sub> livre e redução do TSH. Não é doença de etiologia autoimune, portanto não há detecção de anticorpos antitireoidianos. Para a confirmação do diagnóstico, deve-se realizar a dosagem de TSH e T<sub>4</sub> livre, confirmando a presença de tireotoxicose, e uma cintilografia de tireoide, que permitirá correlacionar a anatomia tireoidiana (presença do nódulo) com a função da glândula. No caso de nódulo hiperfuncionante, a captação de iodo radioativo ficará toda concentrada sobre o nódulo, com supressão da captação de iodo pelo restante da glândula, que está fisiologicamente dormente dado o TSH baixo.

Se a cintilografia e a função tireoidiana confirmarem doença de Plummer, não haverá necessidade de biópsia do nódulo tireoidiano por punção aspirativa com agulha fina, pois praticamente todos os nódulos hiperfuncionantes (“quentes”) são benignos. O tratamento da doença de Plummer é feito, inicialmente, com betabloqueadores e antitireoidianos de síntese, até o controle dos sintomas e a melhora dos níveis hormonais, quando o paciente é encaminhado para tratamento definitivo com iodo radioativo ou cirurgia.

#### 9.3.1.4 Outras causas

A mutação ativadora do receptor do TSH que ocorre no bócio nodular tóxico de forma esporádica, em células somáticas, pode, também, acometer células germinativas, de maneira familiar, determinando tireotoxicose de início precoce e de difícil controle, que caracteriza o hipertireoidismo familiar

não autoimune. Deve-se suspeitar desse distúrbio quando existem vários casos de tireotoxicose, com início precoce, dentro da mesma família. A herança é autossômica dominante, e os pacientes não apresentam elevação dos níveis de autoanticorpos antitireoidianos.

O hipertireoidismo iodo-induzido (fenômeno de Jod-Basedow) é incomum, mas pode ocorrer após dose alta de iodo, como após o uso de radiocontraste iodado em tomografias, por exemplo, ou com o uso de amiodarona (hipertireoidismo induzido por amiodarona do tipo 1) ou de xaropes para tosse contendo iodeto de potássio (KI).

A passagem transplacentária de anticorpos TRAb maternos aos recém-nascidos de mães portadoras da doença de Graves está associada ao hipertireoidismo transitório neonatal que, normalmente, regride em 6 meses.

Outras causas de hipertireoidismo são a doença trofoblástica gestacional e os tumores de células germinativas, que incluem a mola hidatiforme, o coriocarcinoma e alguns tumores testiculares, em que concentrações plasmáticas extremamente elevadas de HCG acabam ativando os receptores de TSH, por ligação cruzada – estes hormônios apresentam a mesma subunidade alfa.

O hipertireoidismo também pode ser provocado, muito raramente, pelo excesso de TSH (hipertireoidismo central ou secundário), nos casos de secreção aumentada de TSH pelos adenomas hipofisários produtores desse hormônio (tireotrofinomas), que são incomuns – 1% dos adenomas da hipófise.

### **9.3.2 Tireotoxicose sem hipertireoidismo**

### 9.3.2.1 Tireoidites

As tireotoxicoses transitórias podem ser provocadas por processos infecciosos e/ou inflamatórios da glândula tireoide (as chamadas tireoidites), em que a ruptura dos folículos libera, na corrente sanguínea, grande quantidade de hormônios tireoidianos pré-formados (T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub>). Essa inflamação aguda ou subaguda da tireoide pode ser causada por reação cruzada após processos infecciosos virais, como na tireoidite subaguda, em que ocorrem febre, mal-estar, dor e hipersensibilidade na região tireoidiana. Além disso, esse processo pode ocorrer sem dor, como a tireoidite pós-parto e a tireoidite indolor. Já as inflamações causadas pela terapia com radioiodo e pelo uso de amiodarona (tireotoxicose induzida pela amiodarona tipo 2) geralmente são autolimitadas. Como não há aumento da síntese de hormônios tireoidianos, os pacientes podem ser tratados com anti-inflamatórios e drogas que antagonizam os efeitos periféricos do excesso de hormônios tireoidianos (betabloqueadores), mas não há indicação de antitireoidianos de síntese (metimazol ou propiltiouracila).

### 9.3.2.2 Tireotoxicose factícia

Trata-se de uma causa frequente de excesso de hormônio tireoidiano que pode ser provocada pela ingestão acidental ou intencional de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> ou derivados de hormônios tireoidianos (como o tiratricol, TRIAC ou ácido tireoacético), às vezes usados como componentes de fórmulas ou de coquetéis de emagrecimento, embora essa prática seja proibida pelo Ministério da Saúde e pelo Conselho Federal de Medicina. Deve-se sempre suspeitar do uso de hormônio tireoidiano exógeno, principalmente em mulheres com algum transtorno psiquiátrico ou na ausência de bócio. Quando a tireotoxicose é

causada pelo consumo excessivo de T<sub>3</sub> exógeno, o paciente pode apresentar TSH suprimido com T<sub>4</sub> livre baixo, estando o T<sub>3</sub> sérico elevado.

A tireoglobulina, proteína dominante na tireoide, ajuda na distinção de tireotoxicose factícia e tireoidite subaguda. Na tireotoxicose factícia, a glândula não está funcionando e nem sendo lesada, assim a tireoglobulina é baixa. Por outro lado, na tireoidite subaguda, a lesão folicular decorrente da inflamação aumenta consideravelmente o nível sérico de tireoglobulina. Ambas terão captação diminuída de radioiodo, uma vez que a tireoide não está funcionando – há apenas liberação de hormônio pré-formado na circulação. A tireoglobulina marca portanto a característica lesão celular decorrente da tireoidite.

### 9.3.2.3 Outras causas

Uma etiologia incomum de tireotoxicose é a presença de tecido tireoideano ectópico, como em alguns tumores de ovário (teratomas) que se diferenciam em tecido tireoideano funcionante (struma ovarii), ou em grandes metástases de tumores malignos da tireoide – aproximadamente 1% dos casos de câncer folicular da tireoide. Nesses casos, a fonte do excesso de hormônios tireoideanos pode ser localizada usando a pesquisa de corpo inteiro com radioiodo.

Quadro 9.2 - Características das principais etiologias da tireotoxicose

	População mais acometida	Aspecto da tireoide	Cintilografia (captação de iodo radioativo)	Outros achados
Doença de Graves	Mulheres jovens	Bócio difuso, aumento pequeno a moderado do volume da glândula, com aumento da vascularização	Hipercaptação difusa, acometendo toda a glândula homogeneamente	Autoanticorpos (TRAb, anti-TPO) na maioria; oftalmopatia de Graves em 50%
Bócio multinodular tóxico (BMNT)	Idosos	Bócio irregular, com vários nódulos; aumento moderado a grande do volume da glândula	Captação irregular: aumentada em nódulos hiperfuncionantes, normal ou diminuída no restante da glândula	Possível bócio volumoso, com compressão cervical, ou mergulhante
Adenoma tóxico	Adultos jovens	Presença de um nódulo tireoidiano único, geralmente > 3 cm, produzindo hormônio	Hipercaptação isolada no nódulo hiperfuncionante, restante da glândula não captante. Conhecido como “nódulo quente”	Nódulo caracteristicamente benigno (adenoma folicular)
Hipertireoidismo familiar não autoimune	Início na infância	Bócio difuso, com aumento da vascularização	Hipercaptação difusa, homogênea	Ausência de autoanticorpos ou oftalmopatia; padrão de herança autossômica dominante
Tireoidite subaguda	Mulheres jovens	Bócio difuso, doloroso, com aumento da vascularização	Captação muito diminuída ou ausente na glândula tireoide	Surgimento habitual após infecção de vias aéreas superiores; autolimitada, com possível evolução com uma fase de hipotireoidismo
Tireotoxicose factícia	Mulheres jovens, com distúrbios psiquiátricos	Ausência de bócio (tireoide normal ou diminuída)	Captação ausente na glândula tireoide	Uso de fórmulas para emagrecer; T3 ou T4 muito elevados; ausência de autoanticorpos

## 9.4 QUADRO CLÍNICO

Os sinais e sintomas da tireotoxicose dependem da gravidade e da duração da doença e da idade do paciente. Os achados

clínicos são semelhantes nas diferentes etiologias, embora existam algumas particularidades exclusivas da doença de Graves. O Quadro 9.3 aborda as principais manifestações da tireotoxicose e a frequência de seu aparecimento.

Diferentemente do hipotireoidismo, a tireotoxicose costuma cursar com diversos sinais e sintomas.

Uma das principais alterações é o aumento do metabolismo basal e da termogênese, que pode chegar de 60 a 100%, ocasionando perda de peso, intolerância ao calor e sudorese profusa, além de aumento do apetite. Entretanto, a perda de peso induzida pelo excesso de hormônio tireoideano é atribuída, em grande parte, à perda de tecido muscular (massa magra), em vista do alto *turnover* proteico, o que gera queixas frequentes, como fadiga e fraqueza muscular, principalmente proximal.

Em idosos, a apresentação tende a ser mais discreta, com menos irritabilidade ou intolerância ao calor; entretanto, perda de peso e anorexia são mais evidentes. A tireotoxicose pode manifestar-se de maneira atípica, com depressão grave, apatia, astenia, fraqueza muscular e emagrecimento, sem sinais adrenérgicos – o chamado hipertireoidismo apático. Alterações cardiovasculares como insuficiência cardíaca e arritmias supraventriculares, principalmente a taquicardia sinusal e a fibrilação atrial, também podem dominar o quadro clínico em indivíduos de mais idade, e a presença de taquicardia em repouso é um sinal muito útil para o diagnóstico.

**Quadro 9.3** - Frequência das manifestações clínicas da tireotoxicose

Sintomas	%
Nervosismo	59 a 99
Sudorese	65 a 90
Hipersensibilidade ao calor	73 a 89
Palpitações	75 a 89
Fadiga	80 a 88
Perda de peso	52 a 85
Queixas cardíacas	82
Dispneia	75 a 81
Fraqueza	70
Aumento de apetite	32 a 65
Edema de membros inferiores	35
Hiperdefecação sem alterações de características das fezes	33

Diarreia	8 a 23
Anorexia	9
Constipação	4
Ganho de peso	2
Taquicardia (FC > 90 bpm)	68 a 100
Bócio	87 a 100
Alterações cutâneas	97
Tremores	66 a 97
Sopro tireóideo	77
Sinais oculares	71
Fibrilação atrial	10 a 19
Esplenomegalia	10
Ginecomastia	10
Eritema palmar	8

O hipertireoidismo na infância é causado, em 90%, pela doença de Graves e pode manifestar-se com agitação, dificuldade de concentração e queda do rendimento escolar, cabendo diagnóstico diferencial com distúrbio de déficit de atenção. Além disso, pode haver hiperfagia, insônia, taquicardia, tremores e perda de peso. Há bócio em 98% dos casos.

A seguir, serão descritas as principais manifestações da tireotoxicose nos diversos aparelhos.

### 9.4.1 Pele e anexos

A pele costuma estar quente, macia e com sudorese profusa, pela termogênese aumentada. Essas características podem sugerir, por si só, o diagnóstico. As unhas tornam-se amolecidas e pode ocorrer onicólise – separação das unhas do seu leito distal – caracterizando as chamadas “unhas de Plummer”. O cabelo torna-se fino e esparso, e, caso outras doenças autoimunes estejam associadas, vitiligo e alopecia areata podem aparecer.

No caso de pacientes com doença de Graves, pode haver uma dermatopatia infiltrativa denominada mixedema pré-tibial ou dermatopatia de Graves, descrita como uma placa infiltrada, violácea ou avermelhada, com poros profundos e evidentes que lhe conferem o aspecto de “casca de laranja” (*peau d’orange*), localizada na face anterolateral das pernas (região pré-tibial). Ocorre em 5 a 10% dos casos de doença de Graves, sempre associada à oftalmopatia e, geralmente, em pacientes com hipertireoidismo grave e altos títulos de TRAb.

### 9.4.2 Olhos

As manifestações oculares da tireotoxicose de qualquer etiologia são devidas à hiperativação adrenérgica, determinando retração palpebral. Podem aparecer na forma de olhar fixo, aumento da fenda palpebral (“olhar assustado”) e *lid lag* – retardo na descida da pálpebra superior quando o paciente olha para baixo, expondo a conjuntiva ocular acima da íris.

Alguns achados oculares, entretanto, são exclusivos dos pacientes com doença de Graves: proptose ocular (exoftalmia), sinais inflamatórios da órbita e alterações da motricidade ocular, correspondendo à chamada oftalmopatia de Graves, clinicamente detectável em 50% dos pacientes com a doença. Os anticorpos reagem provocando autoagressão intraorbitária, assim como ocorre na tireoide. A oftalmopatia pode preceder o hipertireoidismo (20% dos casos), sucedê-lo (40%) ou surgir junto com ele (40%).

### **9.4.3 Sistema cardiorrespiratório**

Ocorre aumento da sensibilidade tecidual às catecolaminas, gerando manifestações clínicas decorrentes da ativação do sistema nervoso simpático, mas sem aumento das concentrações séricas de catecolaminas. A hiperatividade adrenérgica leva a taquicardia em repouso, palpitações e vasodilatação generalizada, com redução da resistência vascular periférica e queda da pressão arterial diastólica. Há também hipertensão sistólica por aumento do débito cardíaco, levando ao aumento da pressão de pulso. As alterações cardiovasculares, associadas à perda de tecido musculoesquelético e ao aumento da necessidade tecidual de oxigênio, levam à acentuada intolerância ao exercício, com cansaço e dispneia aos mínimos/moderados esforços. Essa intolerância costuma ser um dos sintomas mais precoces e mais importantes dos quadros de tireotoxicose.

Podem ocorrer arritmias supraventriculares, como taquicardia sinusal e fibrilação atrial. Cerca de 20% dos casos de fibrilação atrial recente em idosos devem-se à tireotoxicose. A maioria apresenta átrio esquerdo aumentado, o que confere maior probabilidade de evento embólico. A insuficiência cardíaca de alto débito pode evoluir com

diminuição da fração de ejeção e insuficiência cardíaca sistólica.

Ocorre, ainda, aumento do consumo de O<sub>2</sub> e da produção de CO<sub>2</sub>, podendo acarretar hipoxemia e hipercapnia, que estimulam a hiperventilação para normalizar esses níveis. Já a obstrução traqueal pode ocorrer em pacientes com bócio de grandes dimensões.

#### **9.4.4 Manifestações neuropsiquiátricas**

O apetite aumenta, embora o paciente evolua para perda de peso. Esse achado apresenta alto valor preditivo positivo para o diagnóstico de tireotoxicose, embora uma minoria, cerca de 2%, evolua para ganho de peso.

Os pacientes apresentam nervosismo e irritação, com sensação de inquietude, fadiga e reação exacerbada a estímulos externos. Tremor fino e rápido, que pode envolver a língua, fibrilações musculares e polineuropatia periférica podem acontecer, inclusive com perda da força motora e movimentos coreiformes. Perda cognitiva é possível, e alguns desenvolvem quadros psiquiátricos, inclusive com psicose.

#### **9.4.5 Manifestações musculoesqueléticas e do metabolismo do potássio**

Podem variar de astenia discreta a profunda fraqueza muscular, com atrofia principalmente de grupos musculares proximais.

A tireotoxicose, principalmente na doença de Graves, pode cursar com quadro de paralisia flácida abrupta, geralmente após exercício físico intenso ou ingestão de refeições copiosas

ricas em carboidratos. Esse quadro é conhecido como paralisia periódica tireotóxica e corresponde à causa mais comum de paralisia flácida aguda em adultos. Pode ser hipocalêmica ou, raramente, normocalêmica e é descrita mais frequentemente em pacientes de ascendência oriental e do sexo masculino; tais indivíduos apresentam resposta satisfatória à reposição de potássio. Os quadros de paralisia podem ser recorrentes e evoluir para paralisia da musculatura respiratória, com alto risco de morte. O tratamento do hipertireoidismo, geralmente, previne novos quadros de paralisia.

Os pacientes com hipertireoidismo desenvolvem osteoporose mais precoce e grave e têm maior risco de fraturas, devido ao aumento do *turnover* ósseo, principalmente da reabsorção. O tratamento da tireotoxicose melhora a densidade óssea dos jovens, mas, com frequência, não é suficiente para reverter a perda de massa óssea de idosos, principalmente mulheres pós-menopausa. A calciúria está frequentemente aumentada, porém a hipercalemia é incomum, mesmo associada aos efeitos do hormônio tireoidiano na desmineralização óssea.

#### **9.4.6 Alterações hematológicas**

A massa eritrocitária está discretamente aumentada, assim como o volume plasmático, prevalecendo o segundo, com conseqüente hematócrito discretamente diminuído ou normal. Anemia megaloblástica pode ocorrer quando há associação à deficiência de vitamina B12 em pacientes com anemia perniciosa.

Linfocitose relativa e neutropenia também podem ocorrer, assim como plaquetopenia.

### **9.4.7 Manifestações gastrintestinais e geniturinárias**

Podem ocorrer dor abdominal ocasional de etiologia obscura, aumento do trânsito intestinal (hiperdefecação), aumento do número de evacuações diárias ou, eventualmente, diarreia crônica. O fígado é frequentemente palpável, mesmo na ausência de insuficiência cardíaca congestiva, podendo aparecer aumentos discretos de transaminases e fosfatase alcalina, e a icterícia é um sinal de mau prognóstico. Poliúria e noctúria são comuns, com mecanismo incerto, talvez envolvendo hipercalciúria e polidipsia primária.

Mulheres com tireotoxicose podem apresentar distúrbios menstruais, mais comumente amenorreia. Homens com tireotoxicose podem ter ginecomastia e disfunção erétil, devido ao aumento da Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG), com menor disponibilidade de testosterona livre.

### **9.4.8 Bócio**

Pode ser detectado em 75 a 90% dos pacientes com Graves (aumento difuso, moderado, firme da glândula) e em todos aqueles com bócio multinodular tóxico – em que o crescimento é irregular e o volume tireoideano é maior. Frêmitos e/ou sopros sobre a tireoide, devidos à hipervascularização, são achados característicos. Nódulo único, com o restante da tireoide normal, deve levantar a suspeita de adenoma tóxico. Dor à palpação da tireoide sugere tireoidite subaguda. A ausência de bócio leva o médico a considerar tireotoxicose factícia ou tecido tireoideano ectópico.

## 9.5 AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

A confirmação de tireotoxicose é relativamente fácil e pode ser feita com a dosagem de TSH e T<sub>4</sub> livre. O TSH estará bastante diminuído ou indetectável em praticamente todas as etiologias, exceto no hipertireoidismo secundário (central), e o T<sub>4</sub> livre geralmente estará elevado. A dosagem da fração livre do T<sub>4</sub> é preferível, visto que a dosagem do T<sub>4</sub> total pode sofrer interferências relacionadas a outras condições que podem mudar as concentrações das proteínas transportadoras – albumina, TBG. Também se recomenda dosar T<sub>3</sub>, especialmente nos casos mais graves.

Alguns apresentam TSH suprimido com T<sub>4</sub> livre normal e apenas o T<sub>3</sub> aumentado: é a chamada T<sub>3</sub>-toxicose, mais comum na doença de Graves ou na tireotoxicose factícia por ingestão excessiva de T<sub>3</sub> – em fórmulas para emagrecer, por exemplo.

Pacientes com TSH diminuído e T<sub>4</sub> livre (e T<sub>3</sub>) normal apresentam hipertireoidismo subclínico, que será discutido mais adiante.

TSH alto e T<sub>4</sub> livre alto sugerem tireotrofinoma (hipertireoidismo secundário) ou resistência aos hormônios tireoidianos (Figura 9.2).

Alguns achados inespecíficos encontrados na tireotoxicose são leucopenia (na doença de Graves), hipercalcúria, hiperbilirrubinemia (nos casos graves) e redução do colesterol total e LDL.

**Figura 9.2** - Diagnóstico laboratorial da tireotoxicose

TSH baixo + FT4 alto = Hipertireoidismo clínico

TSH baixo + FT4 normal = Hipertireoidismo subclínico

TSH normal  
ou alto + FT4 alto = Hipotireoidismo central  
ou resistência aos  
hormônios tireoidianos

**Legenda:** T4 livre (FT4).

**Fonte:** elaborado pelos autores.

Anticorpos antitireoidianos em títulos elevados são frequentemente vistos na doença de Graves, refletindo a natureza autoimune desse distúrbio: TRAb (mais específico) em 70 a 100% e anti-TPO em 45 a 80%. A dosagem de TRAb não é recomendada de rotina, devendo ser solicitada nos casos de dúvida diagnóstica, gestantes com história de doença de Graves, para avaliar o risco de tireotoxicose neonatal por passagem transplacentária desses anticorpos para o feto, no diagnóstico diferencial da tireotoxicose gestacional no primeiro trimestre e nos indivíduos eutireóideos com sinais de oftalmopatia inflamatória. O diagnóstico da etiologia da tireotoxicose é relativamente simples em indivíduos com quadro clínico característico da doença de Graves, como no caso de mulheres jovens, com bócio difuso, com sinais de oftalmopatia de Graves.

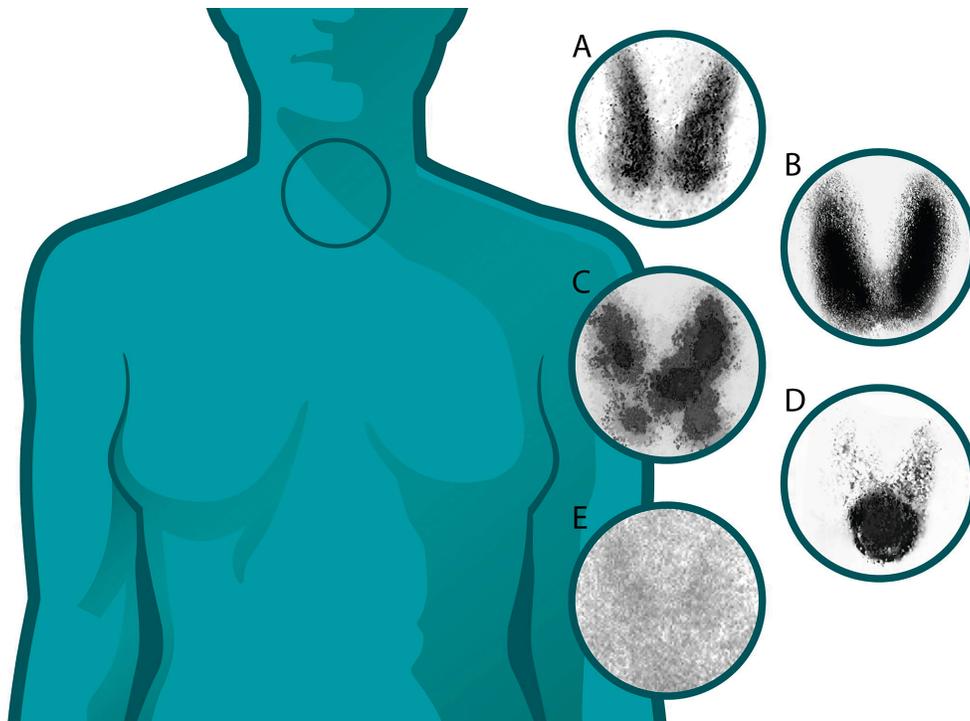
Na minoria dos casos em que persistem dúvidas sobre a etiologia da tireotoxicose após a avaliação clínica inicial, pode-se lançar mão de estudos adicionais, como TRAb, cintilografia ou ultrassonografia.

A cintilografia de tireoide, com iodo radioativo ( $^{131}\text{I}$ ),  $^{123}\text{I}$  ou  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , é um ótimo exame para ajudar no diagnóstico diferencial. A captação de radioiodo em 24 horas estará aumentada nas causas de tireotoxicose com hipertireoidismo e suprimida ou ausente nas demais – factícia, tireoidites, tecido tireoidiano ectópico.

Além disso, a cintilografia permite um estudo de correlação anatomofuncional, avaliando a distribuição de função em diferentes partes da glândula – quanto maior a captação do radioisótopo, maior a função de síntese dos hormônios tireoidianos. A doença de Graves tem hipercaptação difusa. O bócio multinodular tóxico cursa com hipercaptação heterogênea em tireoide volumosa – com 1 ou mais nódulos hipercaptantes, correspondendo às áreas autônomas, e o restante da glândula com captação diminuída pela supressão do TSH. Já o adenoma tóxico apresenta captação aumentada apenas no local do nódulo autônomo, com o restante da glândula não captante (Figura 9.3). Captação tireoidiana muito baixa ou ausente é vista na tireotoxicose factícia e nas tireoidites, e captação aumentada na pelve define *struma ovarii*. Já captação em outros locais pode corresponder a uma metástase hiperfuncionante de carcinoma folicular.

Atualmente, a cintilografia está indicada principalmente nos casos de tireotoxicose com nódulo tireoidiano palpável e na suspeita de tireoidites.

**Figura 9.3** - Exemplos de cintilografia da tireoide



**Legenda:** (A) tireoide normal (normocaptante); (B) tireoide globalmente hiperfuncionante (Graves); (C) tireoide irregular com hiperfunção focal (bócio multinodular tóxico); (D) nódulo hiperfuncionante em uma tireoide hipofuncionante (bócio uninodular tóxico); (E) ausência de captação tireoidiana (tireotoxicose sem hipertireoidismo).

**Fonte:** Thyrotoxicosis and Pregnancy, 2005.

A ultrassonografia da tireoide permite distinguir bócio difuso, bócio multinodular e nódulos únicos tireoidianos quando essa distinção não é possível à palpação. A avaliação do fluxo tireoidiano ao *Doppler* também ajuda a definir a hiperfunção tireoidiana, quando o fluxo está muito aumentado.

## 9.6 TRATAMENTO

O tratamento do hipertireoidismo pode ser medicamentoso, radioterapia com  $^{131}\text{I}$ , com resultados mais rápidos e custo-efetivos, ou cirúrgico, para os casos refratários.

## 9.6.1 Medicamentoso

Os antitireoidianos de síntese (tionamidas ou tioureias) disponíveis no Brasil são metimazol (MMZ – comprimidos de 5 e 10 mg) e propiltiouracila (PTU – comprimidos de 100 mg), que inibem a TPO, bloqueando várias etapas da síntese de hormônios tireoidianos. Ambos parecem apresentar, ainda, um efeito imunomodulador, demonstrado pela queda dos títulos de anticorpos antitireoidianos durante seu uso prolongado, mas esse ponto é controverso. O PTU, utilizado em doses elevadas, tem efeito adicional, inibindo a conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>, o que permite a redução mais rápida dos níveis do hormônio ativo T<sub>3</sub>.

O MMZ tem maior meia-vida (4 a 6 horas) em comparação com o PTU (1 hora), por isso pode ser usado em dose única diária, enquanto o segundo precisa ser dividido em 2 a 3 doses/d. Por ter menor custo e menos efeitos adversos (hepatotoxicidade, principalmente) e permitir tomada única diária, o MMZ é a droga inicial de escolha na maioria dos casos. O PTU é preferido durante o primeiro trimestre da gestação, quando deve ser utilizado na menor dose necessária para o controle da tireotoxicose, por apresentar menor passagem placentária e não causar aplasia cutis, malformação do couro cabeludo descrita em recém-nascidos de mães tratadas com MMZ, e pode ser cogitado em casos mais graves, como na crise tireotóxica (em altas doses – Quadro 9.4).

### 9.6.1.1 Dose

O MMZ é iniciado em 10 a 30 mg/d nos casos leves a moderados, ou 40 a 60 mg/d nos casos graves, em dose única diária. O PTU é iniciado na dose habitual de 100 a 300 mg, 3x/d, mas, eventualmente, pode ser iniciado em dose de 200 a

300 mg, 3x/d (hipertireoidismo grave), para atingir mais rapidamente o controle da doença.

### 9.6.1.2 Resultados

A melhora nos níveis de T<sub>4</sub> e T<sub>3</sub> inicia-se em 10 a 15 dias, e, em 4 a 8 semanas, até 90% tornam-se clinicamente eutireóideos. Deve-se investigar a adesão ao tratamento entre aqueles que não melhoram com a medicação. O TSH leva de 6 a 8 semanas para atingir novo estado de equilíbrio, mas em alguns casos pode permanecer suprimido por até 6 meses, por isso a monitorização nos primeiros meses deve ser feita com T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> livre, a cada 4 a 6 semanas. Depois de algumas semanas, a droga pode ser reduzida gradualmente até doses de manutenção: 5 a 10 mg/d de MMZ, ou 50 a 100 mg/d de PTU.

Recorrências são frequentes.

### 9.6.1.3 Efeitos adversos

Ocorrem, em geral, nos primeiros 3 meses de uso. Os efeitos adversos mais comuns (1 a 5%), principalmente durante o uso de doses elevadas das medicações, são: prurido cutâneo e urticária, intolerância gástrica e artralgias. Nos casos de reações alérgicas, geralmente é suficiente a associação de um anti-histamínico, sendo raramente necessária a suspensão do antitireoidiano.

Leucopenia, comumente transitória, é observada em 12 a 25%. Hipoglicemia também foi descrita durante o uso dessas medicações, reversível com a suspensão delas.

Um efeito colateral potencialmente grave é a agranulocitose, rara (acometendo 0,1 a 0,5%), mas potencialmente fatal. Por isso, os pacientes devem ser orientados a interromper a medicação e colher um leucograma caso apresentem febre, dores na garganta e/ou úlceras orais. O achado de menos de 500 granulócitos/mm<sup>3</sup> confirma o diagnóstico. Em geral, a suspensão do antitireoídiano é suficiente para a reversão do quadro. Em alguns casos, pode ser necessário o fator estimulador das colônias de granulócitos (G-CSF). Entre os que desenvolvem agranulocitose, está formalmente contraindicado qualquer antitireoídiano, devendo ser tratados com radioiodo ou cirurgia para o controle da tireotoxicose.

Outros efeitos adversos incomuns incluem hepatotoxicidade, descrita com o PTU em 0,5% dos casos, colestase (com o MMZ), anemia e vasculite com ANCA positivo em 0,5% dos usuários de PTU.

#### 9.6.1.4 Esquemas de tratamento

Na doença de Graves, o tratamento pode ser feito apenas com drogas antitireoídianas, pois vários estudos mostram que o uso prolongado dessas medicações (12 a 24 meses) se associa à remissão da doença – manutenção de eutireoidismo sem uso de medicação – em cerca de 30 a 50% dos casos.

Portanto, deve-se suspender o antitireoídiano após 12 a 18 meses de tratamento caso nessa ocasião o paciente apresente TSH normal e especialmente se apresentar TRAb em níveis normais; acompanhar a função tireoídiana mensalmente nos primeiros 6 meses e, em caso de recidiva da tireotoxicose, o paciente geralmente é encaminhado para tratamento definitivo (<sup>131</sup>I).

Nas demais causas de hipertireoidismo (bócio multinodular, adenoma tóxico), os antitireoidianos geralmente são utilizados apenas na fase inicial, para controle dos níveis hormonais e sintomas tireotóxicos, quando o paciente, então, é encaminhado para tratamento definitivo – cirurgia ou ablação com radioiodo. Isso ocorre porque, nessas patologias, ao contrário do observado na doença de Graves, não há remissão da doença após o uso prolongado de antitireoidianos.

#### 9.6.1.5 Outras drogas

Os betabloqueadores devem ser usados para o alívio dos sintomas adrenérgicos no início do tratamento com antitireoidianos, especialmente em pacientes idosos, cardiopatas ou com taquicardia importante, ou como preparo para cirurgia ou radioiodo (propranolol 40 a 120 mg/d, atenolol 50 a 100 mg/d, ou metoprolol 25 a 50 mg/d). Na contra-indicação aos betabloqueadores, pode-se utilizar diltiazem ou verapamil para o controle da frequência cardíaca.

Os betabloqueadores também são indicados no tratamento da tireotoxicose transitória induzida pelas tireoidites, em que os antitireoidianos de síntese não são indicados, pois não há aumento da produção de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> pela tireoide, apenas liberação dos hormônios pré-formados pelo processo inflamatório.

**Quadro 9.4** - Principais características das drogas antitireoidianas

	Metimazol	Propiltiouracila
Doses iniciais	10 a 60 mg/d	300 a 600 mg/d
Doses de manutenção	5 a 10 mg/d	50 a 100 mg/d
Posologias	Dose única diária	Doses fracionadas (2 a 3x/d)
Efeitos adversos	Urticária Artralgia Leucopenia e agranulocitose Colestase Aplasia <i>cutis</i> fetal (em gestantes)	Urticária Artralgia Leucopenia e agranulocitose Hepatotoxicidade Vasculite, síndrome lúpus-like
Contraindicações	Hepatopatia ativa	Hepatopatia ativa
Principais vantagens	Menor custo Dose única diária Maior segurança	Redução mais rápida de T3 pelo bloqueio da conversão periférica de T4 em T3 Maior segurança para uso no primeiro trimestre da gestação

## 9.6.2 Iodo radioativo

Na América do Norte, geralmente a primeira opção para pacientes com Graves é a radioiodoterapia, por questões de custo-benefício – controle mais rápido da tireotoxicose, menor necessidade de consultas, menor risco e efeitos adversos, melhor relação custo-benefício. Na América Latina e na Europa, os antitireoídicos geralmente são a primeira escolha de tratamento para a doença de Graves, ficando o  $^{131}\text{I}$

reservado para casos de recidiva após o tratamento prolongado com antitireoidianos – 50 a 70% dos casos. No entanto, em alguns casos de doença de Graves, o  $^{131}\text{I}$  pode ser primeira opção, como na contra-indicação ao uso de antitireoidianos, como na hepatite ativa, nos casos em que o controle rápido e definitivo do hipertireoidismo é desejável, como idosos, cardiopatas e mulheres desejando engravidar em médio prazo, ou quando os antitireoidianos têm menor chance de remissão, como bócio muito volumoso, TRAb muito elevado e tireotoxicose muito grave no diagnóstico.

O  $^{131}\text{I}$  proporciona uma irradiação localizada sobre a glândula tireoide, possibilitando o controle da tireotoxicose em 2 a 3 meses em 70 a 80% dos pacientes com Graves. A dose usual varia de 10 a 15 mCi – doses maiores aumentam a taxa de cura da tireotoxicose. O efeito total pode levar até 1 a 2 anos para se manifestar completamente.

Constitui a terapia de escolha para o bócio multinodular tóxico, em que é usada dose mais alta (30 a 150 mCi). Bócios mais volumosos geralmente requerem doses maiores para prevenir recorrência. Nesses casos, observa-se redução de cerca de 50% do volume do bócio. A primeira escolha para o tratamento do adenoma tóxico é o  $^{131}\text{I}$ , que é a melhor opção para nódulos pequenos, até 3 a 4 cm de diâmetro; ou, para nódulos com mais de 4 cm de diâmetro, tireoidectomia parcial. Pode ser necessário o uso de drogas antitireoidianas (MMZ ou PTU) por algumas semanas, antes do tratamento definitivo com  $^{131}\text{I}$  ou cirurgia, para reduzir os sintomas de hipertireoidismo e melhorar a segurança do procedimento.

O principal efeito adverso é a indução de hipotireoidismo em 30 a 50% dos pacientes com doença de Graves nos primeiros 6 meses, 60 a 80% após 1 ano e 80 a 100% após 10 anos – frequência maior com doses mais altas de  $^{131}\text{I}$ . Este é menos

comum entre aqueles com bócio multinodular tratados com  $^{131}\text{I}$ : cerca de 10% em 10 anos, pela captação tireoidiana extremamente heterogênea observada. Indivíduos com hipotireoidismo sintomático ou permanente devem ser tratados com reposição de levotiroxina.

Outro possível efeito adverso da radioiodoterapia é a piora transitória da tireotoxicose, pela liberação aguda de hormônios contidos nos folículos. Dor na região da tireoide (tireoidite actínica) também é possível, geralmente de forma transitória e autolimitada.

Em pacientes com oftalmopatia de Graves, alguns estudos sugerem piora transitória do quadro ocular logo após a dose de  $^{131}\text{I}$ , principalmente entre tabagistas ou pacientes com oftalmopatia grave. Essa piora pode ser prevenida pelo uso de corticoides.

As tionamidas (principalmente PTU), quando utilizadas antes do  $^{131}\text{I}$ , podem diminuir a efetividade do tratamento radioterápico, por isso os antitireoidianos devem ser suspensos pelo menos 3 dias antes da radioiodoterapia. Pacientes mais idosos, cardiopatas ou com bócio volumoso podem ser tratados com antitireoidianos por algumas semanas antes da radioiodoterapia, para reduzir o risco de complicações.

O  $^{131}\text{I}$  está contraindicado na gestação e na lactação pelo risco de ablação da tireoide fetal. Deve-se colher beta-HCG em toda mulher em idade fértil, para afastar gestação, antes de administrar o  $^{131}\text{I}$ . Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a evitar gravidez por, pelo menos, 6 a 12 meses após a dose.

### **9.6.3 Cirúrgico**

A tireoidectomia pode ser utilizada em casos refratários e/ou com intolerância aos antitireoidianos, ou em pacientes com necessidade de terapia definitiva com contraindicação ou recusa ao uso de  $^{131}\text{I}$ .

Em geral, é feita tireoidectomia subtotal ou total, sendo a última o procedimento de escolha.

Possíveis indicações são bócio muito volumosos com sintomas compressivos; nódulo suspeito de malignidade; doença de Graves na infância sem resposta aos antitireoidianos, embora o  $^{131}\text{I}$  também seja alternativa segura e eficaz nesta faixa etária, e doença de Graves na gravidez – quando refratária ao PTU, devendo ser realizada no segundo trimestre. Adenomas tóxicos maiores do que 4 cm, em indivíduos jovens, que cursam com alta taxa de recorrência, também podem ser tratados cirurgicamente.

Os pacientes devem ser preparados com antitireoidianos e betabloqueadores para reduzir o risco de complicações do procedimento. A administração de iodo (lugol) por 7 dias no pré-operatório, em tireotóxicos, permite diminuir a vascularização tireoidiana e o volume de sangramento na tireoidectomia. A cura é obtida em 98% dos casos. Efeitos adversos incluem hipotireoidismo, comum principalmente em ressecções mais extensas, hipoparatiroidismo e lesão do nervo laríngeo recorrente – menos do que 1% dos casos, quando o procedimento é realizado por cirurgião experiente.

**Figura 9.4** - Cicatriz de tireoidectomia



Fonte: Karan Bunjean.

## 9.7 HIPERTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O hipertireoidismo subclínico, definido como a presença de TSH abaixo do normal (suprimido) com T<sub>4</sub> livre e T<sub>3</sub> total normais, tem sido diagnosticado com frequência crescente desde a introdução de métodos ultrasensíveis para a dosagem do TSH. Entretanto, é menos comum do que o hipotireoidismo subclínico. Estima-se prevalência em torno de 1 a 2%, atingindo, predominantemente, mulheres idosas.

Outras causas de TSH supresso, como uso de glicocorticoides, doença sistêmica grave ou disfunção hipofisária, devem ser excluídas.

Qualquer etiologia de tireotoxicose pode provocar hipertireoidismo subclínico, entre elas o bócio multinodular,

a doença de Graves inicial e o adenoma tóxico. A causa mais comum, no entanto, parece ser o uso de levotiroxina para tratamento do hipotireoidismo, que pode causar supressão do TSH em algum momento de até 20%, refletindo uma quantidade suprafisiológica da droga; nesses casos, a dose da medicação deve ser reduzida.

Há evidências de que mesmo níveis de TSH discretamente reduzidos (0,1 a 0,45 mUI/L) podem provocar disfunção cardíaca – aumento de massa do ventrículo esquerdo, aumento da função sistólica e do débito cardíaco, redução da função diastólica. Níveis ainda menores de TSH (< 0,1 mUI/L) associam-se a risco de 2 a 3 vezes maior de fibrilação atrial e perda de massa óssea principalmente em mulheres com mais de 65 anos, com aumento do risco de fraturas de quadril e vértebras, e possivelmente também a aumento da mortalidade, especialmente em idosos. A progressão para hipertireoidismo clínico (TSH supresso com T4 livre elevado) parece ocorrer em cerca de 5% ao ano.

Toda alteração discreta dos exames de função tireoidiana deve ser repetida e confirmada antes de propor tratamento (incluindo TSH, T4 livre e T3), o qual, segundo a American Thyroid Association (2016), deve ser realizado em pacientes com TSH persistentemente < 0,1 mUI/L e pelo menos 1 das condições a seguir: idade de 65 anos ou mais; doença cardiovascular ou múltiplos fatores de risco cardiovascular; osteoporose; mulheres na pós-menopausa sem uso de estrogênios ou bisfosfonatos; sintomas sugestivos de tireotoxicose.

Para pacientes com TSH entre 0,1 e 0,5 mUI/L, especialmente se jovens, recomenda-se apenas seguimento, já que o tratamento da tireotoxicose não é isento de efeitos adversos e não há muitas evidências de que esse grau de alteração dos

hormônios tireoidianos provoque prejuízos clinicamente significativos.

## 9.8 CRISE TIREOTÓXICA

A crise tireotóxica, ou tempestade tireoidiana, é relativamente incomum, mas a sua identificação imediata é crucial, já que tem mortalidade de 10 a 70% em algumas séries (em média, 20 a 30%), sendo indicação de internação em UTI. Trata-se de uma emergência médica, por isso, da mesma forma que no estado mixedematoso, o diagnóstico deve ser clínico e o tratamento, iniciado imediatamente, sem aguardar os resultados dos exames laboratoriais confirmatórios.

Os mecanismos específicos que levam à crise tireotóxica permanecem incertos. Os níveis de T4 e T3 não permitem a diferenciação entre pacientes com essa crise ou apenas tireotóxicos. Fatores associados incluem a liberação aguda de hormônios tireoidianos após radioiodoterapia ou a descontinuação de drogas antitireoidianas. A administração de grandes quantidades de iodo, por exemplo uso de contraste radiográfico iodado, e a palpação vigorosa da tireoide também podem ser fatores precipitantes.

Os achados clínicos são de aparecimento usualmente abrupto, embora grande parte relate sintomas leves a moderados de hipertireoidismo, dias a semanas antes de a crise ser precipitada. Os pacientes apresentam-se com hipermetabolismo grave e hipertermia – temperatura média de 39,3 °C. Sintomas cardiovasculares, como taquicardia sinusal e arritmias cardíacas, com congestão pulmonar – podendo evoluir para edema agudo de pulmão e insuficiência cardíaca congestiva franca –, podem estar presentes. O trato

gastrointestinal também é afetado, podendo haver náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia. Icterícia é um sinal de mau prognóstico. Conforme a piora do quadro clínico, os pacientes começam a ter sintomas neurológicos: agitação, labilidade emocional, confusão, *delirium* e coma, caracterizando a “encefalopatia tireotóxica”. Tremores e incapacidade de permanecer parado são sintomas característicos.

O emergencista deve estar atento a algumas pistas diagnósticas, como febre desproporcional ao quadro infeccioso, frequência cardíaca inapropriadamente elevada e, principalmente, história prévia de hipertireoidismo, assim como bócio e exoftalmo ou outros sinais sugestivos de doença de Graves. Os critérios diagnósticos propostos por Burch e Wartofsky são usados para definir a presença ou não de crise tireotóxica. Esse diagnóstico é firmado com escore > 45. Pontuação intermediária (25 a 44) representa crise iminente, e pontuação < 25 torna muito improvável a crise (Quadro 9.5).

**Quadro 9.5** - Critérios diagnósticos para crise tireotóxica

### Disfunções termorregulatórias

Temperatura (°C)	Pontos
37 a 37,7	5
37,8 a 38,1	10
38,2 a 38,5	15
38,6 a 38,8	20
38,9 a 39,2	25
> 39,3	30

### Efeitos do sistema nervoso central

### Pontos

Ausente	0
Leve (agitação)	10
Moderado ( <i>delirium</i> , psicose, letargia)	20
Grave (convulsão, coma)	30

### Disfunção gastrointestinal/hepática

### Pontos

Ausente	0
Moderada (dor abdominal, diarreia, vômitos)	10
Grave (icterícia)	20

## Disfunções cardiovasculares

Taquicardia (bpm)	Pontos
90 a 109	5
110 a 119	10
120 a 129	15
130 a 139	20
≥ 140	25

Insuficiência cardíaca congestiva	Pontos
Ausente	0
Leve (edema de membros inferiores)	5
Moderada (estertores nas bases)	10
Grave (edema agudo de pulmão)	15

Fibrilação atrial	Pontos
Ausente	0
Presente	10

Fator precipitante	Pontos
Negativo	0
Positivo	10

Interpretação	
> 45	Crise tireotóxica
25 a 44	Crise iminente
< 25	Crise improvável

### 9.8.1 Tratamento

O tratamento do paciente com tempestade tireoidiana deve ser feito, preferencialmente, em UTI, focando em 4 ações principais:

1. Controle da produção de hormônios pela glândula tireoide;
2. Bloqueio dos efeitos hormonais periféricos;
3. Suporte clínico;
4. Tratamento da causa precipitante.

O bloqueio da produção de hormônios tireoidianos é realizado com inibidores da síntese tireoidiana. O PTU tem a vantagem adicional de inibir a conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub> e já foi considerado a única droga a ser usada nessa condição. Pelos efeitos adversos serem mais comuns com PTU, diversos grupos preferem o MMZ. Devem-se usar doses altas: 1.200 a

1.500 mg/d, ou 200 a 250 mg a cada 4 horas, ou MMZ na dose de 20 mg a cada 4 horas.

As soluções de iodo estáveis (iodo “frio”) agem por meio de diversos mecanismos, entre eles a inibição da captura de T<sub>4</sub> e o bloqueio da liberação de hormônio pela glândula – efeito de Wolff-Chaikoff. Pode-se usar ácido iopanoico, 1 g, a cada 8 horas, no primeiro dia e, posteriormente, 500 mg a cada 12 horas, ou alternativamente, lugol ou KI (4 a 8 gotas a cada 6 a 8 horas). Dessa forma, é possível obter eutireoidismo em cerca de 48 a 72 horas em cerca de 80 a 90%. As soluções iodadas só podem ser iniciadas de 2 a 3 horas após o início das drogas antitireoidianas e durante um tempo curto (poucos dias), caso contrário o excesso de iodo pode ocasionar piora da tireotoxicose – efeito de Basedow-Graves. Outro problema potencial com as soluções iodadas é que essa terapêutica pode impedir o uso de radioiodoterapia como tratamento da tireotoxicose por vários meses.

O uso dos betabloqueadores antagoniza os efeitos periféricos da tiroxina. O propranolol, devido ao seu efeito inibidor da conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>, torna-se a primeira escolha, com dose recomendada entre 60 e 120 mg a cada 6 horas. Os betabloqueadores intravenosos podem ser úteis – metoprolol, 5 mg a cada 10 a 15 minutos, até o controle da frequência cardíaca. Melhora importante do quadro clínico pode ocorrer após o início da terapia com betabloqueadores, com diminuição da frequência cardíaca, dos tremores e do trabalho cardíaco.

Os corticosteroides em doses altas também diminuem a conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>.

Ocasionalmente, esses pacientes podem apresentar insuficiência adrenal associada, principalmente quando

apresentam doença de Graves. Recomenda-se hidrocortisona, 100 mg a cada 6 ou 8 horas, ou dexametasona, 2 mg IV, a cada 6 horas.

Outras medidas para a remoção de hormônios tireoidianos da circulação são descritas pela literatura, como diálise peritoneal, hemoperfusão com carvão ou resinas e plasmaférese. Essas medidas não são de primeira linha, pois podem causar hipotensão, e ficam reservadas, portanto, a casos refratários.

A hipertermia deve ser tratada prontamente, de preferência com dipirona ou paracetamol, além de medidas físicas para diminuição de temperatura – resfriamento passivo. Medidas de suporte (ventilação mecânica, reposição volêmica, drogas vasoativas, conforme necessário) e tratamento do fator precipitante da crise também são fundamentais.

# Como suspeitar e como tratar **bócio multinodular tóxico**?

Bócio multinodular tóxico é uma doença cuja incidência aumenta conforme a idade e, portanto, deve ser suspeitada em idosos com hipertireoidismo ou diante hipertireoidismo com nódulos tireoidianos ou TRAb negativo. O diagnóstico definitivo vem da cintilografia da tireoide (mapa funcional da tireoide), que demonstra nódulos hipercaptantes (quentes). O tratamento paliativo, para normalização dos hormônios tireoidianos, é feito com anti-tireoidianos, mas o tratamento definitivo só pode ser alcançado com a radioiodoterapia, cujo objetivo é destruir as células produtoras de hormônios, que captam iodo de forma ávida, ou cirurgia. A cirurgia, por ser invasiva e associada a mais riscos, deve ser reservada para os casos de bócio mergulhante ou diante da coexistência de nódulos suspeitos para malignidade, que são atóxicos, não produzem hormônios e, portanto, frios à cintilografia.

# TIREOIDITES

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

# 10

# Qual é o curso das **tireoidites subagudas** e como **tratar**?

## **10.1 INTRODUÇÃO**

As tireoidites abrangem um grupo heterogêneo de desordens inflamatórias da glândula tireoide, incluindo desde condições agudas ou subagudas, que se manifestam com dor na região da tireoide, por exemplo tireoidite aguda e tireoidite subaguda, até condições indolores de evolução mais insidiosa, que podem se manifestar, principalmente, com bócio e/ou disfunção tireoidiana, como hipotireoidismo ou tireotoxicose.

A compreensão da fisiopatologia de cada distúrbio é importante para o entendimento do seu quadro clínico-laboratorial e para a escolha da melhor terapêutica a ser empregada em cada caso.

## **10.2 ETIOLOGIA**

Uma classificação das tireoidites conforme a sua etiologia é apresentada no Quadro 10.1.

**Quadro 10.1** - Classificação etiológica das tireoidites

<b>Infecciosas</b>	Tireoidite aguda – supurativa, piogênica ou séptica Tireoidite subaguda – granulomatosa, de células gigantes ou de De Quervain
<b>Autoimunes</b>	Tireoidite de Hashimoto – linfocítica crônica Tireoidite linfocítica indolor – silenciosa ou atípica Tireoidite pós-parto – variante da linfocítica indolor Doença de Graves
<b>Etiologias específicas</b>	Tireoidite actínica – por irradiação Tireoidite pós-trauma Tireoidite medicamentosa – amiodarona (reação tipo 2), lítio, interferona Tireoidite associada às doenças sistêmicas – amiloidose, sarcoidose
<b>Etiologia desconhecida</b>	Tireoidite de Riedel – lenhosa ou esclerosante crônica

## 10.3 EPIDEMIOLOGIA

As tireoidites são distúrbios comuns. A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo e bócio em países desenvolvidos, onde a deficiência de iodo não é comum, e a sua incidência parece estar aumentando com o envelhecimento da população e o aumento da ingestão dietética de iodo – no sal de cozinha, por exemplo. Atinge de 1 a 3,5:1.000 pessoas por ano, principalmente aquelas entre 20 e 50 anos, e é de 8 a 15 vezes mais comum em mulheres. Além da forma clássica, de evolução crônica (desenvolvimento de bócio e/ou hipotireoidismo ao longo de vários anos/décadas), existem 2 formas de tireoidite autoimune que se acredita serem variantes da doença de Hashimoto com evolução mais curta (subaguda): a pós-parto e a linfocítica indolor ou

silenciosa, também mais comuns em mulheres, especialmente na quarta década de vida.

A tireoidite subaguda clássica (granulomatosa) é a causa mais comum de dor na tireoide. Corresponde a até 5% dos atendidos por tireoidopatias e é mais frequente em mulheres (5:1), entre 20 e 60 anos, e no verão. Já a tireoidite aguda (supurativa) é muito incomum e atinge igualmente ambos os sexos, com predomínio na infância e em adultos jovens – 20 a 40 anos.

Quanto às tireoidites medicamentosas, observa-se que até 43% dos pacientes em uso de amiodarona, e 30 a 50% dos usuários crônicos de lítio, podem apresentar algum distúrbio da tireoide. A tireoidite mais rara é a de Riedel, que acomete principalmente mulheres (3 a 4 para cada homem afetado), na faixa etária de 30 a 60 anos.

## **10.4 TIREOIDITE AGUDA – SUPURATIVA, PIOGÊNICA OU SÉPTICA**

Trata-se de uma tireoidite rara, pois vários fatores protegem a tireoide de infecções, como encapsulação, alto teor de iodo, rico suprimento sanguíneo e extensa drenagem linfática. Entretanto, algumas situações aumentam a chance do contrário, e as principais são malformação e persistência de fístula do seio piriforme, que predispõem a abscessos bacterianos no lobo esquerdo da tireoide; essa é a causa mais comum de tireoidite aguda em crianças. Outras situações são imunossupressão por AIDS ou malignidade associada às infecções fúngicas, quimioterapia, fístula do ducto tireoglossal, causando abscessos na linha média,

anormalidades anatômicas locais, como bócio multinodular, câncer de tireoide, fístula devido a câncer de laringe, ou, raramente, inoculação direta (punção aspirativa, trauma).

Os agentes patogênicos são extremamente variados. Os principais são bactérias, principalmente estreptococos, estafilococos e pneumococos. Na AIDS, agentes importantes são os criptococos e o *Pneumocystis jirovecii*. A via de infecção pode ser hematogênica, em imunodeprimidos, ou por contiguidade, nas fístulas.

Os pacientes geralmente têm quadro febril agudo, com dor intensa na tireoide e manifestações sépticas, como calafrios, febre alta, mialgia etc. Também se podem observar hiperemia na região da tireoide, disfagia, disfonia, flutuação e linfadenopatia regional. A maioria permanece eutireóidea. A investigação laboratorial revela leucocitose e elevação marcante das provas inflamatórias, principalmente o VHS. A cintilografia pode evidenciar nódulos “frios” (hipocaptantes) correspondentes aos abscessos. Os melhores exames diagnósticos são punção aspirativa com agulha fina, bacterioscopia e cultura da secreção. A fístula do seio piriforme pode ser confirmada ao esofagograma com bário.

O tratamento envolve a drenagem cirúrgica dos abscessos existentes e antibioticoterapia de amplo espectro (empírica) ou dirigida para o agente causal, quando este é definido por bacterioscopia ou cultura. Em crianças, a correção da fístula do seio piriforme está indicada para a prevenção de recorrências. Em alguns casos, a inflamação e destruição da tireoide podem ser tão intensas que resultam em hipotireoidismo.

# 10.5 TIREOIDITE SUBAGUDA – DE QUERVAIN, CÉLULAS GIGANTES OU GRANULOMATOSA

## 10.5.1 Etiologia

---

**A tireoidite subaguda surge, muitas vezes, 2 a 4 semanas após um episódio de rinofaringite por vírus.**

---

A tireoidite subaguda surge, muitas vezes, 2 a 4 semanas após um episódio de rinofaringite por vírus. Vários pacientes (de 2 a 10% dos casos) apresentam quadros recorrentes durante a vida, sugerindo predisposição genética ao distúrbio – fortemente em associação a alguns alelos específicos de HLA, como o B35.

## 10.5.2 Quadro clínico

A principal queixa é dor na região da tireoide, podendo haver disfagia e irradiação para a mandíbula ou o ouvido ipsilateral. A dor costuma atingir um pico de intensidade entre 4 e 14 dias após seu início. A tireoide apresenta-se extremamente dolorosa e sensível, dificultando, inclusive, o exame clínico. Comumente, é inteiramente acometida, de forma difusa, tornando-se dolorosa, firme e moderadamente aumentada de volume. Ocasionalmente, no início do quadro, a doença pode restringir-se a um dos lobos tireoidianos.

Sintomas gerais, como mal-estar, astenia, mialgia e artralgia, e febre, geralmente leve a moderada, algumas vezes acima de 40 °C, são comuns. Eventualmente, a tireoidite subaguda pode apresentar-se como febre de origem indeterminada, sem quaisquer outros sintomas.

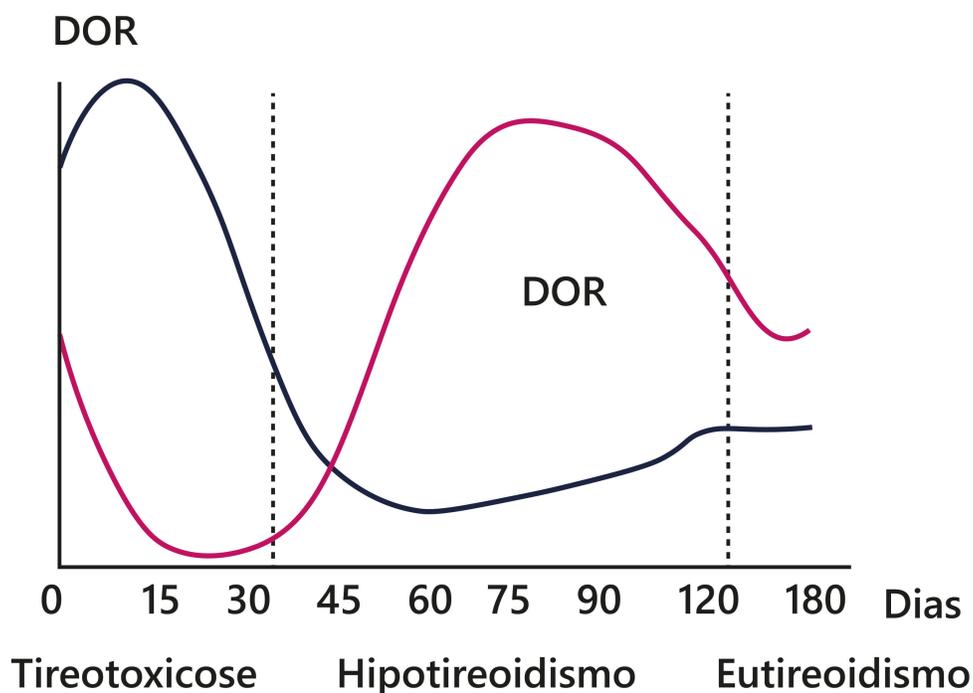
Sintomas tireotóxicos como palpitações, intolerância ao calor e agitação estão presentes em 50 a 60% dos casos nas primeiras semanas. A tireotoxicose ocorre devido à inflamação e à ruptura dos folículos tireoidianos, que acabam por liberar quantidades variáveis de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> pré-formados na circulação sanguínea. A tireoidite subaguda, portanto, é uma importante causa de tireotoxicose sem hipertireoidismo, uma vez que não há aumento da síntese de T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> pela tireoide. Essa fase tireotóxica dura, em geral, de 2 a 8 semanas.

Com a melhora do quadro, 25% experimentam uma fase de hipotireoidismo transitório, que pode durar de 4 a 6 meses. A grande maioria, depois, recupera a função tireoidiana normal, mas, em 5 a 10% dos casos, o hipotireoidismo acaba sendo definitivo.

Essa flutuação do status funcional tireoidiano corresponde à descrição clássica da evolução trifásica da tireoidite subaguda (tireotoxicose, hipotireoidismo e, finalmente, retorno ao eutireoidismo), como ilustrado na Figura 10.1. Vários estudos mostram, no entanto, que a evolução trifásica típica só é observada em cerca de 1 terço dos casos.

A tireoidite subaguda, na maioria das vezes, tem evolução autolimitada, de 1 semana a 6 meses; em 20% dos casos, entretanto, pode seguir um curso flutuante, com melhoras e recidivas alternando-se ao longo de vários meses.

**Figura 10.1** - Evolução trifásica clássica da tireoidite subaguda



Fonte: Acervo Medcel.

### 10.5.3 Diagnóstico

Na tireoidite subaguda, é característica a redução da captação de radioiodo, levando ao aspecto “frio” de toda a glândula à cintilografia com  $^{131}\text{I}$  – o que ajuda no diferencial com a tireoidite aguda, em que a captação pode ser normal e a cintilografia pode mostrar poucas áreas “frias” correspondentes aos abscessos.

Outro achado diagnóstico útil é a elevação da velocidade de hemossedimentação (VHS – muitas vezes,  $> 100 \text{ mm/h}$ ) e da proteína C reativa. A combinação de VHS elevada, aumento de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e tireoglobulina, com TSH supresso e baixa captação de iodo radioativo, é virtualmente patognomônica da tireoidite subaguda. A VHS normal praticamente exclui tireoidite subaguda.

Um aspecto histopatológico característico são os granulomas, formados por células gigantes agrupadas junto a focos de folículos tireoidianos em degeneração, daí o nome tireoidite granulomatosa ou “células gigantes”; entretanto, na imensa maioria dos casos, não há necessidade de biópsia, pois o diagnóstico é clínico. Histologicamente, a tireoidite granulomatosa subaguda (De Quervain) é caracterizada por infiltração de polimorfonucleares, mononucleares e células gigantes, com formação de microabscessos e fibrose, resultando em destruição dos folículos e proteólise da tireoglobulina.

### **10.5.4 Tratamento**

O tratamento é sintomático. Anti-inflamatórios não esteroides são a primeira opção para controlar a dor tireoidiana moderada. Na dor mais grave, refratária aos anti-inflamatórios, podem-se usar corticoides – 1 mg/kg/d ou 40 a 60 mg/d de prednisona, ou equivalente. Na tireoidite subaguda, o início da corticoterapia tipicamente proporciona alívio rápido e dramático da dor, com melhora em menos de 24 horas. Se não há melhora importante com a corticoterapia, devem-se considerar outras causas de dor cervical. Mantêm-se os corticoides por 2 a 3 semanas, procedendo-se à redução gradual da dose ao longo de mais 2 a 3 semanas. A retirada muito abrupta do corticoide pode provocar recidiva da dor.

Os sintomas de tireotoxicose devem ser tratados apenas com betabloqueadores – atenolol ou propranolol.

Antitireoidianos, como metimazol ou propiltiouracila, não estão indicados, pois não há aumento da síntese de hormônios tireoidianos, apenas maior liberação de T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> pelo processo inflamatório na glândula.

O hipotireoidismo requer tratamento em pacientes sintomáticos, que devem receber levotiroxina durante 3 a 6 meses, sendo posteriormente reavaliados com relação à necessidade de continuar a reposição de T4.

## 10.6 TIREOIDITES AUTOIMUNES

São patologias de evolução geralmente crônica ou indolente, por exemplo tireoidite de Hashimoto, embora existam algumas formas de tireoidite autoimune de evolução mais curta ou subaguda, como a tireoidite indolor e a tireoidite pós-parto – que alguns autores consideram variantes da doença de Hashimoto. Todas cursam com infiltrado linfocítico difuso na tireoide, que também apresenta graus variáveis de fibrose e atrofia parenquimatosa.

---

**A doença de Graves também é considerada uma tireoidite crônica autoimune, mas sua principal manifestação é o hipertireoidismo.**

---

### 10.6.1 Tireoidite de Hashimoto – tireoidite linfocítica crônica

Trata-se de uma das doenças mais comuns da tireoide. É a causa mais frequente de hipotireoidismo nos países industrializados e, provavelmente, a doença autoimune mais comum na espécie humana. É bem mais comum no sexo feminino e, em geral, associa-se a outras doenças autoimunes. O hipotireoidismo é causado pela destruição autoimune (citotóxica, celular) dos folículos tireoidianos.

Bócio firme, de volume pequeno a moderado, e a presença de autoanticorpos, principalmente o anti-TPO, e/ou hipoecogenicidade difusa do parênquima tireoidiano à ultrassonografia são característicos.

### **10.6.2 Tireoidite linfocítica – indolor, atípica, esporádica, silenciosa**

Trata-se de uma forma subaguda da tireoidite de Hashimoto, que pode ser responsável por 1% de todas as tireotoxicoses. Pode apresentar evolução em 4 fases, semelhante à da tireoidite subaguda, mas não há dor cervical nem sinais inflamatórios. São elas: tireotoxicose inicial, seguido de eutireoidismo (período muito curto), hipotireoidismo e, finalmente, recuperação funcional da glândula. A maioria permanece eutireóidea após a resolução do quadro, caracterizando a natureza autolimitada da patologia, mas até 20% podem evoluir para hipotireoidismo permanente. Bócio indolor e anticorpos elevados estão presentes em pelo menos 50%. Recorrências são possíveis.

A captação de iodo radioativo é muito baixa, característica valiosa no diagnóstico diferencial com doença de Graves, na qual a captação está aumentada. O tratamento é feito com betabloqueadores na fase tireotóxica e levotiroxina na fase hipotireóidea, quando sintomática ou permanente. Uma vez iniciada a reposição com levotiroxina, deve ser suspensa após 6 a 9 meses, para a reavaliação da função tireoidiana.

### **10.6.3 Tireoidite pós-parto**

É clínica e laboratorialmente idêntica à tireoidite linfocítica indolor, com a diferença de acometer mulheres no puerpério. Por definição, pode ocorrer até 1 ano após o parto. É

extremamente comum e provavelmente subdiagnosticada, podendo ser encontrada em até 8 a 10% das gestações. É mais comum em mulheres com altos títulos de anticorpos anti-TPO no primeiro trimestre de gravidez ou no puerpério imediato, com outras doenças autoimunes (*diabetes mellitus* tipo 1) ou história familiar de tireopatia autoimune. Mulheres com altos títulos de anti-TPO no início da gestação têm 80% de risco de evoluir com tireoidite pós-parto, comparadas a apenas 2% entre aquelas sem anti-TPO.

A evolução com as quatro fases clássicas é vista em apenas 1 terço dos casos (Figura 10.1). A fase inicial (tireotóxica) tem início de 1 a 6 meses após o parto e dura de 1 a 2 meses. Quando há uma fase hipotireóideia, inicia-se de 4 a 8 meses após o parto e persiste por 4 a 6 meses, e os sintomas podem ser erroneamente atribuídos a depressão pós-parto. Hipotireoidismo permanente desenvolve-se em 20% após 1 ano e em até 50% em 7 anos, principalmente em múltíparas. Após um episódio de tireoidite pós-parto, a probabilidade de um novo episódio em uma gestação subsequente gira em torno de 70%. O tratamento é o mesmo da tireoidite indolor.

**Quadro 10.2** - Principais características dos vários tipos de tireoidite

	Frequências	Achados clínicos	Achados laboratoriais	Tratamentos
Tireoidite aguda	Rara	Dor intensa, formação de abscessos, febre	Abscessos na ultrassonografia Aumento das provas de atividade inflamatória	Drenagem dos abscessos e antibioticoterapia de amplo espectro
Tireoidite subaguda (De Quervain, células gigantes ou granulomatosa)	Frequente – causa mais comum de dor na tireoide	Dor intensa Febre e mialgia Tireotoxicose e/ou hipotireoidismo (evolução trifásica)	Aumento das provas de atividade inflamatória Baixa captação de iodo radioativo Disfunção tireoidiana (variável)	Anti-inflamatórios não esteroides ou corticoide para dor Betabloqueadores para tireotoxicose Levotiroxina para hipotireoidismo
Tireoidite de Hashimoto	Frequente – causa mais comum de hipotireoidismo	Bócio indolor firme Hipotireoidismo	Elevação de anti-TPO (90%) e anti-Tg (60%) Bócio moderado difuso hipoeoico na ultrassonografia TSH elevado	Levotiroxina para hipotireoidismo

Tireoidite pós-parto	Frequente – 8 a 10% das gestações	Tireotoxicose e/ou hipotireoidismo Bócio indolor eventual Ocorrência nos 12 meses após o puerpério	Elevação de anti-TPO e anti-Tg na maioria dos casos Disfunção tireoidiana (variável) Evolução para hipotireoidismo definitivo	Betabloqueadores para tireotoxicose Levotiroxina para hipotireoidismo
Tireoidite indolor	Incomum	Tireotoxicose e/ou hipotireoidismo Bócio indolor eventual Ocorrência fora do puerpério	Elevação de anti-TPO e anti-Tg na maioria dos casos Disfunção tireoidiana (variável) Evolução para hipotireoidismo definitivo	Betabloqueadores para tireotoxicose Levotiroxina para hipotireoidismo
Doença de Graves	Frequente – causa mais comum de hipertireoidismo	Bócio difuso indolor Hipertireoidismo Oftalmopatia (50%) Dermopatia (1%)	Elevação de TRAb (90%), anti-TPO, anti-Tg TSH suprimido Bócio difuso à ultrassonografia Alta captação de iodo radioativo	Antitireoidianos por tempo prolongado (remissão em 30 a 50% com uso por 12 a 18 meses) Iodo radioativo Tireoidectomia
Tireoidite de Riedel	Rara	Bócio extremamente endurecido (lenhoso)	Fibrose intensa TSH elevado em 30% Anti-TPO elevado (60%)	Tamoxifeno ou corticoide Cirurgia, caso haja sintomas compressivos Levotiroxina para hipotireoidismo

## 10.7 TIREOIDITES MEDICAMENTOSAS

### 10.7.1 Amiodarona

A amiodarona é um antiarrítmico largamente utilizado, cuja molécula é composta por 38% de iodo, que tem semelhanças estruturais com os próprios hormônios da tireoide.

Em áreas iodossuficientes, como o Brasil, o hipotireoidismo é a disfunção tireoidiana mais comum em usuários de amiodarona (efeito de Wolff-Chaikoff), atingindo até 20%, principalmente os portadores de tireoidite autoimune prévia, detectados por altos títulos de anti-TPO. Parece dever-se à interferência da amiodarona no transporte intracelular de iodo. O tratamento é feito com levotiroxina, muitas vezes em doses altas. A suspensão, no hipotireoidismo, não é obrigatória, visto que é uma droga extremamente lipofílica, portanto sua meia-vida é muito prolongada (até 100 dias em alguns estudos) e o hipotireoidismo persiste por muito tempo após a suspensão do fármaco.

Já em áreas iodo deficientes, como algumas regiões da Europa, a disfunção tireoidiana mais frequentemente observada nos usuários de amiodarona é a tireotoxicose, observada em até 23% dos pacientes. São descritos 2 tipos de tireotoxicose induzida por amiodarona, e, muitas vezes, é difícil distingui-los, até porque ambos podem estar associados no mesmo paciente. Pela alta frequência de disfunções tireoidianas, recomendam-se avaliação prévia da função tireoidiana em todos que vão iniciar o uso de amiodarona e novas avaliações a cada 6 meses durante todo o tempo de uso da droga (Quadro 10.3).

**Quadro 10.3** - Disfunções tireoidianas associadas à amiodarona

	Frequências	Mecanismos	Diagnósticos	Tratamentos
Hipotireoidismo	Até 20%, mais comum em áreas iodossuficientes e em pessoas com anti-TPO elevado	Inibição do transporte de iodo pela célula folicular tireoidiana	TSH elevado T4 livre baixo Anti-TPO elevado	Levotiroxina Suspensão da amiodarona não obrigatória
Tireotoxicose	Até 23%, mais comum em áreas deficientes de iodo			
Tireotoxicose tipo I	Mais comum em pessoas com bócio nodular prévio	Oferta excessiva de iodo para uma tireoide com áreas nodulares autônomas – Jod-Basedow	TSH suprimido Bócio nodular à ultrassonografia Fluxo sanguíneo tireoidiano normal ou aumentado ao <i>Doppler</i> Interleucina-6 normal TRAb geralmente está presente	Antitireoidianos em doses altas Betabloqueadores Suspensão da amiodarona, se possível Lítio ou perclorato aos casos refratários
Tireotoxicose tipo II	Mais comum em pessoas com tireoide previamente normal	Efeito citotóxico direto sobre a tireoide – tireoidite destrutiva	TSH suprimido Razão T3/T4 > 4 Tireoide normal à ultrassonografia Fluxo sanguíneo tireoidiano baixo ou ausente ao <i>Doppler</i> Interleucina-6 aumentada	Corticoides Betabloqueadores Suspensão da amiodarona, se possível Muitas vezes, autolimitada

## 10.7.2 Lítio

O carbonato de lítio, usado para o tratamento do distúrbio bipolar, bloqueia a secreção de hormônios tireoidianos e pode agravar o fenômeno autoimune em portadores de tireoidite de Hashimoto. Dos usuários crônicos, até 1 terço desenvolve altos títulos de anticorpos antitireoidianos e cerca de 50% desenvolvem bócio. Hipotireoidismo subclínico foi descrito em 20%, e hipotireoidismo franco, em 20% – mais comuns em áreas iodossuficientes. O hipotireoidismo, em alguns

casos, é reversível com a suspensão do lítio. Também pode ocorrer, mais raramente, tireotoxicose (destrutiva).

### **10.7.3 Alfainterferona e interleucina-2**

O uso desses imunomoduladores pode ocasionar o aparecimento de anticorpos antitireoidianos em 6 a 15% dos usuários, podendo levar à tireoidite (destrutiva) com tireotoxicose transitória ou a hipotireoidismo, principalmente em mulheres com hepatite C. Em geral, a disfunção tireoidiana desaparece com a suspensão do imunomodulador, mas os pacientes permanecem sob risco aumentado de tireopatia. A função tireoidiana deve ser rotineiramente avaliada em todos os pacientes durante o uso de alfainterferona ou interleucina-2, inicialmente e a cada 6 meses.

## **10.8 TIREOIDITE DE RIEDEL**

Trata-se de uma forma extremamente rara de tireoidite, caracterizada por uma fibrose progressiva da tireoide e, finalmente, destruição completa da glândula, podendo haver sintomas compressivos locais e aderência aos tecidos vizinhos. Em uma parcela significativa dos pacientes, a tireoidite é uma manifestação local de um processo esclerosante sistêmico (fibroesclerose multifocal), com fibrose do retroperitônio, glândulas lacrimais, parótidas, mediastino, pulmões, miocárdio e ductos biliares – às vezes associada à pancreatite autoimune. Mais recentemente, acumularam-se evidências de que tanto a tireoidite de Riedel quanto a fibroesclerose multifocal sistêmica têm relação com um distúrbio dos plasmócitos secretores de IgG4, que se infiltram nesses tecidos e levam à fibrose;

consequentemente, a entidade tem sido chamada, nos últimos anos, de “doença sistêmica relacionada à IgG4”.

Queixas comuns são dispneia, disfagia, disfonia ou afonia, tosse e sensação de pressão cervical. A tireoide pode ser de tamanho normal ou aumentada, geralmente indolor, e sua consistência é extremamente endurecida (pétrea).

Geralmente, os indivíduos afetados são eutireóides, mas pode surgir hipotireoidismo com a substituição completa da glândula por tecido fibroso – em até 30%.

Hipocalcemia por hipoparatiroidismo pode resultar de fibrose das paratireoides. Anticorpos antitireoidianos podem estar elevados em 2 terços dos casos. A captação de radioiodo pode ser normal ou baixa.

Corticoides em altas doses podem ser úteis no início da doença. Em casos resistentes ou recidivantes, pode-se usar tamoxifeno, que inibe a proliferação dos fibroblastos. Cirurgia está indicada na compressão de vias aéreas (lobectomia unilateral ou traqueostomia) ou na suspeita de malignidade.

Levotiroxina está indicada no hipotireoidismo.

## **10.9 TIREOIDITE PÓS-RADIAÇÃO**

Ocasionalmente, pacientes com hipertireoidismo causado por doença de Graves podem apresentar um quadro de dor na região cervical e hipersensibilidade local logo após o tratamento com uma dose de iodo radioativo. Tais sintomas duram, tipicamente, de 5 a 10 dias e devem-se à lesão tecidual direta pela radiação, bem como à necrose de células foliculares da tireoide, com inflamação associada. A dor cervical, na maioria dos casos, é leve e melhora

espontaneamente; porém, algumas vezes é necessário o uso de analgésicos ou de anti-inflamatórios não hormonais. Pode haver, ainda, exacerbação transitória da tireotoxicose.

# Qual é o curso das tireoidites subagudas e como tratar?

O curso típico da tireoidite subaguda é a tireotoxicose (liberação de hormônios pré-formados pela inflamação), fase curta e transitória de eutireoidismo, hipotireoidismo (consequente à lesão das células foliculares) e eutireoidismo (recuperação total da glândula). Aproximadamente 10% das pessoas acometidas permanecem com hipotireoidismo, o que acontece especialmente quando o anti-TPO é positivo e em altos títulos. Não se deve usar tionamidas (metimazol, propiltiuracil) no tratamento, uma vez que não há hipertireoidismo (hiperfunção de células foliculares). A fase inicial deve ser tratada com anti-inflamatórios pela dor cervical e betabloqueadores pelos sintomas de tireotoxicose. O hipotireoidismo deve ser tratado com reposição de levotiroxina.

# NÓDULOS E CÂNCER DE TIREOIDE

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

11

# **Nódulo de tireoide de 0,7 cm deve ser puncionado?**

## **11.1 INTRODUÇÃO**

O câncer de tireoide constitui a neoplasia endócrina maligna mais comum. A sua incidência tem aumentado nas últimas décadas, com crescimento principalmente no número de casos envolvendo nódulos pequenos, de melhor prognóstico, o que provavelmente se deve à intensificação do uso de exames de imagem (ultrassonografia – USG – de tireoide) e maior detecção de microcarcinomas. Apesar do aumento da incidência, a mortalidade pelo câncer de tireoide permanece inalterada.

Dada a indolência de curso da grande maioria dos cânceres de tireoide, existe grande controvérsia quanto ao papel de seu rastreio. O Ministério da Saúde considera que não há evidências de que o rastreamento do câncer de tireoide traga mais benefícios do que risco e considera, portanto, que, até o momento, este não é recomendado. A US Preventive Task Force contraindica rastreio de câncer de tireoide na população assintomática, considerando que os riscos do tratamento

superam os potenciais benéficos. Assim, via de regra, devem ser investigados os nódulos identificados pela inspeção e/ou palpação – investigação diagnóstica e não rastreio populacional.

## 11.2 NÓDULOS DE TIREOIDE

### 11.2.1 Epidemiologia

Os nódulos de tireoide constituem a principal forma de apresentação clínica dos cânceres dessa glândula e são um problema clínico extremamente comum. Usando a palpação, que detecta apenas nódulos maiores do que 1 a 1,5 cm de diâmetro, pode-se encontrar ao menos 1 nódulo palpável em ao menos 4 a 7% das mulheres e em cerca de 1% dos homens adultos, de acordo com várias casuísticas. Se utilizada a USG, um exame altamente sensível e capaz de identificar nódulos com diâmetro a partir de apenas 2 ou 3 mm, a prevalência será muito maior: cerca de 50% dos adultos (de 20 a 70%), sendo mais frequente em mulheres e em pessoas idosas. É muito comum, atualmente, o achado acidental de nódulos tireoidianos com o uso de métodos de imagem indicados para a avaliação de outras patologias, por exemplo, USG com *Doppler* cervical na suspeita de aterosclerose de carótidas ou ressonância magnética cervical.

Apenas uma pequena proporção dos nódulos tireoidianos é maligna: em média, 5%, variando de 4 a 10% nos diferentes estudos. Dessa forma, o médico que avalia um paciente com nódulo tireoidiano deve tentar responder a algumas perguntas:

1. **“O nódulo é hiperfuncionante?”**: história, exame físico, TSH, cintilografia;

2. “O nódulo é sintomático?”: história, exame físico;
3. “O nódulo é maligno?”: história, exame físico, USG, punção aspirativa por agulha fina.

## 11.2.2 Risco de malignidade

Algumas características da história, do exame físico e da USG aumentam a suspeita de malignidade na avaliação de um determinado nódulo (Quadro 11.1). Os achados que mais fazem aumentar a suspeita de malignidade são: história familiar de câncer de tireoide, em especial o medular; exposição prévia à radiação ionizante; nódulos em indivíduos jovens – de 15 a 20% dos nódulos em pacientes < 20 anos, e cerca de 50% nas pessoas < 14 anos são malignos –; presença de linfadenopatia regional ou paralisia da corda vocal; microcalcificações e hipoecogenicidade ao USG; captação no FDG-PET.

**Quadro 11.1** - Características que aumentam a suspeita de malignidade na avaliação de um nódulo de tireoide

<b>História clínica</b>	<p>História familiar de carcinoma de tireoide – especialmente o medular*</p> <p>História familiar de Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipo 2, ou outras síndromes associadas ao câncer de tireoide*</p> <p>Extremos de idade (&lt; 20 ou &gt; 70 anos)</p> <p>Sexo masculino</p> <p>História de irradiação prévia de cabeça/pescoço</p> <p>Crescimento rápido</p> <p>Sintomas compressivos – dispneia, disfagia ou disfonia</p>
<b>Exame físico</b>	<p>Nódulo &gt; 4 cm</p> <p>Nódulo muito endurecido</p> <p>Nódulo fixo às estruturas vizinhas</p> <p>Linfadenopatia cervical</p> <p>Paralisia da corda vocal</p>
<b>USG</b>	<p>Hipoecogenicidade</p> <p>Margens indefinidas</p> <p>Microcalcificações</p> <p>Fluxo aumentado na área central do nódulo ao <i>Doppler</i></p> <p>Invasão de estruturas vizinhas</p> <p>Nódulo mais “alto” do que “largo”</p>
<b>Cintilografia</b>	<p>Nódulo “frio” (hipocaptante)</p>
<b>Outros</b>	<p>Calcitonina elevada – carcinoma medular da tireoide</p> <p>TSH elevado</p> <p>Nódulo incidentalmente detectado no FDG-PET*</p>

\* Fatores mais fortemente associados a alto risco de malignidade – carcinoma medular da tireoide.

É importante ressaltar que, ao contrário do que se acreditava, o risco de malignidade em um paciente com múltiplos nódulos na tireoide (bócio multinodular) é o mesmo daquele que apresenta um nódulo único. Nódulos não palpáveis,

detectados apenas por exames de imagem, geralmente com menos de 1 cm de diâmetro, apresentam a mesma frequência de malignidade (em torno de 5%) do que nódulos maiores (> 1 cm), palpáveis, mas o comportamento do câncer de tireoide com menos de 1 cm de diâmetro (microcarcinoma) costuma ser extremamente benigno, com excelente prognóstico.

### 11.2.3 Investigação

Além da história clínica e do exame físico detalhado, buscando as informações apresentadas no Quadro 11.1, a investigação de qualquer nódulo tireoidiano deve incluir, no mínimo, a solicitação de 2 exames complementares obrigatórios: dosagem de TSH e USG de tireoide. A biópsia por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) é reservada para nódulos suspeitos e maiores, sendo o melhor exame para determinar malignidade ou benignidade de um nódulo tireoidiano.

#### 11.2.3.1 TSH

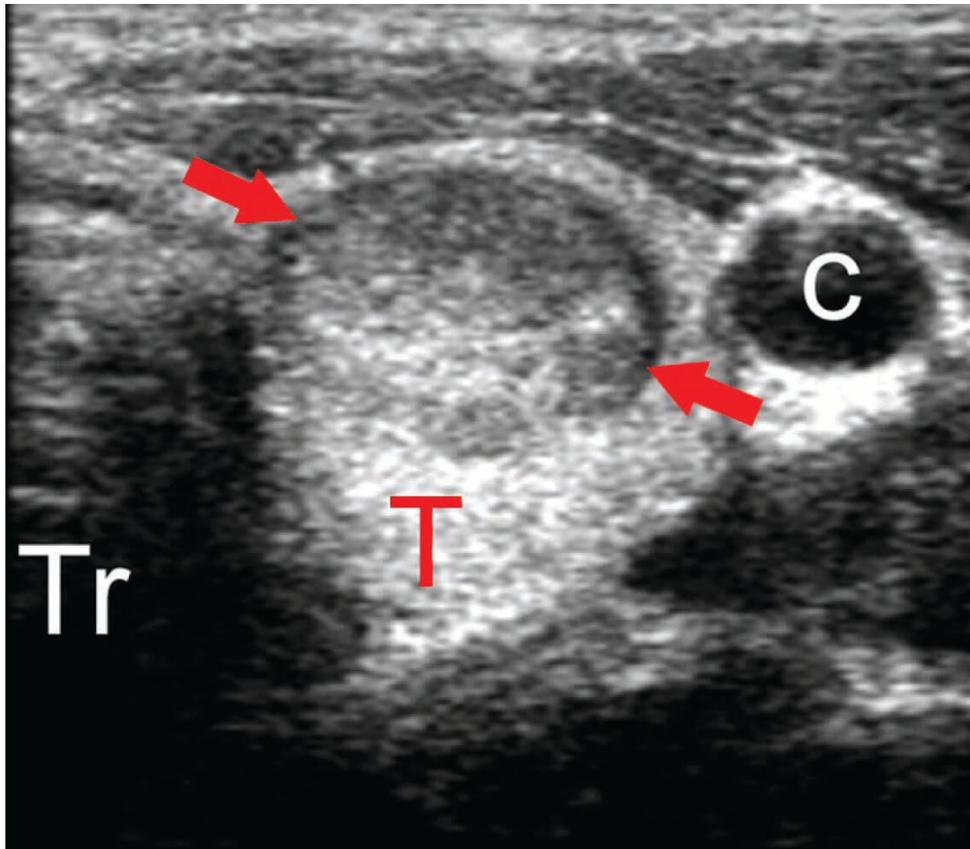
A investigação da disfunção tireoidiana deve ser realizada em nódulos com mais de 1 cm em qualquer diâmetro, por meio da dosagem de TSH. Caso este se encontre suprimido, deve ser realizada dosagem de T<sub>4</sub> livre e/ou T<sub>3</sub>, para confirmar a tireotoxicose. Aproximadamente 10% dos nódulos palpáveis são autônomos/tóxicos (produzem T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>) e, portanto, reduzem os níveis de TSH. Nesses casos, deve-se solicitar cintilografia de tireoide para confirmar que o nódulo em questão é hiperfuncionante. Se comprovada a hiperfunção (nódulo “quente”), não há necessidade de punção aspirativa, pois o risco de malignidade em nódulos funcionantes é extremamente baixo.

Se as concentrações de TSH forem elevadas, sugerindo hipotireoidismo, pode-se dosar anti-TPO para confirmar tireoidite de Hashimoto, e a investigação de malignidade do nódulo deve seguir as diretrizes para investigação de nódulos em geral. A investigação também deve seguir no caso de TSH normal.

### 11.2.3.2 Ultrassonografia

A USG de tireoide, principalmente com aparelhos de última geração, permite um estudo anatômico detalhado dos nódulos e a identificação de características que podem estar associadas a maior risco de malignidade. Tem alta sensibilidade para a detecção de nódulos tireoidianos (> 95%), maior do que a de outros exames de imagem, como tomografia e ressonância. Microcalcificações, bordas irregulares e hipoecogenicidade são achados altamente sugestivos de malignidade, com especificidade em torno de 66%, mas com baixa sensibilidade. Nódulos sólidos e mistos (sólido-císticos) apresentam risco de malignidade maior do que os exclusivamente císticos. Os achados de invasão das estruturas vizinhas ou linfadenomegalia cervical também aumentam a suspeita de neoplasia maligna (Figura 11.1).

**Figura 11.1** - Ultrassonografia de tireoide mostrando um nódulo suspeito



**Legenda:** (Tr) Traqueia; (T) lobo da Tireoide; (C) artéria Carótida.

No exemplo da Figura 11.1, observe que o nódulo é sólido, hipoeicoico (mais escuro do que o restante da tireoide), mal delimitado, heterogêneo e com microcalcificações (pontos brancos no interior do nódulo) – uma imagem extremamente sugestiva de carcinoma papilífero.

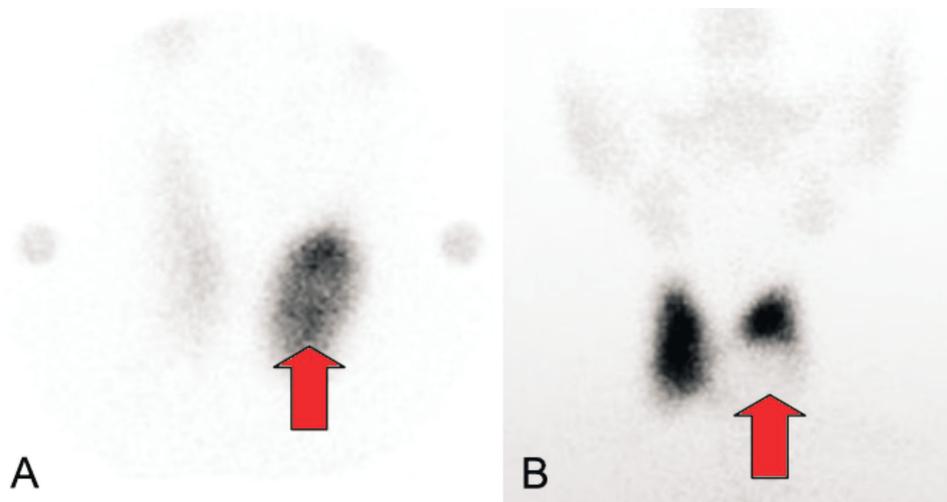
A adição do *Doppler* aumenta a acurácia diagnóstica do exame ultrassonográfico: vascularização ausente ou periférica sugere benignidade, ao passo que vascularização predominante ou exclusivamente central sugere doença maligna. A USG pode, ainda, ajudar ao guiar a punção aspirativa (biópsia) de tireoide com agulha fina, facilitando a coleta de material e reduzindo a necessidade de novas punções por coleta inadequada de material.

### 11.2.3.3 Outros exames

A cintilografia de tireoide usando  $^{131}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$  ou  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  é um exame útil para definir o status funcional de um nódulo (“frio” = inativo; “quente” = produtor de hormônio). Nódulos “quentes” (hipercaptantes) são quase sempre (> 99%) benignos, sendo geralmente desnecessária a investigação adicional. Nódulos “frios” (hipocaptantes), entretanto, têm chance aproximada de 10 a 20% de malignidade.

A cintilografia (Figura 11.2) é indicada apenas para pacientes que apresentam nódulos tireoidianos e tireotoxicose (TSH baixo), situação em que o achado de um nódulo “quente” provavelmente benigno pode poupar uma investigação invasiva (biópsia ou cirurgia). Se o nódulo for “frio” (hipocaptante) ou “morno” (normocaptante) e tiver características suspeitas, deve-se investigar com biópsia por PAAF, conforme as diretrizes. Outra possível indicação está nos nódulos que foram puncionados e tiveram resultado “neoplasia folicular”, especialmente se o TSH está no limite inferior do normal ou francamente diminuído; nesses casos, se o nódulo for “quente”, poderá ser dispensada a cirurgia.

**Figura 11.2** - Cintilografia de tireoide



**Legenda:** (A) nódulos “quente”; (B) “frio”.

A calcitonina está elevada em cerca de 80% dos casos de carcinoma medular, mas no Brasil não é dosada rotineiramente, pois essa neoplasia é bastante rara – 1:250 nódulos tireoidianos. Entretanto, em pacientes com parentes de primeiro grau com NEM tipo 2 ou carcinoma medular familiar, justifica-se a dosagem de calcitonina basal ou estimulada com cálcio ou pentagastrina intravenosa, para rastreamento.

A dosagem de tireoglobulina não tem utilidade diagnóstica nos pacientes em investigação de nódulos tireoidianos, devendo ser reservada para o seguimento pós-operatório do Carcinoma Diferenciado de Tireoide (CDT).

### **11.2.4 Punção aspirativa por agulha fina de tireoide**

O principal exame para diferenciar nódulos benignos e malignos, tanto em nódulos únicos quanto múltiplos, é a biópsia por Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) da tireoide, capaz de diagnosticar carcinomas papilífero,

medular e anaplásico com grande segurança (frequência de falsos negativos em torno de 1 a 3%).

A American Thyroid Association (ATA), em seu *guideline* de Manejo dos Nódulos Tireoidianos de 2015, recomenda investigação invasiva (PAAF) para todos os nódulos tireoidianos sólidos com mais de 1,5 cm, ou nódulos menores com características clínicas ou ultrassonográficas altamente suspeitas. Nódulos tireoidianos < 5 mm, ou puramente císticos, ou hipercaptantes (“quentes”) à cintilografia, geralmente não necessitam de biópsia por PAAF. Nódulos pequenos, sem características suspeitas, podem ser apenas acompanhados com USG e TSH periódicos, estando indicada a biópsia *a posteriori* em caso de crescimento significativo (> 1 cm ou > 20%) ou surgimento de características suspeitas.

**Quadro 11.2** - Padrões ultrassonográficos, risco de malignidade estimado e guia de PAAF para nódulos de tireoide

Padrão de USG	Dados da USG	Risco estimado de malignidade <sup>1</sup>	Cut-off considerado para a PAAF (> dimensão do nódulo)
Alto risco	Nódulo sólido hipoecoico, ou componente hipoecoico de nódulo cístico com 1 ou mais das seguintes características: margens irregulares (infiltrativa ou microlobulada), microcalcificações, altura maior do que largura, calcificação em bordas com extravasamento tecidual, evidência de extensão extratireoidiana	> 70 a 90%	Recomendada PAAF quando $\geq 1$ cm
Risco intermediário	Nódulo sólido hipoecoico com margens bem delimitadas sem microcalcificações, sem extensão extratireoidiana e sem altura maior do que largura.	10 a 20%	Recomendada PAAF quando $\geq 1$ cm
Baixo risco	Nódulo sólido, iso ou hiperecoico ou nódulo sólido-cístico com componente sólido diferente sem microcalcificações, margem irregular ou extensão extratireoidiana ou altura maior do que largura	5 a 10%	Recomendada PAAF quando $\geq 1,5$ cm
Muito baixo risco	Nódulo sólido-cístico ou padrão espongiiforme sem qualquer característica ultrassonográfica descrita nas categorias de baixo, intermediário ou alto risco	< 3%	Consideração de PAAF quando $\geq 2$ cm – pode-se optar por seguimento sem punção
Benigno	Nódulos císticos	< 1%	Não punccionar <sup>2</sup>

**Fonte:** *Estudo de punções de nódulos tireoidianos Bethesda III e IV versus confirmação histológica de malignidade*, 2016.

**Quadro 11.3** – Sumarização da indicação de punção aspirativa por agulha fina para nódulos tireoidianos Características do nódulo Punção aspirativa por agulha fina

Características do nódulo	Punção aspirativa por agulha fina
Puramente cístico	Desnecessária
Hipercaptante – “quente”	Desnecessária
Minúsculo (< 5 mm de diâmetro)	Desnecessária
Nódulo com alta suspeita sonográfica – hipoeicoico	≥ 10 mm
Nódulo com baixa suspeita sonográfica – hipereicoicos, isoecoicos	≥ 15 mm
Complexo ou espongiforme	Considerar quando ≥ 20 mm
Com invasão extratireoidiana	Todos
Linfonodo suspeito à USG	PAAF do linfonodo

**Fonte:** *Guideline* da ATA 2015.

A PAAF pode ter 6 resultados diferentes, conforme a classificação de Bethesda (Quadro 11.4). A conduta para cada um desses resultados também é apresentada, conforme recomendações do Consenso da ATA de 2015.

**Quadro 11.4** - Sistema Bethesda para classificação citopatológica da tireoide: risco estimado e manejo clínico recomendado

<b>Categoria diagnóstica</b>	<b>Risco de malignidade</b>	<b>Manejo habitual<sup>1</sup></b>
I - Não diagnóstico ou insatisfatório	1 a 4	Repetir PAAF guiada por USG
II - Benigno	0 a 3	Seguimento clínico
III - Atipia de significado indeterminado ou lesão folicular de significado indeterminado	5 a 15 <sup>2</sup>	Repetir PAAF guiada por USG
IV - Neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular	15 a 30	Em geral lobectomia Pode ser teste molecular – pouco disponível
V - Suspeito para malignidade	60 a 75	Tireoidectomia total ou lobectomia
VI - Maligno	97 a 99	Tireoidectomia total ou lobectomia

**1** Manejo atual pode depender de outros fatores (exame clínico e USG) associado à interpretação da PAAF.

**2** Risco estimado com base nos pacientes repuncionados com achado de atipia.

Cerca de 15 a 30% das PAAFs geram resultados compatíveis com os chamados “neoplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular” (categoria IV de Bethesda). Nessa situação, a análise citopatológica obtida pela punção aspirativa não é capaz de distinguir entre neoplasia benigna (adenoma folicular) e maligna (carcinoma folicular). Essa é a maior limitação da PAAF para o diagnóstico dos nódulos tireoidianos. O diagnóstico definitivo, nesses casos, só pode ser firmado pela análise molecular citológica ou pela exérese cirúrgica da lesão, que fornece material para o exame histopatológico, em que a presença de invasão vascular ou da cápsula tumoral confirma a malignidade. A versão mais

recente do Consenso Brasileiro sugere a realização de cintilografia nessas lesões quando o TSH tende a baixo, pois o achado de um nódulo “quente” seria diagnóstico de lesão benigna e dispensaria a necessidade de cirurgia. Para os nódulos “frios” à cintilografia, deve-se realizar exérese cirúrgica para permitir o diagnóstico correto. Outra opção é o FDG-PET: nódulos captantes têm maior probabilidade de malignidade. Entretanto, tal exame ainda é de alto custo, dificultando seu uso rotineiro nessa situação.

Outra limitação da PAAF é que, em cerca de 5 a 10%, o material obtido é insuficiente ou inadequado, e o citologista não consegue fazer o diagnóstico (categoria I de Bethesda). No caso de PAAF não diagnóstica, a melhor opção é uma nova PAAF guiada por USG, dentro de 3 a 6 meses, a qual tem maior acurácia do que a guiada apenas por palpação, levando ao diagnóstico correto, nessa situação, em cerca de 50% dos casos. Se o exame permanecer inconclusivo, talvez a melhor alternativa seja a cirurgia, com a remoção do lobo tireoidiano contendo o nódulo para exame histopatológico, ou a observação, a depender das características do nódulo.

Cerca de 20 a 33% das lesões que geram resultados “suspeitos” ou “indeterminados” à PAAF (categorias III e IV de Bethesda) são malignas, principalmente, nódulos > 4 cm, sólidos ou com outras características clínicas ou ultrassonográficas suspeitas. Esse risco é ainda maior para os nódulos “suspeitos de malignidade” (categoria V).

O uso disseminado da PAAF, a partir da década de 1990, levou a grande redução no número de cirurgias realizadas para tratamento de nódulos tireoidianos benignos, pois tornou possível a avaliação citopatológica pré-operatória, ficando o tratamento cirúrgico reservado para os nódulos comprovadamente malignos, ou suspeitos. O custo da PAAF é

baixo, pode ser feita em ambulatório e é praticamente isenta de complicações, exceto dor e eventuais hematomas no local da punção (Figura 11.3).

**Figura 11.3** - Punção aspirativa por agulha fina guiada por ultrassonografia



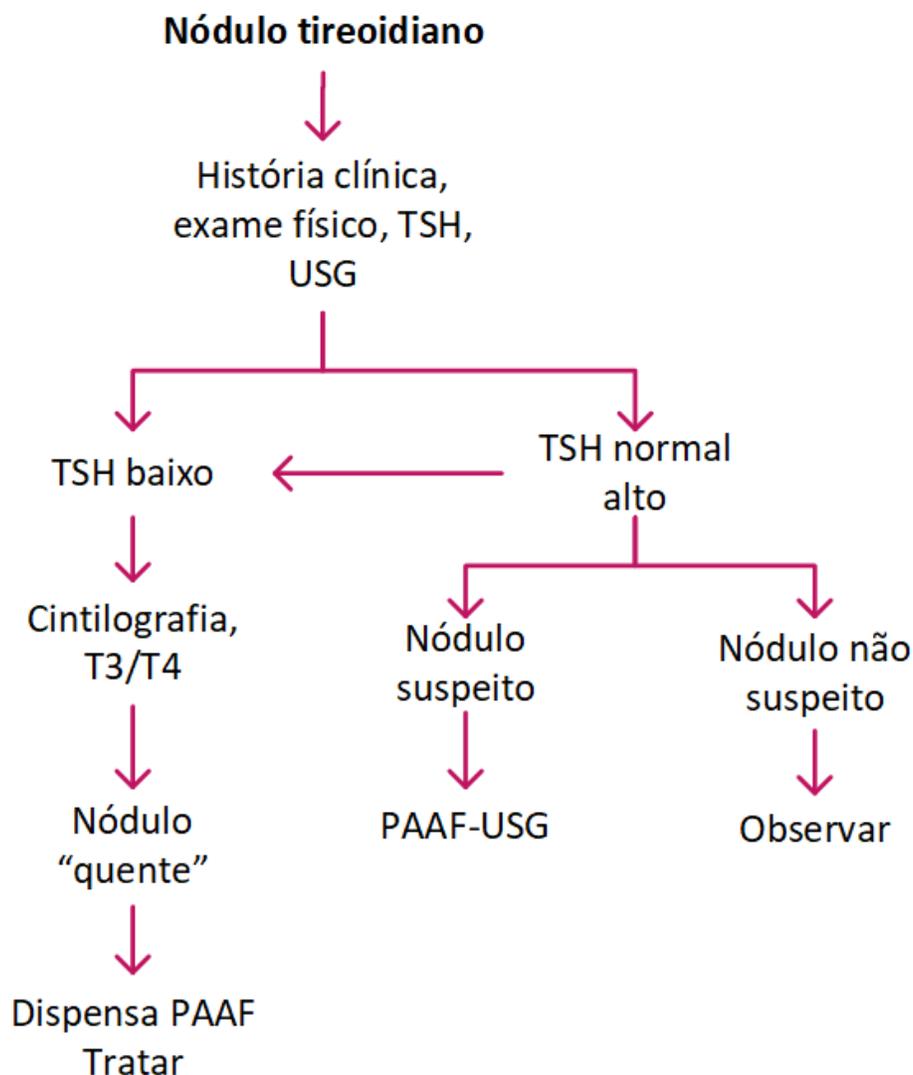
**Fonte:** site The American Association of Endocrine Surgeons.

No bócio multinodular, recomenda-se investigação similar à realizada para nódulos únicos, ou seja, dosagem de TSH e USG a todos os pacientes, cintilografia se há tireotoxicose, e PAAF para nódulos  $\geq 1$  cm ou com características ultrassonográficas de malignidade. Se não há nódulos suspeitos à USG, pode-se proceder sem punção.

**Quadro 11.5** - Resumo das informações relativas à investigação de nódulos tireoidianos

<b>Prevalência de nódulos tireoidianos</b>	Detectados pela palpação: de 4 a 7% das mulheres adultas, 1% dos homens adultos Detectados pela USG: 50% (20 a 70%) dos adultos
<b>Porcentagem de malignidade</b>	5% (4 a 10%) dos nódulos tireoidianos
<b>Risco de malignidade conforme as características do nódulo</b>	Nódulos palpáveis = nódulos não palpáveis Nódulos > 1 cm = nódulos < 1 cm Nódulos únicos = nódulos múltiplos Nódulos sólidos > nódulos císticos ou sólido-císticos Nódulos sólidos hipoecoicos > nódulos sólidos hiper ou isoecoicos Nódulos com fluxo central > nódulos com fluxo periférico Nódulos “frios” à cintilografia > nódulos “mornos” ou “quentes” Nódulos em crianças e adolescentes > nódulos em adultos Nódulos em homens > nódulos em mulheres
<b>Investigação mínima indicada em todos os nódulos de tireoide</b>	História clínica Exame físico TSH USG de tireoide
<b>Quando solicitar cintilografia?</b>	No paciente com nódulo tireoidiano e TSH baixo (suprimido) Nas “lesões foliculares”(Bethesda IV) à PAAF com TSH tendendo abaixo Se nódulo “quente” (hipercaptante): > 99% benigno – dispensa investigação adicional (PAAF)
<b>Quando solicitar calcitonina?</b>	No paciente com nódulo tireoidiano + história familiar de carcinoma medular de tireoide ou NEM tipo 2

**Figura 11.4** - Investigação do nódulo de tireoide



**Fonte:** elaborado pelos autores.

## 11.3 NEOPLASIAS MALIGNAS DE TIREOIDE

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino. Nos Estados Unidos, é o quinto tipo de

câncer mais comum em mulheres, enquanto no Brasil já é a quarta neoplasia maligna mais frequente no sexo feminino. A prevalência tem aumentado nas últimas décadas, mas sem aumento associado da mortalidade, já que esta ocorre predominantemente às custas de formas menos agressivas da doença – carcinoma papilífero < 2 cm. Cerca de 95% dessas neoplasias são carcinomas bem diferenciados, que costumam ter bom prognóstico. As neoplasias malignas de tireoide podem ser classificadas, de acordo com a origem, em:

**1. Células foliculares – carcinomas diferenciados:**

- a) Carcinoma papilífero: 70 a 80%;
- b) Carcinoma folicular: 10 a 20%.

**2. Células parafoliculares – células C:**

- a) Carcinoma medular de tireoide: 1 a 2%.

**3. Origem obscura:**

- a) Carcinoma indiferenciado – anaplásico: 1 a 3%.

**4. Outros tipos celulares:**

- a) Linfoma primário de tireoide: 1%;
- b) Outros tipos: < 1%;
- c) Metástases: < 1%.

Os carcinomas diferenciados (papilífero e folicular) correspondem, juntos, a mais de 90% das neoplasias malignas de tireoide. São tumores de crescimento indolente, derivados das células foliculares, geralmente com bom prognóstico e capazes de secretar tireoglobulina. O carcinoma medular, um pouco mais agressivo que os primeiros, produz calcitonina e outros neuropeptídios e responde por cerca de 2% das malignidades tireoidianas.

O carcinoma anaplásico consiste em uma lesão tumoral de prognóstico sombrio, que responde por 1 a 3% dos cânceres da glândula. Os demais tipos (linfoma, metástases etc.) somam aproximadamente 1% dos cânceres de tireoide.

### 11.3.1 Carcinoma papilífero

O câncer de tireoide mais comum é o carcinoma papilífero, mais comum em mulheres de 20 a 40 anos, que geralmente se apresenta como um nódulo tireoidiano e costuma ter bom prognóstico.

É o tipo mais comum – de 70 a 80% dos casos nos Estados Unidos, e a grande maioria dos casos no Brasil –, mais frequente no sexo feminino (3:1), entre a terceira e a quarta décadas de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade. Apresenta-se, habitualmente, como um nódulo tireoidiano, muitas vezes não percebido pelo próprio paciente, apesar da consistência firme ou cística.

Em 10 a 20% dos casos, há invasão extratireoidiana ao diagnóstico, provocando dor cervical, disfonia ou dispneia. A disseminação ocorre por via linfática, e metástases para linfonodos cervicais, especialmente micrometástases, são comuns já na avaliação inicial – até 90%, segundo algumas casuísticas. Boa parte dos tumores papilíferos (de 20 a 30%) apresenta-se com acometimento multifocal – mais de 1 lesão na tireoide, atingindo 1 ou ambos os lobos. Metástases a distância são possíveis em 1 a 10% (para pulmões e ossos) e podem constituir a primeira manifestação da doença em poucos casos.

Seu crescimento geralmente é lento, apresenta baixo grau de progressão e bom prognóstico.

A exposição à radiação ambiental, especialmente durante a primeira infância, é um importante fator de risco. A história de irradiação cervical faz aumentar em 4 vezes o risco de câncer em pacientes com nódulo tireoidiano. Os mecanismos genéticos, por sua vez, têm sido intensamente estudados. As

anormalidades mais descritas são a mutação ativadora do BRAF, detectável em 35 a 50%; a translocação RET/PTC, em até 25 a 30%; a mutação ativadora do proto-oncogene RAS, em 18% dos tumores papilíferos.

São transformações mutuamente excludentes, pois, quando uma delas está presente, nenhuma das outras é observada.

Um subtipo especial são os microcarcinomas, caracterizados por lesões < 1 cm unifocais. Seu significado clínico é incerto, pois são comumente encontrados em autópsias de adultos ou em cirurgias realizadas para patologias benignas de tireoide, e, provavelmente, uma grande parcela desses tumores teria comportamento benigno, sem tendência ao crescimento ou à produção de metástases. Entretanto, não há, atualmente, ferramentas clínicas acuradas o bastante para diferenciar as lesões de comportamento indolente, que são a maioria, de uma minoria com comportamento mais agressivo, razão pela qual hoje não se indica PAAF de nódulos < 1 cm, mas também razão pela qual pesquisas de marcadores moleculares de mau prognóstico avançam.

### **11.3.2 Carcinoma folicular**

É o segundo tipo mais comum de câncer de tireoide em países iodossuficientes (de 10 a 20% nos Estados Unidos e no Brasil), mas sua frequência relativa é maior em regiões com deficiência de iodo. Atinge uma faixa etária mais avançada (> 40 anos) e é mais comum em mulheres (3:1). Sua apresentação mais comum também é um nódulo tireoidiano isolado, geralmente maior do que os nódulos do papilífero.

Diferentemente do papilífero, costuma ser encapsulado e dificilmente produz metástases linfonodais, pois sua

disseminação acontece por via hematogênica. É um pouco mais agressivo que o carcinoma papilífero, possivelmente devido à sua prevalência em indivíduos de mais idade, e produz metástases a distância com maior frequência. Em até 1% dos casos, as lesões tumorais (metástases) podem produzir T3 e T4 em excesso e levar a quadro de tireotoxicose, o que não acontece com o tumor tireoideano.

Uma variante importante é a de células de Hürthle (oxifílicas), composta por células com grande número de mitocôndrias; acontece em pacientes mais velhos (a média da idade é de 55 anos) e determina metástase a distância com maior frequência (40%), com pior prognóstico, relacionado a menor eficácia do tratamento com radioiodo.

Tumores foliculares, benignos ou malignos, apresentam mutações ativadoras do RAS em 30 a 50% dos casos. Uma mutação mais específica é a translocação PAX-8/PPAR-gama, detectável em cerca de 30 a 40% dessas lesões.

### **11.3.3 Carcinoma medular**

O Carcinoma Medular de Tireoide (CMT), que corresponde de 1 a 3% das neoplasias malignas de tireoide, é originado das células parafoliculares (células claras ou células C), secretoras de calcitonina.

Pode acontecer nas formas esporádica (75 a 80%) ou familiar (20 a 25%). No caso das formas familiares, o CMT costuma fazer parte de algumas síndromes, com padrão de herança autossômica dominante e alta penetrância (Quadro 11.6). A doença familiar mais comum associada é a NEM tipo 2A (de 60 a 90%), seguida do CMT familiar isolado (de 10 a 15%), e a

forma mais precoce e agressiva é a associada à NEM tipo 2B (de 2 a 5%).

**Quadro 11.6** - Síndromes associadas ao carcinoma medular de tireoide

Síndromes	Manifestações clínicas
NEM-2A	CMT (100%), feocromocitoma (40 a 50%) e hiperparatireoidismo (10 a 25%)
NEM-2B	CMT (100%), feocromocitoma (50%), ganglioneuromas mucosos e hábito marfanoide
CMT familiar isolado	CMT
Outras formas de CMT familiar	CMT + outras patologias

O carcinoma medular pode apresentar-se na forma de nódulo tireoidiano único (mais de 50%), endurecido, nos 2 terços superiores de tireoide – em que estão as células C. Em mais da metade dos pacientes, já se detectam metástases para linfonodos cervicais no início da doença, e metástases a distância podem ser observadas em cerca de 20% – fígado, pulmão, ossos. Caracteriza-se por aumento dos níveis séricos de calcitonina, valores > 100 pg/mL são altamente sugestivos do diagnóstico.

Nas síndromes familiares, o tumor pode ser bilateral e é precedido durante anos por hiperplasia difusa de células C. Outros sintomas, como diarreia, *flushing* facial ou sintomas de excesso de glicocorticoides, podem ser provocados, em 1 terço, pela hipersecreção tumoral de calcitonina e de outros neuropeptídios – por exemplo, a serotonina, peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e ACTH.

A doença esporádica surge, tipicamente, na quinta ou na sexta décadas, com discreto predomínio em mulheres. Casos familiares têm início em indivíduos mais jovens: na terceira década de vida para o CMT familiar isolado, na segunda década na NEM-2A e antes dos 10 anos na NEM-2B.

Em todos os casos, são recomendáveis rastreamentos para outras endocrinopatias (feocromocitoma, hiperparatireoidismo) e investigação dos familiares de primeiro grau, pela possibilidade de NEM ou outras síndromes de CMT familiar. A triagem pode ser feita com dosagem de calcitonina (menos sensível) ou testes genéticos, método de escolha para o rastreamento dos familiares.

A base genética envolve mutações pontuais do proto-oncogene RET no cromossomo 10q11.2, detectáveis em praticamente todos os afetados pelas formas familiares e por cerca de 50% dos afetados pelas formas esporádicas, o que torna esse *locus* uma opção atraente para o rastreamento genético da doença.

O achado de mutação germinativa do RET, em parente de paciente acometido por CMT ou por NEM-2, deve motivar tireoidectomia total precoce, com o objetivo de prevenir CMT.

### **11.3.4 Carcinoma anaplásico – indiferenciado**

Corresponde de 1 a 3% das neoplasias malignas de tireoide. É um dos mais agressivos em humanos e acomete, geralmente, indivíduos com mais de 60 anos, a maioria do sexo feminino (3:1). É mais comum em regiões deficientes de iodo. Frequentemente há uma massa tireoidiana volumosa, de crescimento rápido, com sintomas compressivos locais importantes, como dor, tosse, hemoptise, disfagia, dispneia e

disfonia. Metástases linfáticas cervicais estão presentes na maioria das vezes, e metástases a distância (pulmões, pleura, ossos, cérebro) podem ser encontradas em 50%. O prognóstico é sombrio: 90% dos pacientes morrem em menos de 6 meses, com mediana de sobrevida de 4 meses. A principal causa de morte é a asfixia, pela invasão das vias aéreas. Um marcador é a perda do gene supressor tumoral p53.

### 11.3.5 Outros tipos

O linfoma primário de tireoide é uma doença rara (< 1% das neoplasias tireoidianas), que acomete sobretudo idosos. Associa-se, em muitos casos, à tireoidite de Hashimoto – risco 70 vezes maior nos portadores da doença. Apresenta-se como crescimento difuso e súbito em um bócio crônico preexistente, com ou sem hipotireoidismo. Comumente, é do tipo não Hodgkin ou MALT. A tireoide também pode ser acometida, raramente, por metástases de tumores primários da mama, pulmão, pele (melanoma) ou outros.

**Quadro 11.7** - Resumo das características das principais neoplasias malignas de tireoide

Tipo	Acometimento	Genética	Comportamento
Papilífero – mais comum	Mulheres, terceira a quarta década	BRAF, RET-PTC, RAS	Crescimento lento e bom prognóstico
Folicular	Mulheres, > 40 anos, regiões deficientes de iodo	PAX-8/PPAR-gama, RAS	Crescimento lento e bom prognóstico
Medular	Esporádico (75%): ambos os sexos, quinta a sexta década; familiar (25%): ambos os sexos, antes dos 20 anos	RET	Mais agressivo do que os anteriores
Anaplásico	Idosos, ambos os sexos, regiões deficientes de iodo	p53	Extremamente agressivo, com sobrevida de 6 meses
Linfoma	Mulheres idosas com tireoidite de Hashimoto	Desconhecida	Prognóstico reservado

## 11.4 ESTADIAMENTO

Um dado fundamental para definir a melhor forma de tratamento e acompanhamento do paciente com CDT é o estadiamento tumoral pós-operatório.

Há várias formas de classificação em grupos de baixo e alto risco, mas o sistema mais utilizado é o TNM, aplicável a qualquer tipo de câncer de tireoide. A mortalidade em 20 anos é de cerca de 1% para pacientes nos estádios I e II, e de 30 a 40% para os estádios III e IV. (Quadros 11.8 e 11.9).

**Quadro 11.8** - Características do carcinoma diferenciado de tireoide avaliadas no TNM

<b>Tamanho do tumor</b>	
T1	≤ 2 cm
T1a	≤ 1 cm, sem invasão extratireoidiana
T1b	1 a 2 cm na maior dimensão, sem invasão extratireoidiana
T2	2 a 4 cm na maior dimensão, sem invasão extratireoidiana
T3	> 4 cm limitado à tireoide ou com invasão extratireoidiana mínima, de qualquer tamanho
T4	Extracapsular
T4a	Invasão de subcutâneo, traqueia, laringe, esôfago ou nervo laríngeo recorrente, de qualquer tamanho
T4b	Invasão de fáscia pré-vertebral, carótida ou vasos mediastinais, de qualquer tamanho
Tx	Tamanho desconhecido, sem invasão extracapsular

## Nódulos linfáticos

N0	Sem adenopatia
N1	Com adenopatia
N1a	Gânglios centrais – compartimento VI
N1b	Gânglios laterais ou mediastino superior
Nx	Linfonodos não avaliados

## Metástases a distância

M0	Sem metástases
M1	Com metástases a distância
Mx	Metástases não avaliadas

**Quadro 11.9** - Estadiamento do carcinoma diferenciado de tireoide, conforme o índice TNM

Estádios	Idade < 45 anos	Idade ≥ 45 anos
I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1N0M0
II	M1	T2N0M0
III	--	T3N0M0 ou qualquer T, N1M0
IV	--	M1

São considerados de baixo risco de recorrência local de acordo com a ATA: tumor completamente ressecado, sem invasão de

estruturas loco-regionais, sem variante de maior agressividade (células altas, colunas), No clínico e na patologia não mais do que 5 linfonodos com < 0,2 cm no maior diâmetro acometido e sem metástase a distância. Há outras situações específicas que também classificam o câncer como de baixo risco.

## 11.5 TRATAMENTO

O tratamento para o câncer de tireoide varia com o tipo histológico do tumor. No CDT (cerca de 95% dos casos), está indicada a remoção cirúrgica. Nos casos de alto risco de recorrência local, e de acordo com a ATA (2015), indica-se a radioiodoterapia, que é controversa nos casos de moderado risco e não é feita nos casos de baixo risco; o quadro 11.10 mostra as recomendações do Consenso Brasileiro, que é um pouco mais antigo (2013). O tratamento cirúrgico também é a melhor opção para o carcinoma medular, enquanto o linfoma primário de tireoide deve ser tratado com quimioterapia e/ou radioterapia. No carcinoma anaplásico, o tratamento é, em geral, apenas paliativo.

### 11.5.1 Cirurgia

O tratamento de escolha do CDT, papilífero ou folicular, é cirúrgico. Quando o câncer é diagnosticado pela PAAF (na maioria dos casos), pode-se proceder hemitireoidectomia (lobectomia) ou tireoidectomia total, a depender do tamanho do tumor (lobectomia para os menores) e da avaliação ultrassonográfica de linfonodos acometidos – tireoidectomia total quando existe suspeita de N1 clínico. Há pouco tempo o tratamento era apenas com tireoidectomia total, mas as recomendações mudaram uma vez que os carcinomas

diferenciados tendem a ter bom prognóstico e a tireoidectomia total gera o risco de hipoparatiroidismo (lesão inadvertida das 4 glândulas paratireoides) e consequentemente hipocalcemia. O hipoparatiroidismo acontece transitoriamente em aproximadamente 20% dos pós-operatórios de tireoidectomia total e acontece de forma definitiva em até 5% dos casos. A lobectomia tem as desvantagens de impossibilitar o seguimento com tireoglobulina (que será produzida pelo tecido tireoidiano remanescente) e de radioiodoterapia, uma vez que iodo será principalmente captado pelo tecido remanescente ao invés do eventual resquício cancerígeno.

Gânglios linfáticos das cadeias central e jugular devem ser cuidadosamente inspecionados durante o ato cirúrgico. Se há aspecto macroscópico sugestivo de acometimento metastático (ou sugestão de acometimento à USG pré-operatória), o cirurgião deve proceder à retirada em bloco (esvaziamento) da cadeia linfonodal acometida. A cadeia mais comumente acometida é a cervical central (compartimento VI). O Consenso Brasileiro também sugere considerar a dissecação profilática dos linfonodos do compartimento central nos pacientes com tumores > 4 cm ou com invasão extratireoidiana evidente, mesmo que não haja linfonodos alterados à inspeção do cirurgião.

Complicações da tireoidectomia total incluem hipotireoidismo em 100% dos casos e a já comentada hipocalcemia aguda por hipoparatiroidismo pós-cirúrgico devido a dano mecânico ou isquêmico às paratireoides, mas, que, na maioria das vezes, é transitória. As manifestações clínicas mais comuns desses casos são relacionadas à irritabilidade neuromuscular, como espasmos e convulsões. Se o paciente apresentar sinais de Trousseau e Chvostek

positivos, deverá ser tratado imediatamente com gluconato de cálcio intravenoso, uma vez que se trata de emergência médica na qual pode haver evolução para tetania generalizada, laringoespasma ou convulsões na ausência do tratamento adequado.

Alterações na condução elétrica cardíaca também ocorrem com frequência – eletrocardiograma com aumento do intervalo QT à custa do segmento ST. Pode haver, também, edema de papila em casos mais graves não tratados. Outra complicação pode consistir nas disfunções vocais por lesão do nervo laríngeo recorrente, que ocorrem em menos de 1% dos casos, quando a cirurgia é realizada por cirurgiões experientes.

No carcinoma medular, a tireoidectomia é sempre total, e a linfadenectomia do compartimento central (VI) e das cadeias cervicais bilaterais (II, III e IV) deve ser realizada de rotina. Como podem ser portadores de NEM, os pacientes só devem ser submetidos à tireoidectomia após a exclusão de outras endocrinopatias, principalmente feocromocitoma, uma vez que o procedimento cirúrgico pode acarretar crises hipertensivas de difícil controle em pacientes com feocromocitoma não tratado. Recomenda-se a dosagem pré-operatória de cálcio e metanefrinas/catecolaminas urinárias e/ou análise do gene RET.

**Figura 11.5** - Transoperatório de tireoidectomia total



## 11.5.2 Radioiodo

Nos carcinomas diferenciados de tireoide, a ablação do tecido tireoidiano remanescente após a cirurgia, usando radioiodoterapia ( $^{131}\text{I}$ ), pode ser benéfica, especialmente em tumores de maior risco de recidiva. Doses de 30 a 100 mCi são capazes de destruir focos residuais microscópicos do tumor em 80% das vezes, além de melhorar a especificidade da cintilografia e da dosagem de tireoglobulina para a detecção de doença metastática ou recorrente, por meio da eliminação de restos tireoidianos normais.

A terapia rotineira com  $^{131}\text{I}$  reduz a mortalidade em longo prazo dos tumores > 2 cm, mas não parece afetar o prognóstico de pacientes com tumores < 2 cm restritos à tireoide.

A última atualização do Consenso Brasileiro de Câncer de Tireoide, de 2013, recomenda que a terapia ablativa pós-

operatória com  $^{131}\text{I}$  seja indicada seletivamente para aqueles com risco mais alto de doença persistente ou recidivante, conforme apresentado no Quadro 11.10.

**Quadro 11.10** - Indicações de ablação com radioiodo no pós-operatório de carcinoma diferenciado de tireoide

Risco de persistência/recidiva	Características	Indicar ablação de restos com $^{131}\text{I}$ ?
Intermediário ou alto	Ressecção tumoral incompleta ou metástases aparentes após a tireoidectomia, mas não são candidatos a nova intervenção cirúrgica Ressecção tumoral aparentemente completa, mas com: tumor > 4 cm; ou acometimento de 3 linfonodos ou mais, ou invasão; subtipo histológico agressivo; invasão vascular; captação ectópica de iodo radioativo na cintilografia de corpo inteiro, indicando metástases	Todos
Baixo	Ressecção tumoral aparentemente completa, mas com: tumor < 4 cm sem invasão extratireoidiana, ou < 2 cm com invasão extratireoidiana mínima; sem acometimento linfonodal, ou com acometimento de até 3 linfonodos sem invasão; sem metástases a distância; captação de iodo radioativo ausente ou apenas em leito cervical à cintilografia de corpo inteiro pós-operatória	Desnecessária se tireoglobulina estimulada $\leq 1$ ng/mL e USG sem anormalidades alguns meses após a tireoidectomia (nas demais situações, considerar caso a caso)
Muito baixo	Pacientes de muito baixo risco para doença persistente ou recorrente: < 1 a 2 cm, unifocal, sem acometimento linfonodal, sem invasão ou metástases, com ressecção completa	Desnecessária

A terapêutica com iodo radioativo não é isenta de riscos, podendo associar-se a alterações da função gonadal

(transitórias), falência ovariana prematura, adiantamento da menopausa, sialadenite, xerostomia, xerofthalmia e conjuntivite e, possivelmente, indução de um novo câncer com o uso de altas doses de  $^{131}\text{I}$ . O uso de  $^{131}\text{I}$  é formalmente contraindicado na gestação ou na lactação, sendo recomendados dosagem prévia de beta-HCG e uso de contraceptivos eficazes por, pelo menos, 6 a 12 meses em mulheres férteis submetidas a essa terapia.

O paciente deve estar em hipotireoidismo (TSH > 25 a 30 mUI/L) para ocorrer captação adequada do  $^{131}\text{I}$ , o que pode ser obtido mantendo o indivíduo sem reposição de levotiroxina por 3 a 6 semanas no pós-operatório (hipotireoidismo endógeno), ou com injeções de TSH recombinante humano no paciente em uso de levotiroxina, que é preferível em pacientes com doenças graves que podem ser agravadas pelo hipotireoidismo: insuficiência renal, aterosclerose, depressão, insuficiência cardíaca congestiva etc. Em pacientes com alto risco de doença persistente ou recidivante e em crianças e adolescentes, o hipotireoidismo endógeno é o preparo de escolha para a terapia ablativa com  $^{131}\text{I}$ . Dieta pobre em iodo (< 50  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) por 7 a 14 dias também é indicada para melhorar a eficácia da terapia ablativa. Após os primeiros dias de radioterapia, o paciente deve ser aconselhado a evitar contato com gestantes e crianças pequenas, devido à irradiação que emitem. Mulheres devem evitar a gravidez por 6 meses. Toda dose terapêutica de  $^{131}\text{I}$  deve ser seguida de uma imagem cintilográfica de corpo inteiro, de 5 a 7 dias após a sua administração, com objetivo de checar o efeito terapêutico.

### **11.5.3 Terapia com levotiroxina**

Após cirurgia e ablação com  $^{131}\text{I}$  quando indicada, os pacientes com tumores diferenciados de células foliculares devem iniciar imediatamente o uso de levotiroxina ( $\text{LT}_4$ ) em doses variáveis, para manter o TSH em um alvo que depende do risco de recorrência local da doença. Em doenças mais agressivas, objetiva-se TSH com níveis abaixo do normal, visto que este pode ser um estímulo ao crescimento de tecido neoplásico residual. A supressão do TSH proporciona redução de 25% nas recorrências e de 50% na mortalidade. O alvo de TSH, segundo a ATA, é de 0,5 a 2,0 mU/L nos casos de baixo risco; 0,1 a 0,5 nos casos de risco intermediário; e 7lt; 0,1 mU/L nos casos de alto risco, quando a supressão pode ter importante papel.

A dose média de  $\text{LT}_4$  para esse fim é de 1,6 a 2,8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ . A reposição deve ser iniciada já no pós-operatório imediato em pacientes de muito baixo risco que não serão submetidos à ablação com  $^{131}\text{I}$ , e 3 a 5 dias após a dose de iodo radioativo em todos os demais. Se a terapia ablativa for realizada sob o estímulo do rhTSH, entretanto, a  $\text{LT}_4$  já poderá ser iniciada no pós-operatório imediato, sem a necessidade de suspender a medicação para receber o  $^{131}\text{I}$ .

O TSH deve ser mantido supresso, se possível, com  $\text{T}_4$  livre e  $\text{T}_3$  normais, até que seja documentada a ausência de doença residual, ou por pelo menos 3 a 5 anos em pacientes de baixo risco, e por toda a vida naqueles de alto risco ou com doença residual.

#### **11.5.4 Outras modalidades**

A radioterapia cervical externa pode ser útil para reduzir a recorrência em pacientes com mais de 45 anos e tumores papilíferos invasivos, ou nos carcinomas medulares com alto

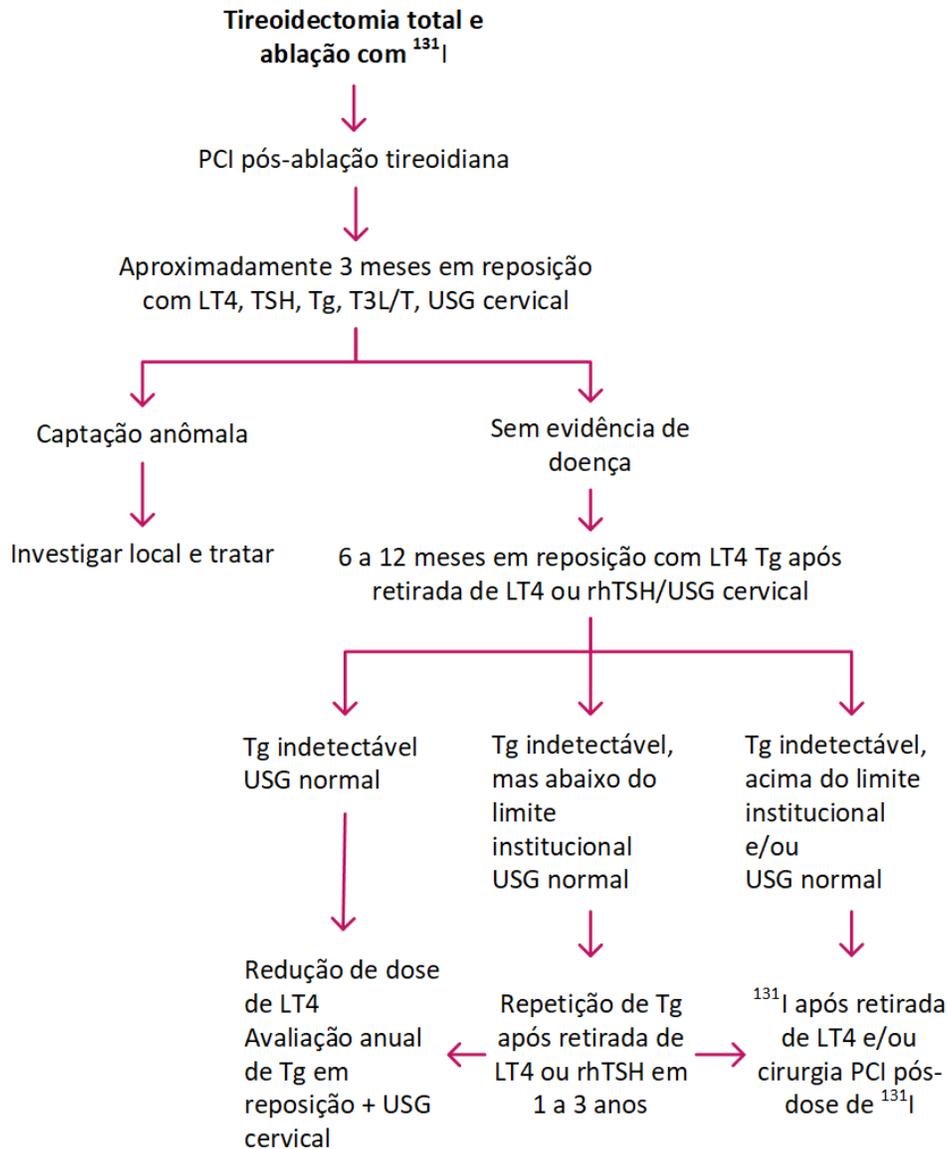
risco de recorrência local, ou para tratamento de metástases sintomáticas nos ossos ou no sistema nervoso central. A quimioterapia não costuma apresentar benefícios significativos no carcinoma diferenciado.

Em pacientes com carcinoma medular da tireoide avançado e sintomático, ou com doença metastática progressiva apesar do tratamento habitual, uma opção é o uso de inibidores da tirosinoquinase, como o vandetanibe ou o cabozantinibe, que podem levar a controle da doença em uma parcela dos pacientes e aumentar discretamente a sobrevida.

O tratamento do carcinoma anaplásico é geralmente paliativo, por meio da redução cirúrgica do tumor para descompressão das vias aéreas (ou traqueostomia), com quimioterapia e radioterapia adjuvantes. O linfoma primário de tireoide é tratado com quimioterapia e/ou radioterapia adjuvante, com prognóstico reservado.

A Figura 11.6 sumariza o manejo terapêutico inicial dos pacientes com CDT.

**Figura 11.6** - Tratamento inicial do carcinoma diferenciado de tireoide de alto risco e casos selecionados de risco intermediário



**Legenda:** Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI).

**Fonte:** elaborado pelos autores.

## 11.6 ACOMPANHAMENTO

Recorrências tumorais, quando acontecem, são detectadas comumente nos primeiros 10 anos de seguimento, mas podem surgir mais tardiamente (em até 25% dos casos), já

que o CDT tem comportamento em geral indolente. Portanto, o paciente deve ser acompanhado durante toda a vida para a detecção precoce de doença persistente ou recorrente.

## 11.6.1 Tumores de células foliculares

No seguimento após o tratamento inicial, as principais ferramentas diagnósticas são a USG cervical de alta resolução e a dosagem sérica de tireoglobulina (Tg).

### 11.6.1.1 Tireoglobulina

Trata-se do principal marcador tumoral no seguimento de tumores diferenciados de células foliculares (carcinoma papilífero e folicular), uma vez que é a proteína mais abundante na tireoide.

A Tg, geralmente, atinge valor mínimo dentro de 3 meses após a tireoidectomia total; sua dosagem pode ser realizada com o paciente em uso de terapia supressiva com LT<sub>4</sub>, enquanto o TSH está supresso (Tg[T<sub>4</sub>]), ou, então, na vigência de níveis elevados de TSH (Tg estimulada). A dosagem de Tg estimulada apresenta maior sensibilidade (menos falsos negativos) do que a de Tg[T<sub>4</sub>].

Uma recomendação importante é que toda vez que é solicitada dosagem de Tg sérica, também seja realizada a dosagem de anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg), os quais estão presentes em cerca de 20 a 25% dos pacientes com CDT. Altos títulos de anti-Tg pré-operatório interferem na avaliação dos níveis séricos de Tg, inutilizando a Tg como marcador tumoral pós-operatório. Pacientes com anti-Tg elevado devem ser seguidos preferencialmente com exames de imagem. Por outro lado, quando os títulos de anti-Tg

começam a ficar positivos apenas após tireoidectomia, há de se suspeitar de recorrência tumoral. A tireoglobulina perde seu papel nos casos de hemitireoidectomia, uma vez que o tecido sadio remanescente produz Tg.

#### 11.6.1.2 Ultrassonografia

Trata-se do melhor método para detectar doença residual/recidivante em leito tireoidiano ou linfonodos cervicais. A associação de USG e Tg estimulada, em pacientes com carcinoma diferenciado de baixo risco, tem sensibilidade próxima a 100% para a detecção de carcinoma papilífero persistente ou recidiva, que geralmente ocorre nos linfonodos cervicais. Se encontrados linfonodos cervicais suspeitos com mais de 0,8 cm no menor diâmetro, devem-se realizar PAAF e dosagem de Tg no lavado da punção para confirmação de metástase.

Quando um ou outro exame indicam doença persistente, a localização topográfica deve ser feita para o tratamento apropriado, que pode ser cirúrgico, no caso de acometimento linfonodal cervical ou de leito tireoidiano, ou com nova administração de  $^{131}\text{I}$  em altas doses para metástases pulmonares ou na contra-indicação cirúrgica.

#### 11.6.1.3 Pesquisa de corpo inteiro

Os pacientes com carcinoma papilífero ou folicular de alto risco, ou aqueles de baixo risco com anti-Tg que se torna positiva após tireoidectomia total ou tireoglobulina em ascensão, devem realizar, também, uma cintilografia de corpo inteiro, ou Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) com dose baixa de  $^{131}\text{I}$  (2 a 5 mCi) aos 6 a 12 meses de pós-operatório, sem  $\text{LT}_4$ . A PCI diagnóstica de rotina não está indicada nos

pacientes de baixo risco porque, nesses casos, a combinação de USG cervical + Tg já detecta praticamente todas as recidivas ou persistências tumorais. Entretanto, em pacientes de alto risco o uso de PCI associada à USG e à Tg estimulada faz aumentar a sensibilidade para a detecção de doença maligna residual.

## 11.6.2 Carcinoma medular

O seguimento deve ser feito com dosagens periódicas de calcitonina e antígeno carcinoembrionário (CEA), menos específico, que habitualmente atingem níveis normais em 2 a 3 meses após a cirurgia, nos pacientes que evoluem com cura. O uso de testes de estímulo para a calcitonina, com cálcio ou pentagastrina, proporciona maior sensibilidade na detecção de doença residual. O uso associado de exames de imagem aumenta a sensibilidade para detecção de focos residuais: USG cervical, tomografia torácica e/ou ressonância magnética de fígado. A Tg não tem utilidade no CMT, pois não é secretada pelas células parafoliculares.

Mais da metade dos pacientes com CMT, entretanto, apresenta recorrência dentro de 10 anos. Deve-se tentar a ressecção de todas as massas tumorais acessíveis à cirurgia. A dissecação cuidadosa de gânglios cervicais permite a cura bioquímica em 20 a 40%. Radioterapia externa é outra opção, mas não modifica a sobrevida. O  $^{131}\text{I}$  não é captado pelas células desse carcinoma, portanto não tem indicação; também não há papel para doses suprafisiológicas de  $\text{LT}_4$ , que deve ser usada apenas na dose de reposição usual para correção do hipotireoidismo.

É importante salientar que a calcitonina é marcador de carcinoma medular da tireoide antes e depois da

tireoidectomia, uma vez que frequentemente as células C (parafoliculares) neoplásicas a produzem em excesso. Para carcinomas diferenciados, a tireoglobulina passa a ser marcador tumoral apenas após a tireoidectomia total, quando não se espera mais haver células tireoidianas. Antes da cirurgia, a dosagem de tireoglobulina não tem valor.

## 11.7 PROGNÓSTICO

A sobrevida com tumores diferenciados de células foliculares é de mais de 90% em 10 anos (um pouco melhor no papilífero); 80% obtêm a cura com o tratamento.

Recorrências locais ocorrem em 5 a 20%, e metástases a distância, em 10 a 15% (mais comuns no folicular). Os principais fatores preditores de doença recorrente são: idade ao diagnóstico maior que 45 anos, extensão do tumor (invasão local, lesão > 4 cm), presença de metástases a distância, sexo masculino e variantes histológicas de alto risco.

Usando o estadiamento do CDT pelo TNM, a grande maioria (80 a 85%) é classificada como de baixo risco. A presença de metástases linfáticas cervicais não parece afetar a sobrevida de pacientes jovens (menos de 45 anos) com carcinoma papilífero.

No carcinoma medular, a sobrevida em 10 anos é de 75% para menores de 40 anos e de 50% para aqueles com mais de 40 anos. Fatores de mau prognóstico são idade avançada, sexo masculino, extensão do tumor (metástases locais ou a distância) e ressecção incompleta da lesão. Pacientes com doença hereditária (NEM-2A e CMT familiar) parecem ter melhor evolução que os casos esporádicos (principalmente os detectados por rastreamento familiar), exceto a NEM-2B, que

provoca tumores mais agressivos e precoces (muitas vezes, antes do primeiro ano de vida), com alta mortalidade.

A mortalidade específica associada ao tumor anaplásico é de quase 100%, com sobrevida média de 3 a 7 meses após o diagnóstico.

## **Nódulo de tireoide de 0,7 cm deve ser puncionado?**

Em geral, não. Nódulos subcentimétricos, independentemente das demais características, em geral não devem ser puncionados e devem ser seguidos com USG a cada 6 meses ou 1 ano. É importante dosar TSH para checar a funcionalidade do nódulo. Caso o TSH esteja baixo, cintilografia da tireoide determinará se o nódulo é funcionante (quente/captante).

# DOENÇAS DA HIPÓFISE

Leandro Arthur Diehl

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

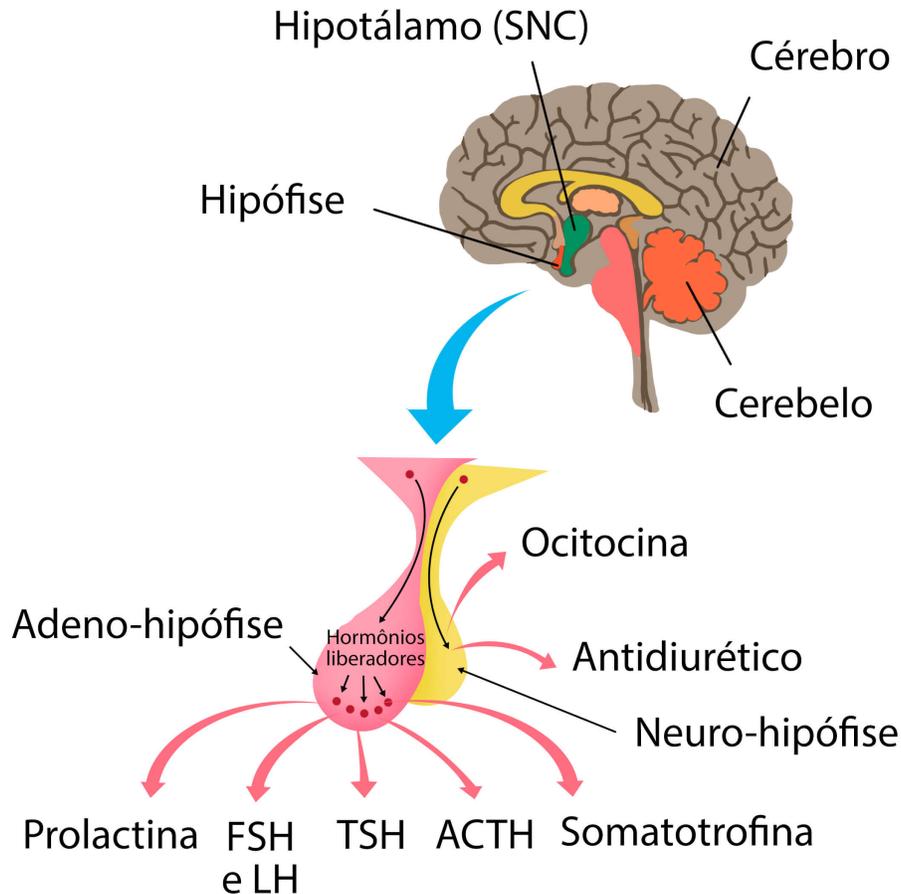
Thiago Bosco Mendes

12

Qual é a doença **hipofisária** mais comum?  
Como **investigá-la**?

## 12.1 INTRODUÇÃO

**Figura 12.1** - Funções do hipotálamo



**Legenda:** Sistema Nervoso Central (SNC).

**Fonte:** Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

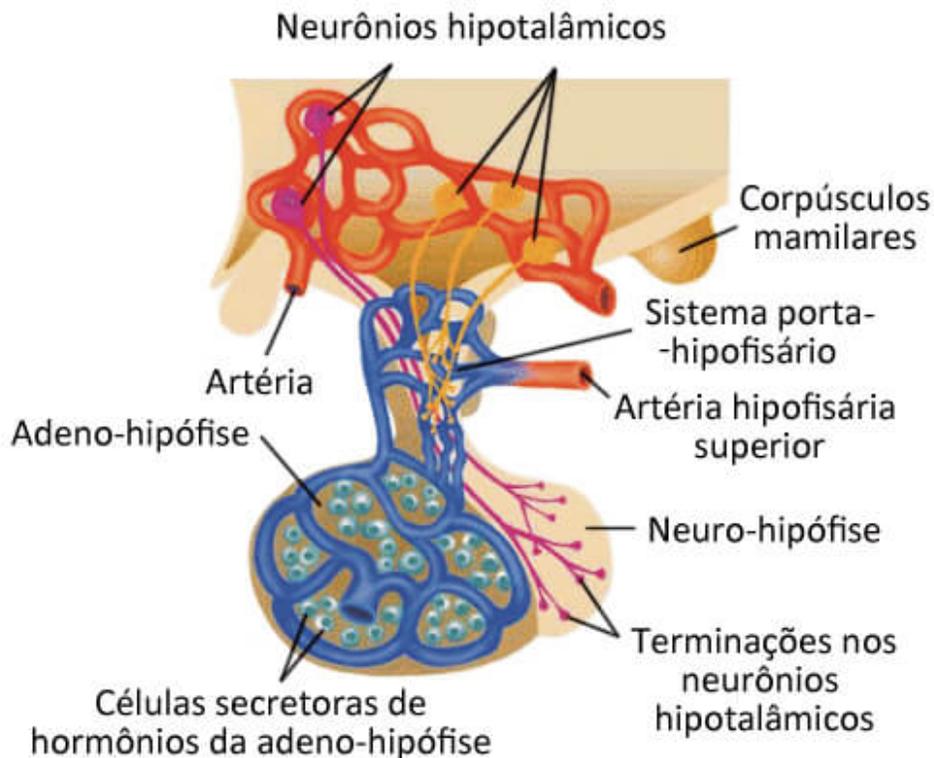
A hipófise localiza-se na base do crânio, em uma reentrância óssea chamada sela túrcica ou turca, e tem a importante função de coordenar o funcionamento das demais glândulas endócrinas por meio da secreção de hormônios específicos. Pesa, aproximadamente, 0,5 a 1 g no adulto e pode ser dividida em 2 partes:

**1. Hipófise anterior – ou adeno-hipófise:** possui células endócrinas especializadas para a síntese e a secreção hormonal e corresponde a 80% do volume da hipófise. A regulação da secreção de hormônios é feita pelo hipotálamo –

que secreta, predominantemente, substâncias estimuladoras da hipófise, exceto a dopamina, de ação inibitória sobre a secreção de prolactina –, e pelo feedback negativo exercido pelos hormônios das glândulas periféricas – glândulas-alvo dos hormônios hipofisários;

**2. Hipófise posterior – ou neuro-hipófise:** é composta pelos axônios de neurônios, cujos corpos celulares estão no hipotálamo. Assim, os hormônios neuro-hipofisários (ADH e ocitocina) são sintetizados no hipotálamo (núcleos paraventriculares e supraópticos), levados à hipófise posterior por intermédio da haste hipofisária e apenas secretados pela neuro-hipófise.

**Figura 12.2** - Anatomia da hipófise



**Fonte:** Ilustração Claudio Van Erven Ripinskas.

### **12.1.1 Hormônio do crescimento – somatotrofinas**

É estimulado pelo GHRH hipotalâmico e inibido pela somatostatina e pelo IGF-1. Secretado por células chamadas somatotrofos (50% das células da adeno-hipófise), estimula o crescimento linear, regula o metabolismo intermediário e induz à produção de IGF-1 (fator de crescimento insulina-like 1) no fígado.

### **12.1.2 Gonadotrofinas – LH e FSH**

O hormônio luteinizante (LH) e o folículo-estimulante (FSH) – secretados pelos gonadotrofos (10% das células da adeno-hipófise) – são estimulados pelo GnRH secretado pelo hipotálamo e inibidos por estrogênio, testosterona e inibina. Estimulam a secreção hormonal nas gônadas (ovário e testículo), a ovulação e a espermatogênese.

### **12.1.3 Prolactina**

Secretada pelos lactotrofos (15% das células da adeno-hipófise), é estimulada pelo estrogênio e pelo TRH. Seu principal regulador é a dopamina hipotalâmica, que inibe a secreção de prolactina – ao contrário de todos os outros hormônios hipofisários, que têm tônus predominantemente estimulatório.

Induz ao crescimento mamário e à secreção de leite durante a gravidez e a lactação.

### **12.1.4 Tireotrofina**

Secretada pelos tireotrofos (5%), a tireotrofina (TSH) é estimulada pelo TRH (hipotalâmico) e inibida pela somatostatina e pelo T<sub>3</sub> intracelular (hormônio tireoidiano ativo). Estimula o funcionamento e o crescimento da tireoide.

### **12.1.5 Hormônio adrenocorticotrófico**

Secretado pelos corticotrofos (15%), o hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) é estimulado pelo CRH produzido no hipotálamo e inibido pelos glicocorticoides. Estimula a síntese de glicocorticoides e androgênios pelas adrenais.

### **12.1.6 Hormônios da neuro-hipófise**

O hormônio antidiurético (ADH, ou vasopressina) regula a osmolaridade plasmática por meio do controle da sede e da diurese. A ocitocina, outro hormônio secretado na hipófise posterior, estimula as contrações uterinas durante o parto e tem algum efeito antidiurético semelhante ao do ADH.

## **12.2 HIPOPITUITARISMO**

A deficiência de hormônios hipofisários pode ser isolada (um único hormônio) ou múltipla. A deficiência de todos os hormônios da adeno-hipófise é conhecida como pan-hipopituitarismo. Disfunções na própria hipófise ou no hipotálamo podem levar a hipopituitarismo e ser adquiridas ou congênicas.

### **12.2.1 Etiologia**

As causas mais comuns são as adquiridas. Os tumores da região selar, principalmente os macroadenomas hipofisários, bem como as sequelas do seu tratamento – cirúrgico e/ou radioterápico –, são o principal grupo de etiologias do hipopituitarismo (76% dos casos). A segunda lesão tumoral mais comum a determinar hipopituitarismo é o craniofaringioma (13%), neoplasia localizada na região supresselar que costuma apresentar componente cístico e calcificações e pode atingir grande volume. Uma ampla gama de distúrbios da hipófise ou do hipotálamo também pode determinar hipopituitarismo (Quadro 12.1).

**Quadro 12.1** - Causas de hipopituitarismo

<p><b>Lesões de massa</b></p>	<p>Adenomas hipofisários – efeito compressivo: esporádicos ou associados a Neoplasias Endócrinas Múltiplas tipo 1 (NEMs-1)            Tumores cerebrais: craniofaringioma, meningioma, germinoma, glioma, condrossarcoma etc.            Metástases para a hipófise – mama, rim, pulmão            Granulomas            Cistos da bolsa de Rathke            Histiocitose X</p>
<p><b>Doenças vasculares/isquêmicas</b></p>	<p>Necrose hipofisária pós-parto (Sheehan)            Apoplexia hipofisária            Anemia falciforme            Eclâmpsia e pré-eclâmpsia            Isquemia            Aneurisma cerebral</p>
<p><b>Doenças infiltrativas/infecciosas</b></p>	<p>Hemocromatose            Sarcoidose            Granulomatose de Wegener            Tuberculose            Neurosífilis            Tripanossomíase africana            Encefalite            Micoses</p>

<b>Doenças autoimunes</b>	Hipofisite linfocítica
<b>Agentes externos</b>	Trauma cranioencefálico Cirurgia ou radioterapia cerebral
<b>Causas congênitas</b>	Deficiência de fatores de transcrição envolvidos na embriogênese da hipófise, acarretando deficiências de múltiplos hormônios (PIT-1; PROP-1, HESX-1, LHX-3) Deficiências isoladas (GH, gonadotrofinas, TSH, outras)
<b>Outras</b>	Idiopática

A síndrome de Sheehan é uma causa de hipopituitarismo cada vez menos comum, em razão do melhor cuidado obstétrico. Corresponde, atualmente, a cerca de 0,5% dos casos de hipopituitarismo. Trata-se da necrose hipofisária, parcial ou total, que ocorre quando há hemorragia periparto volumosa, com repercussões hemodinâmicas (choque). Nesse período, a hipófise encontra-se aumentada em volume e função pelas necessidades da própria gestação, o que aumenta a sua suscetibilidade à lesão isquêmica.

Os primeiros sinais clínicos costumam ser agalactia (impossibilidade de amamentar) e falta de retorno dos ciclos menstruais após o parto; manifestações decorrentes do hipotireoidismo, deficiência de GH e insuficiência adrenal costumam surgir mais tardiamente. A hipofisite linfocítica é outra causa de hipopituitarismo que costuma surgir ou piorar no puerpério e tem etiologia autoimune.

A histiocitose X é um distúrbio do sistema reticuloendotelial, caracterizado pela proliferação de macrófagos, com ou sem reação inflamatória associada de eosinófilos, neutrófilos e

células mononucleares envolvendo o tegumento, o osso e as vísceras. Tem etiologia desconhecida e deve ser considerada em jovens com *Diabetes Insipidus* (DI) ou hipopituitarismo de etiologia não tumoral. O espessamento da haste hipofisária é um achado bastante sugestivo de histiocitose X nesses casos.

Causas congênicas de hipopituitarismo são raras (1:8.000 nascidos vivos) e podem cursar com deficiências hormonais múltiplas ou isoladas, a depender do gene mutado.

## 12.2.2 Quadro clínico e diagnóstico

O quadro clínico depende de quais hormônios estão deficientes e do grau de deficiência desses hormônios – se parcial ou completa. Sempre que for diagnosticado tumor hipofisário ou deficiência de um hormônio hipofisário, deve-se pesquisar a presença de deficiência de todas as séries.

### 12.2.2.1 LH/FSH

Sua deficiência causa o chamado hipogonadismo hipogonadotrófico. Quadros adquiridos cursam com perda de pelos corpóreos principalmente na axila e no pube, diminuição da libido, risco aumentado de osteopenia/osteoporose e infertilidade. Homens têm redução do crescimento da barba, disfunção erétil e perda de massa muscular, enquanto mulheres apresentam amenorreia ou oligoespaniomenorreia e sintomas de hipoestrogenismo: adinamia, dispareunia e hipotrofia mamária. Micropênis e criptorquidia podem estar presentes em casos congênicos. Deficiência de LH e FSH na infância ou adolescência cursa com atraso puberal e amenorreia primária.

A causa mais comum da deficiência isolada de LH/FSH é a síndrome de Kallmann, uma doença recessiva ligada ao X, que acomete, principalmente, o sexo masculino (5:1). Hiposmia ou anosmia são característicos, pela hipoplasia do bulbo olfatório; metade dos pacientes também tem agenesia renal unilateral. Laboratorialmente, observam-se testosterona ou estradiol baixos, ou no limite inferior do normal, na presença de LH e FSH baixos – ou normais-baixos, inapropriadamente normais.

#### 12.2.2.2 GH

Sua deficiência causa baixa estatura em crianças; em adultos, as manifestações podem ser menos características: obesidade central, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, redução do débito cardíaco e da tolerância a exercício, astenia, perda de massa muscular, depressão e isolamento social. Essas alterações provavelmente respondem pelo risco aumentado de morte cardiovascular observado nesses pacientes. A deficiência de GH é encontrada em praticamente todos os que têm deficiência de 3 outros hormônios adeno-hipofisários. Pode ser necessário um teste de estímulo para diagnóstico definitivo: hipoglicemia induzida por insulina é padrão-ouro, mas com efeitos adversos potencialmente graves), clonidina (apenas em crianças), arginina intravenosa ou levodopa/carbidopa.

A reposição de GH, que é fundamental nas crianças deficientes, é controversa em adultos com deficiência de GH, uma vez que melhora a composição corpórea (efeito lipolítico), mas ainda não demonstrou benefícios clínicos mais significativos.

#### 12.2.2.3 TSH

O hipotireoidismo secundário, causado pela deficiência de TSH, é uma causa rara de hipotireoidismo. Observam-se T<sub>4</sub> livre baixo e TSH baixo ou inadequadamente normal, mas, eventualmente, o TSH pode estar discretamente elevado – moléculas sem atividade biológica.

#### 12.2.2.4 ACTH

Sua carência leva à insuficiência adrenal secundária. Geralmente as manifestações clínicas são mais leves do que na insuficiência adrenal primária (por patologias adrenais), visto que a secreção de mineralocorticoides, regulada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona, e não pelo ACTH, é preservada na insuficiência adrenal secundária, enquanto na insuficiência adrenal primária ela é perdida, podendo levar a quadros graves de hipotensão e hipercalemia. O diagnóstico é feito com cortisol baixo (basal < 3 µg/dL ou após estímulo com ACTH < 18 µg/dL); o ACTH está baixo ou inadequadamente normal. Não há hiperpigmentação cutâneo-mucosa nem hipercalemia na insuficiência adrenal secundária; o achado dessas alterações sugere hipoadrenalismo primário por doença própria das glândulas adrenais. A hiponatremia ocorre na insuficiência adrenal independentemente da etiologia, uma vez que baixos níveis de cortisol estimulam a secreção de ADH, com consequente reabsorção de água livre pelos rins.

#### 12.2.2.5 Prolactina

Sua deficiência manifesta-se, principalmente, pela incapacidade de amamentar (agalactia) no puerpério. Entretanto, a prolactina pode estar aumentada nos casos de doença hipotalâmica ou compressão da haste hipofisária por

tumores parasselares, devido à perda da inibição tônica pela dopamina produzida no hipotálamo.

#### 12.2.2.6 Ressonância magnética da hipófise

Na avaliação do hipopituitarismo, deve-se realizar o estudo por imagem da região da sela túrcica (hipófise) e hipotálamo. A ressonância magnética é o exame de escolha, pela maior sensibilidade para lesões pequenas ou discretas. Tumores podem ser visualizados como lesões expansivas. A histiocitose X pode produzir espessamento da haste hipofisária. Causas congênitas podem cursar com hipoplasia hipofisária ou síndrome da “sela vazia” – preenchimento da sela túrcica por líquido cerebrospinal.

### 12.2.3 Tratamento

Deve-se tratar a doença de base se possível. A exérese transesfenoidal de adenomas hipofisários que comprimem o tecido hipofisário normal ou a haste hipofisária pode levar à reversão do hipopituitarismo em algumas situações. Entretanto, em grande número de casos, o tratamento consistirá na reposição permanente dos hormônios deficientes.

A reposição de glicocorticoides é feita com acetato de cortisona (15 a 25 mg/d, em 2 a 3 doses), ou hidrocortisona (12 a 15 mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea em 2 ou 3 doses ou 10 a 20 mg/d) ou prednisona (2,5 a 7,5mg/d, em 1 ou 2 doses). Mineralocorticoides são desnecessários no casos de insuficiência adrenal secundária. Deve-se orientar o paciente a aumentar a dose de corticoide durante intercorrências médicas – de 2 a 3 vezes em intercorrências leves, ou

hidrocortisona, 50 mg IV a cada 6 horas, durante problemas graves.

A levotiroxina é a medicação de escolha para reposição no hipotireoidismo. É importante ressaltar que ela só deve ser iniciada depois que uma possível insuficiência adrenal tiver sido excluída ou tratada, pelo risco de piora da insuficiência adrenal no início da reposição de T<sub>4</sub>. A monitorização deve ser feita pelos níveis de T<sub>4</sub> livre, não pelo TSH. A dose média é um pouco menor do que no hipotireoidismo primário: de 75 a 150 µg/d e o alvo terapêutico é o T<sub>4</sub> livre e não o TSH.

Os hormônios sexuais também podem ser repostos após a confirmação diagnóstica e a definição da etiologia do hipogonadismo. Em homens, está indicada testosterona (enantato ou cipionato), 200 a 300 mg IM, a cada 2 a 4 semanas, undecilato de testosterona a cada 3 meses ou, como alternativa, testosterona transdérmica – adesivos ou gel. A espermatogênese pode ser estimulada com injeções de gonadotrofina coriônica humana. Em mulheres, podem-se usar estrogênios equinos conjugados, 0,3 a 1,25 mg/d, etinilestradiol, 20 a 50 µg/d, ou estradiol 0,5 a 2 mg/d, associados ou não a progestogênios, dependendo da presença de útero – progesterona natural micronizada, 100 a 200 mg/d, ou acetato de medroxiprogesterona, 2,5 a 10 mg/d. Os progestogênios diminuem o risco de hiperplasia e carcinoma endometrial em mulheres com útero intacto, mas aumentam o risco de câncer de mama e eventos tromboembólicos, por isso estão contraindicados a mulheres com carcinoma de mama, história de tromboembolismo, hepatopatia ou gestação. Em mulheres com trombose venosa ou hipertrigliceridemia, deve-se usar estrogênio por via não oral – transdérmico ou intramuscular. Outras opções são os moduladores seletivos dos receptores estrogênicos (SERMs –

raloxifeno, tamoxifeno), a tibolona e os fitoestrogênios. A ovulação pode ser estimulada com citrato de clomifeno ou similares.

A deficiência de hormônio do crescimento (GH) é tratada com injeções subcutâneas diárias noturnas de GH humano recombinante. A dose é de 0,1 UI/kg/d em crianças e de 0,3 a 2 UI/d em adultos. A reposição de GH está indicada em crianças para prevenir a perda significativa de estatura associada à deficiência desse hormônio, mas é controversa em adultos sintomáticos, em que pode melhorar a energia e o psiquismo, reduzir a gordura visceral e reverter alterações metabólicas – resistência a insulina, dislipidemia. Entretanto, podem existir efeitos adversos, como edema, artralgia, pseudotumor cerebral, ginecomastia, síndrome do túnel do carpo, hipertensão e retinopatia proliferativa, principalmente nos mais idosos. Por isso, deve-se usar a menor dose efetiva, objetivando um nível de IGF-1 dentro da média normal para o sexo e a faixa etária.

Ao iniciar a reposição dos hormônios hipofisários em pacientes com pan-hipopituitarismo, deve-se começar a reposição de glicocorticoides primeiro, antes das demais reposições – o segundo deve ser o hormônio tireoidiano, depois os hormônios sexuais e, por último, o GH. Pacientes em que se repõe o hormônio tireoidiano sem reposição adequada de glicocorticoides podem evoluir com piora da insuficiência adrenal (crise adrenal), já que a elevação dos níveis de T<sub>4</sub> pode levar a aumento agudo do catabolismo do cortisol.

**Quadro 12.2** - Resumo do tratamento das deficiências de hormônios hipofisários

Hormônios deficientes	Tratamentos	Controles
ACTH	Acetato de cortisona 15 a 25 mg/d, em 2 a 3 doses/d Hidrocortisona 12 a 15 mg/m <sup>2</sup> /d, em 2 a 3 doses/d Prednisona 2,5 a 7,5 mg/d, em 1 dose/d	Quadro clínico
TSH	Levotiroxina, 75 a 150 µg/d	T4 livre
LH/FSH	Homens: testosterona – enantato ou cipionato, 200 a 300 mg IM a cada 2 a 3 semanas; adesivo ou gel Mulheres: estrogênios – conjugados 0,3 a 1,25 mg/d, etinilestradiol 20 a 50 µg/d, ou estradiol 0,5 a 2 mg/d –, ou SERMs (raloxifeno), em geral associados a progestogênios – progesterona natural 100 mg/d ou acetato de medroxiprogesterona 2,5 a 10 mg/d	Nível sérico de testosterona Menstruação
GH	GH recombinante SC 0,1 UI/kg/d em crianças ou 0,3 a 2 UI/d em adultos	IGF-1

**Nota:** em pacientes com múltiplas deficiências, devem-se sempre repor, primeiramente, os glicocorticoides.

## 12.3 DIABETES INSIPIDUS

O DI é uma patologia incomum, que cursa com a excreção de grandes volumes de urina, caracteristicamente diluída, hipotônica e insípida, daí a origem do nome da doença. Decorre da falta de ação do ADH, pela falta de secreção, neurogênica ou central, ou pela resistência ao seu efeito biológico – nefrogênico.

### 12.3.1 Neurogênico

O DI é provocado por doenças que acometem o hipotálamo. O acometimento isolado da hipófise posterior não causa DI, uma vez que o ADH é sintetizado pelos corpos celulares dos neurônios hipotalâmicos, portanto sua deficiência clínica só acontece quando há a destruição deles – lesão hipotalâmica. As etiologias podem ser divididas em 2 grupos:

**1. Primário:** não há lesão identificável aos exames de imagem. Muitas vezes, é de fundo genético e pode ser esporádico ou familiar, quando costuma ser de herança autossômica dominante e relacionado a mutações no gene da própria vasopressina – gene AVP;

**2. Secundário:** mais comum do que o primário, decorre de dano ao hipotálamo que leve à destruição dos neurônios produtores de vasopressina, provocado por várias patologias possíveis: adenomas hipofisários, outras neoplasias da região, metástases, encefalopatia anóxica, trauma cranioencefálico, cirurgia, radioterapia, sarcoidose, histiocitose X, infecções (tuberculose, sífilis, encefalite), hipofisite linfocítica e alterações vasculares (acidente vascular cerebral, aneurismas). Após cirurgia sobre a região hipotalâmico-hipofisária, é frequentemente observado um DI transitório em 30 a 60% dos casos, com evolução trifásica: poliúria com urina hipotônica nos primeiros 4 a 5 dias de pós-operatório, seguido de oligúria com urina hipertônica e risco de hiponatremia nos próximos 5 a 7 dias, com retorno à normalidade ou evolução para DI permanente a seguir. Considera-se permanente o que dura mais de 15 dias, no pós-operatório.

### 12.3.2 Nefrogênico

É determinado por defeito dos túbulos renais que diminui sua resposta ao ADH e, assim, a reabsorção de água livre. Os pacientes têm secreção normal de ADH, mas não apresentam resposta ao hormônio endógeno ou à administração de ADH exógeno. A etiologia do DI nefrogênico pode ser:

**1. Congênito:** mais de 90% correspondem a mutações no gene AVPR2, com herança ligada ao X. É um quadro grave, que se manifesta desde o nascimento, pela expressão defeituosa do V2R, um receptor do ADH normalmente presente nos túbulos coletores renais. Cerca de 8% dos casos de DI nefrogênico congênito devem-se a mutações do gene da aquaporina 2, um canal de água presente nos túbulos coletores renais, sensível à ação do ADH; tem padrão de herança autossômica recessiva;

**2. Adquirido:** mais comum; pode ser encontrado em várias situações, como pielonefrite, amiloidose renal, mieloma múltiplo, hipocalcemia, síndrome de Sjögren, anemia falciforme, hipercalcemia crônica e uso de medicações como corticoides, diuréticos, demeclociclina, lítio e foscarnete.

Outra possível etiologia é o DI gestacional, em que há degradação rápida e excessiva de ADH por aumento das vasopressinas placentárias, acarretando poliúria e polidipsia (transitória) no terceiro trimestre e/ou puerpério. Um diagnóstico diferencial importante é a polidipsia primária, distúrbio frequentemente associado aos transtornos psiquiátricos (esquizofrenia, distúrbio bipolar) ou a lesões cerebrais com alteração dos mecanismos da sede, em que o paciente ingere grandes volumes de líquidos.

### 12.3.3 Quadro clínico e diagnóstico

Clinicamente, o paciente apresenta poliúria (3 a 18 L/d), além de enurese noturna e sede intensa, principalmente por líquidos gelados, no DI neurogênico, e sede com grande ingesta hídrica, além de hipernatremia, nos casos mais graves, onde não há acesso/capacidade de ingesta de água livre. Adultos podem apresentar hiperuricemia. Considera-se anormalmente aumentado o volume de diurese > 50 mL/kg/d, ou > 3 L/d para adultos, na ausência de expansão de volume.

O diagnóstico requer a quantificação do volume de diurese e da ingestão hídrica, a determinação da osmolaridade urinária (menor do que a do plasma) e da densidade urinária ( $< 1.010$ ) e a exclusão de outras causas de poliúria e polidipsia: *diabetes mellitus* descompensado, polidipsia primária, hipercalcemia etc.

O diagnóstico já pode ser estabelecido com segurança se o paciente apresentar osmolaridade plasmática elevada ( $> 300$  mOsm/L) e osmolaridade urinária inferior à do plasma (urina hipotônica), o que indica que os rins não estão sendo capazes de reter água para corrigir a hiperosmolaridade plasmática. Caso isso não ocorra espontaneamente, deve-se realizar o teste de privação hídrica: mantém-se o paciente em jejum, sob observação, e seu peso, diurese, osmolaridade/densidade urinária e natremia/osmolaridade plasmática são avaliados de hora em hora, durante 4 a 8 horas. O teste é interrompido quando o paciente perde, pelo menos, 3% do peso corpóreo ou a osmolaridade plasmática atinge valores  $> 300$  mOsm/L. Nesse momento, administra-se DDAVP, um análogo sintético do ADH, por via nasal (10  $\mu$ g) ou subcutânea (1,2  $\mu$ g), libera-se a ingesta de fluidos, e observam-se o débito urinário, a osmolaridade/densidade urinária e a natremia/osmolaridade plasmática por mais algumas horas. Antes da administração de DDAVP, se o paciente continuar com diurese hipotônica, mesmo na presença de depleção volumétrica e/ou hiperosmolaridade plasmática, o DI está confirmado.

A administração de DDAVP no fim do teste visa diferenciar os quadros neurogênicos e nefrogênicos de DI. Caso haja resposta ao DDAVP, com aumento de 50% ou mais da osmolaridade urinária, bem como redução da diurese e aumento da densidade urinária, trata-se de uma etiologia neurogênica; o nefrogênico não apresenta resposta ao

DDAVP. Resposta menor do que 50% pode ser vista em casos de DI nefrogênico parcial, neurogênico parcial ou polidipsia primária (Quadro 12.3).

A distinção entre quadros parciais de DI neurogênico ou nefrogênico pode ser feita pela dosagem de ADH plasmático do paciente no fim do teste (antes da administração de DDAVP): < 5 pg/mL no neurogênico e em torno de 10 a 20 pg/mL no nefrogênico. Nos casos centrais, deve-se realizar estudo por imagem da região selar, que pode evidenciar lesões expansivas ou, nos casos primários, a perda do ponto brilhante correspondente à neuro-hipófise na ressonância magnética em T1 (Quadro 12.3).

**Quadro 12.3** - Interpretação do teste de privação hídrica

Osmolaridade urinária (mOsm/L)		Diagnóstico
Após restrição hídrica	Após DDAVP	
> 750	> 750 ou aumento > 50% da osmolaridade urinária	Normal
< 300	> 750 ou aumento > 50% da osmolaridade urinária	DI neurogênico completo
< 300	< 300	DI nefrogênico completo
300 a 750	< 750 ou aumento < 50% da osmolaridade urinária	DI neurogênico parcial DI nefrogênico parcial Polidipsia primária

## 12.3.4 Tratamento

O tratamento do DI envolve adequada reposição hídrica, que pode ser o único tratamento necessário nos casos leves ou parciais. Nos pacientes com DI central ou gestacional, utiliza-se o DDAVP, geralmente por via nasal – solução ou spray –, na dose de 5 a 20 µg em 2 a 3 vezes por dia. Também há apresentações para uso oral – comprimidos de 100 µg, 1 a 12 comprimidos/d – ou subcutâneo.

Clorpropamida, carbamazepina e clofibrato também podem ser úteis.

O DI nefrogênico completo é de difícil tratamento, pois não responde ao DDAVP. Nos casos de DI nefrogênico parcial, podem-se usar doses altas de DDAVP, associadas à dieta hipossódica. Uma alternativa é utilizar hidroclorotiazida, 50 a 100 mg/d, ou amilorida, além de anti-inflamatórios não hormonais – ibuprofeno, indometacina.

## **12.4 TUMORES HIPOFISÁRIOS**

Diversos tipos de neoplasias podem acometer a região da hipófise e o hipotálamo. Entre os tumores da região selar, os mais comuns são os adenomas hipofisários benignos, que correspondem a 10% dos tumores cerebrais.

### **12.4.1 Manifestações clínicas dos adenomas hipofisários**

#### **12.4.1.1 Síndromes de excesso hormonal**

São decorrentes da secreção excessiva de 1 ou mais hormônios hipofisários pelo próprio tumor, por exemplo acromegalia no adenoma secretor de GH. Alguns adenomas, mesmo sem

secretar prolactina em excesso, podem levar à hiperprolactinemia. Isso acontece quando o adenoma comprime a haste hipofisária e interrompe a inibição tônica exercida pela dopamina hipotalâmica sobre a secreção de prolactina pela hipófise normal. A hiperprolactinemia, nessa situação, costuma ser de leve a moderada – até 100 ng/mL.

#### 12.4.1.2 Deficiências hormonais – hipopituitarismo

Ocorrem devido à invasão/compressão da hipófise normal por um adenoma hipofisário volumoso ou invasivo.

#### 12.4.1.3 Sintomas decorrentes dos efeitos de massa

São compostos por cefaleia, compressão do quiasma óptico ou de estruturas nervosas vizinhas nos adenomas volumosos ou supresselares.

Sinais e sintomas da presença de um tumor na região selar dependem do volume da massa e das estruturas invadidas e/ou comprimidas por ele. O quiasma óptico, pela sua posição anatômica superior à sela túrcica, é uma das estruturas mais afetadas. O crescimento do tumor na direção cranial comprime a região medial do quiasma por onde passam as fibras nervosas que inervam a parte nasal da retina, acarretando perda de visão inicialmente nos quadrantes temporais superiores – quadrantanopsia temporal superior –, progredindo para a totalidade dos campos temporais – hemianopsia temporal bilateral – e, em última instância, determinando amaurose completa. A perda de visão pode ser reversível se a duração da compressão é curta, mas compressões de longa duração podem cursar com palidez e atrofia dos nervos ópticos. A avaliação é feita por campimetria visual. Além do quiasma óptico, os pares cranianos (III, IV e

VI) podem sofrer compressão por tumores de crescimento lateral no ponto em que cruzam o seio cavernoso. Tumores crescendo na direção caudal podem erodir o soalho da sela túrcica e invadir o seio esfenoidal, até mesmo a nasofaringe – fístula liquórica.

## 12.4.2 Classificação dos adenomas hipofisários

Os adenomas podem ser classificados, quanto à função, em clinicamente funcionantes (aqueles que levam a alguma síndrome de excesso hormonal – a maioria dos casos) ou clinicamente não funcionantes – os que não causam repercussão clínica decorrente de algum excesso hormonal. Cerca de 15 a 30% dos tumores hipofisários são clinicamente não secretores. A frequência dos diferentes adenomas, quanto à sua secreção hormonal, está apresentada no Quadro 12.4.

**Quadro 12.4** - Classificação e frequência relativa dos adenomas hipofisários diagnosticados

Secreções hormonais	Frequências relativas
Adenomas clinicamente não funcionantes	15 a 30%
Adenomas clinicamente funcionantes	70%
Hiperprolactinemia – prolactinoma	40 a 50%
Acromegalia	10 a 15%
Doença de Cushing	10 a 15%
Hipertireoidismo – tireotrofinoma	< 1%

A denominação “adenoma não funcionante” não deve ser usada, pois muitos dos tumores que não causam alteração clínica ou laboratorial indicativa de hipersecreção hormonal sintetizam diversos peptídios, principalmente LH, FSH e

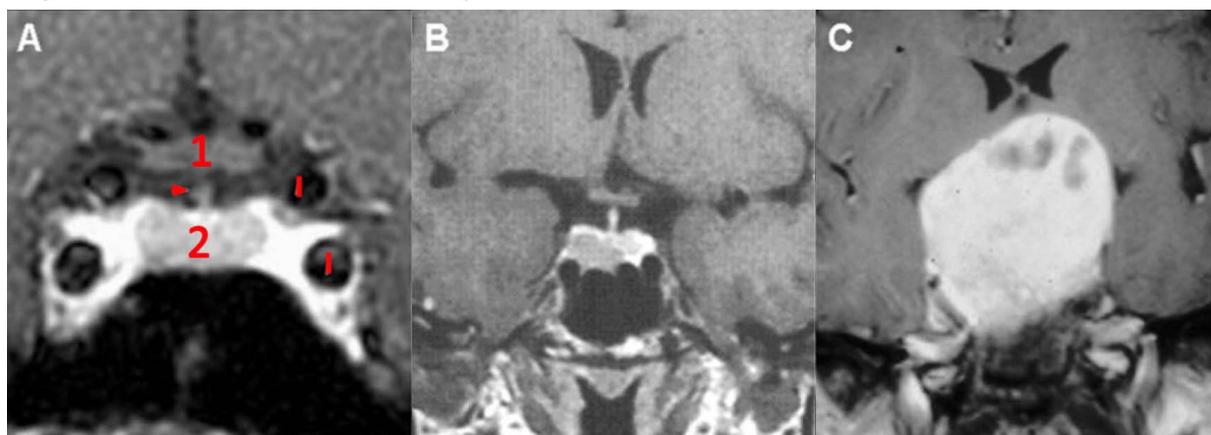
subunidade alfa, que não causam repercussão laboratorial ou clínica, só detectados pela imuno-histoquímica no pós-operatório. A melhor denominação para esse tipo de tumor, portanto, é “adenoma clinicamente não funcionante”, ou “clinicamente não secretor”. Tais tumores geralmente provocam apenas sintomas de massa – pela compressão de quiasma óptico – ou de hipopituitarismo – quando interferem na função da hipófise normal adjacente, levando a sua hipofunção.

Os adenomas hipofisários também podem ser classificados, quanto ao tamanho, em microadenomas, com até 9 mm de diâmetro máximo, ou macroadenomas, com 10 mm ou mais (Figura 12.3). A maioria dos tumores não secretores que causam sintomas é composta por macroadenomas, alguns dos quais com extensão supresselar e invasão de estruturas vizinhas.

A grande maioria dos adenomas hipofisários acontece de maneira esporádica, mas cerca de 5% dos casos ocorrem com agregação familiar: a metade desses casos deve-se à Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 1 (NEM-1) e ao complexo de Carney, mas outra síndrome que tem sido descrita é o adenoma hipofisário familiar isolado (FIPA – Familiar Isolated Pituitary Adenomas), causada, muitas vezes, por mutações no gene AIP.

O exame de imagem de escolha para o estudo da região hipofisária é a ressonância magnética pela sua melhor definição espacial e maior sensibilidade para lesões pequenas. O achado, nos exames de imagem, de uma lesão na região da sela túrcica deve motivar a pesquisa clínica e laboratorial de disfunções hormonais. Na tomografia, adenomas hipofisários são hipodensos em relação à hipófise normal, principalmente após a injeção do contraste.

**Figura 12.3** - Ressonância magnética de sela túrcica



**Legenda:** (A) Hipófise normal, em que estão demarcadas as seguintes estruturas: 1 – quiasma óptico; seta – haste hipofisária; 2 – adeno-hipófise; I – artéria carótida interna; seio esfenoidal; (B) microadenoma hipofisário; (C) macroadenoma hipofisário.

### 12.4.3 Outras lesões de massa da região selar

Outras patologias que podem determinar lesões de massa na região selar, além dos já citados adenomas hipofisário, são: cisto da bolsa de Rathke; craniofaringioma; cistos aracnoides; cisto dermoide e epidermoide; meningioma; glioma; hamartoma; germinoma; cordoma; carcinoma de nasofaringe; metástases; aneurisma de carótida; sarcoidose; granuloma de células gigantes; hipofisite linfocítica (autoimune); gravidez; hipotireoidismo primário grave.

O craniofaringioma responde por 3% dos tumores intracranianos e até 10% dos tumores cerebrais em crianças. Surge dos remanescentes da bolsa de Rathke e cresce cranialmente, podendo atingir grandes volumes, e apresenta à tomografia um aspecto cístico, muitas vezes com calcificações.

# 12.5 HIPERPROLACTINEMIA E PROLACTINOMA

## 12.5.1 Hiperprolactinemia

A hiperprolactinemia ocorre por aumento na secreção de prolactina decorrente de causas fisiológicas – gestação, estresse, sono, exercício –, medicamentosas, adenomas hipofisários ou diminuição do tônus inibitório dopaminérgico. A causa mais comum, contudo, é o uso de medicações que bloqueiam as vias dopaminérgicas, que são inibidoras da secreção de prolactina. O adenoma hipofisário produtor de prolactina (prolactinoma) é a segunda causa mais comum.

**Quadro 12.5** – Principais causas de hiperprolactinemia

<b>Fisiológicas</b>	Gestação Lactação Estresse ou dor Sono Exercício Estimulação dos mamilos
<b>Patológicas</b>	Uso de medicações – causa mais comum Adenoma hipofisário – segunda causa mais comum Hipotireoidismo primário Doenças hipotalâmicas Lesões da haste hipofisária Lesões da parede torácica – herpes-zóster

As manifestações clínicas são mais evidentes em mulheres: galactorreia (30 a 80%), amenorreia – por inibição de GnRH e consequente hipogonadismo hipogonadotrófico –, dispareunia, perda da libido, hirsutismo, acne e ganho de peso. A tríade clássica é composta por galactorreia, ciclos

oligoanovulatórios e perda de libido. Homens também podem apresentar galactorreia (12 a 30%), além de diminuição da libido, disfunção erétil (em 75%), infertilidade – pelo hipogonadismo hipogonadotrófico – e, raramente, ginecomastia. A osteoporose pode aparecer como uma complicação relacionada ao hipogonadismo hipogonadotrófico. É interessante notar que apenas 50% dos casos de galactorreia são associados à hiperprolactinemia.

O diagnóstico diferencial da hiperprolactinemia é amplo e, muitas vezes, difícil. Devem-se sempre colher pelo menos 2 exames, em dias separados, após repouso, para confirmar a presença de prolactina elevada. As causas fisiológicas sempre devem ser pesquisadas, por serem muito comuns: gravidez, lactação, estresse, exercício, sono e estímulo das mamas. Entre as não fisiológicas, a causa mais corriqueira é o uso de medicações, sendo extensa a lista de substâncias que podem causar a elevação da prolactina. As drogas mais frequentemente associadas à hiperprolactinemia são:

1. **Neurolépticos:** haloperidol, clorpromazina, risperidona;
2. **Antidepressivos:** tricíclicos, fluoxetina;
3. **Sedativos:** alprazolam;
4. **Anorexígenos:** anfepramona, femproporex;
5. **Analgésicos opioides:** morfina, tramadol, Dolantina®;
6. **Anticonvulsivantes:** ácido valproico, fenitoína;
7. **Drogas de abuso:** maconha, cocaína, heroína, anfetaminas;
8. **Antiácidos:** cimetidina, ranitidina;
9. **Antieméticos:** metoclopramida;
10. **Anti-hipertensivos:** metildopa, verapamil, atenolol;
11. **Estrogênios;**
12. **Inibidores da protease;**
13. **Azatioprina.**

Outra causa endócrina de hiperprolactinemia é o hipotireoidismo primário, pelo aumento do TRH com

consequente estímulo à secreção de prolactina pela hipófise, reversível com a reposição de levotiroxina. Alguns tumores da região selar podem levar a aumento da prolactina por simples compressão da haste hipofisária, interrompendo a inibição tônica da prolactina determinada pela dopamina hipotalâmica, sem secreção de prolactina pelo tumor em si; esses tumores são chamados de “pseudoprolactinomas”. Finalmente, doenças sistêmicas, como a insuficiência renal e a cirrose hepática, podem provocar hiperprolactinemia por redução do clearance do hormônio.

Nessas etiologias – medicamentos, hipotireoidismo, compressão da haste hipofisária –, o nível de prolactina geralmente é pouco elevado e dificilmente excede 100 ng/mL, embora as manifestações clínicas, especialmente no caso do uso de medicações, possam ser tão intensas quanto no prolactinoma. Caracteristicamente, no prolactinoma verdadeiro, os níveis de prolactina tipicamente são maiores do que 100 a 150 ng/mL (valor normal: < 25 a 30 ng/mL).

Outra situação a ser lembrada é a chamada macroprolactinemia, caracterizada pelo aumento da prolactina plasmática na ausência de manifestações clínicas. Esse fenômeno se deve à presença de uma molécula anormalmente grande no plasma, chamada macroprolactina (*big big prolactin*), composta por várias moléculas de prolactina ligadas entre si por pontes de IgG, que apresenta pouco efeito biológico e não necessita de tratamento na maioria das vezes – exceto se o paciente for sintomático.

O diagnóstico é dado pela precipitação do soro com polietilenoglicol ou pela cromatografia líquida.

A precipitação com etilenoglicol é o exame de escolha, por ser de menor custo. Em geral, o valor da prolactina

biologicamente ativa é dado pela dosagem do sobrenadante, uma vez que a macroprolactina (agregado de moléculas) precipita. Antigamente usava-se a taxa de recuperação da prolactina no sobrenadante como parâmetro: se menor do que 30% do valor inicial após a precipitação, confirma-se a macroprolactinemia; se a recuperação for maior do que 60 a 65%, afasta-se macroprolactinemia – predomínio das formas leves e monoméricas da prolactina –; se a recuperação for de 30 a 60%, o resultado é considerado indeterminado, com indicação de cromatografia para melhor avaliação.

Se o paciente apresenta hiperprolactinemia na ausência de causas fisiológicas, principalmente gestação, hipotireoidismo primário ou uso de medicamentos/drogas, está indicado o estudo de imagem da região hipotalâmico-hipofisária, preferencialmente por ressonância magnética, para detectar provável prolactinoma.

Em alguns casos, não é encontrada a causa da hiperprolactinemia – ausência de causas secundárias e ressonância normal. Essa situação é denominada “hiperprolactinemia idiopática” e pode representar casos de microadenomas hipofisários muito pequenos para serem detectados pelos exames de imagem.

Um algoritmo útil para guiar a investigação dos casos de hiperprolactinemia é apresentado na Figura 12.4.

**Figura 12.4** - Investigação da hiperprolactinemia



Comumente, o nível de elevação da prolactina plasmática guarda uma boa correlação com o tamanho do tumor, sendo os níveis mais altos observados em macroadenomas volumosos. A ressonância magnética possibilita a detecção de praticamente todos os macroprolactinomas (diâmetro  $\geq 10$  mm) e pseudoprolactinomas, bem como da maioria dos microprolactinomas (diâmetro  $< 10$  mm).

Em até 10% dos prolactinomas, o adenoma pode secretar outros hormônios, por exemplo GH, junto à prolactina. Por isso, a dosagem de IGF-1 sempre está indicada na suspeita de prolactinoma. Formas familiares podem existir, relacionadas à síndrome de NEM-1, de herança autossômica dominante. As características das síndromes de NEM estão apresentadas no Quadro 12.6.

**Quadro 12.6** - Características das neoplasias endócrinas múltiplas

Síndromes	Genes responsáveis	Herança	Manifestações clínicas
NEM-1 "3 Ps"	MEN1	Autossômica dominante	Adenomas hipofisário (Pituitária) Hiperparatireoidismo (Paratireoide) Tumores neuroendócrinos pancreáticos (Pâncreas)
NEM-2A	RET	Autossômica dominante	Carcinoma medular da tireoide Feocromocitoma Hiperparatireoidismo
NEM-2B	RET	Autossômica dominante	Carcinoma medular da tireoide Feocromocitoma Hábito marfanoide Ganglioneuromas mucosos

Pelos sintomas serem mais discretos no sexo masculino, os prolactinomas, em geral, são diagnosticados mais tardiamente em homens do que em mulheres. Assim, a maioria (90%) dos prolactinomas em mulheres corresponde a microadenomas, enquanto em homens a maioria (80 a

90%) é de macroadenomas. Cefaleia é uma queixa comum, presente em 50 a 63% dos prolactinomas.

Em macroadenomas volumosos, com sintomas claros de hiperprolactinemia, e níveis de prolactina normais ou pouco elevados, uma possibilidade é o chamado “efeito gancho”: esse efeito ocorre porque se o paciente apresentar níveis de prolactina extremamente altos, os métodos laboratoriais utilizados para determinação da prolactinemia sofrerão interferência e resultarão falsamente baixos. Pode-se contornar esse problema diluindo a amostra em 100 vezes ou com ensaios imunométricos de 2 etapas, que não sofrem tal interferência.

O tratamento de escolha para prolactinomas, mesmo nos tumores volumosos, consiste no uso dos agonistas dopaminérgicos derivados da ergotamina, como a cabergolina (0,5 a 1 mg, 1 a 2x/sem), que geralmente é a primeira opção, ou a bromocriptina (5 a 10 mg/d). Essas drogas são eficazes para reduzir os sintomas clínicos, normalizar os níveis de prolactina e recuperar a função gonadal em 80 a 90% dos casos, além de levarem à redução do tamanho do tumor em mais de 70 a 80%, especialmente em microprolactinomas. A fertilidade é normalizada em 80%, permitindo a gravidez na maioria. Em alguns, o uso prolongado das medicações consegue levar ao desaparecimento da lesão tumoral, permitindo a retirada gradual da droga em alguns casos. Possíveis efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, vertigem, cefaleia, hipotensão postural, fadiga, obstipação intestinal e vasoespasmo digital, geralmente mais intensos no início do tratamento e que podem ser reduzidos pelo início gradual da medicação, com aumentos graduais de dose. A cabergolina geralmente é a droga de primeira escolha, devido à menor frequência de

efeitos colaterais, maior eficácia – maior afinidade pelos receptores dopaminérgicos D2 – e maior comodidade posológica, embora tenha maior custo do que a bromocriptina.

Uma exceção é a gestação, quando a bromocriptina é preferida, apesar de raramente ser necessária – apenas em macroadenomas com tendência de crescimento.

A cirurgia por via transesfenoidal também pode ser indicada para microprolactinomas de fácil acesso, em que a taxa de cura é alta, ou tumores refratários à medicação, mas raramente é necessária. Radioterapia é outra opção nos tumores refratários à medicação e à cirurgia, mas tem eficácia baixa e tardia – a redução dos níveis de prolactina pode levar de 5 a 10 anos para manifestar-se –, além de apresentar alto risco de hipopituitarismo.

São indicações para cirurgia em prolactinomas: aumento do tamanho do tumor, a despeito do tratamento medicamentoso adequado; apoplexia hipofisária; intolerância aos agonistas dopaminérgicos (DAs); resistência aos DAs; compressão persistente do quiasma óptico; fístula liquórica (rinoliquorreia) durante a administração dos DAs; contraindicações aos DAs.

## 12.6 ACROMEGALIA

Acromegalia é a síndrome causada pelo excesso crônico de GH, que em mais de 95% dos casos é causada por um adenoma hipofisário que secreta GH. Se o excesso deste surgir antes do fechamento das cartilagens de crescimento (infância/adolescência), haverá ganho excessivo de altura – gigantismo. A grande maioria dos tumores é composta de

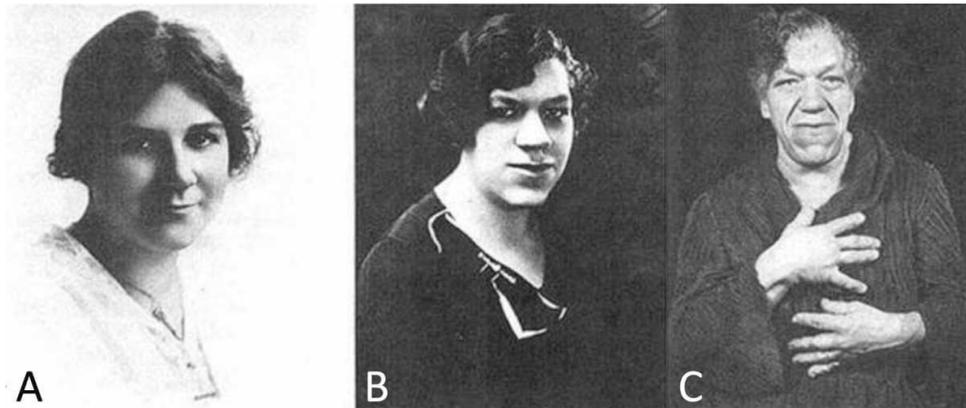
macroadenomas (70 a 90%). Os adenomas hipofisários podem produzir apenas GH (60%) ou ser compostos de mais de 1 tipo celular (tumores mistos), produzindo GH em associação a outro hormônio hipofisário, mais comumente prolactina. Uma causa mais rara de acromegalia é a secreção ectópica de GHRH (5%) por carcinoides brônquicos ou gastrintestinais. A acromegalia atinge igualmente ambos os sexos e é mais comum entre os 30 e 50 anos. Cerca de 5% dos casos de acromegalia são formas familiares, que geralmente surgem em faixa etária mais precoce, causados por NEM-1, complexo de Carney ou FIPA.

A acromegalia determina aumento de 2 a 3 vezes na mortalidade, principalmente por causas cardiovasculares e respiratórias – sobrevida encurtada em 5 a 10 anos. É uma doença rara, porém subdiagnosticada, de incidência estimada em 3 casos novos por milhão de habitantes/ano e prevalência de 50 a 60 casos/milhão.

As manifestações clínicas instalam-se de forma lenta e gradual, o que determina atraso médio de cerca de 10 anos até o diagnóstico. Os sintomas típicos do excesso de GH são o aumento das extremidades: crescimento das mãos e dos pés – alargamento dos dedos, anéis muito apertados, mãos “acolchoadas”, aumento do número dos calçados –, crescimento grosseiro de protuberâncias faciais – orelhas, nariz, queixo, lábios, crista supraorbitária –, afastamento entre os dentes, macroglossia e acrocórdons – *skin tags* (Figura 12.5). Também pode haver aumento das vísceras: coração, rins, fígado e tireoide. Hiperidrose e oleosidade da pele, bem como aumento das linhas e pregas cutâneas, são comuns. Artralgia é uma queixa muito frequente, associada à osteoartrose grave e precoce. O paciente também pode queixar-se de sintomas causados pelo efeito de massa do

adenoma hipofisário: cefaleia, perda de visão (hemianopsia temporal) ou hipopituitarismo.

**Figura 12.5** - Acromegalia



**Legenda:** (A) Paciente quando jovem; (B) diferença nos traços com a progressão da doença; (C) fácies típica e mãos grosseiramente aumentadas.

**Fonte:** The Pituitary Society.

**Quadro 12.7** - Manifestações clínicas da acromegalia

Órgãos ou sistemas	Achados clínicos
Neurológico	Cefaleia, frequentemente com características de cefaleia tensional, está presente em até 65% e não se correlaciona com o tamanho da neoplasia, podendo ser desproporcional ao tumor; os pacientes podem apresentar perda visual se houver compressão de quiasma e vias ópticas
Cardiovascular	A maior causa de morte em pacientes com acromegalia é cardiovascular (mais de 60% dos óbitos); podem ocorrer hipertensão arterial e aterosclerose acelerada; hipertrofia do ventrículo esquerdo é a anormalidade mais comum
Respiratório	Apneia obstrutiva do sono ocorre em 80%, associada a macroglossia e edema de partes moles; também pode haver componente central
Metabolismo de carboidratos e lipídios	Os pacientes apresentam aumento da resistência insulínica mediada pelo GH, e pode ocorrer intolerância à glicose ou <i>diabetes mellitus</i> (em 30%); hipertrigliceridemia e baixos níveis de colesterol HDL também podem ocorrer
Musculoesquelético	O excesso de GH provoca alterações musculoesqueléticas e crescimento de extremidades (mãos, pés, nariz, orelhas, lábios); cerca de 30% apresentam artralguas, assim como síndrome do túnel do carpo
Dermatológico	Manifestam-se sudorese excessiva, acantose <i>nigricans</i> , acne, cistos sebáceos, papilomas e <i>skin tags</i> são observados
Neoplasias	Aumento de nódulos tireoidianos e pólipos intestinais ocorrem, bem como um possível aumento no risco de câncer de cólon, mas sem aumento do risco para outras doenças malignas

Complicações do excesso de GH incluem hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, aterosclerose grave e precoce, osteoartrose, apneia do sono (até 80%), síndrome do túnel do carpo (1 terço dos casos) e diabetes mellitus (30 a 50%). Hiperprolactinemia pode ser observada em cerca de 30 a 40%, com ou sem galactorreia. A acromegalia também aumenta o risco de neoplasia de cólon (pólipos e câncer) e talvez de tumores de mama, pele, estômago e tireoide, embora as evidências nesse sentido sejam controversas.

O diagnóstico é feito pelo achado de IGF-1 e GH aumentados. A dosagem de IGF-1 é extremamente útil no diagnóstico e no seguimento. Trata-se de um fator de crescimento de produção hepática e tecidual, que aumenta em resposta à secreção de GH. Como os níveis de IGF-1 não oscilam durante o dia, sua dosagem fornece ideia da secreção integrada de GH nas 24 horas. Os valores de referência variam de acordo com o sexo e a idade. Praticamente todos os acromegálicos apresentam IGF-1 aumentado para sexo e idade, por isso é o exame mais sensível e deve ser o primeiro a ser solicitado na suspeita de acromegalia. IGF-1 normal, em comparação com a média para sexo e idade, virtualmente exclui acromegalia. Na presença de IGF-1 aumentado, deve-se confirmar o diagnóstico pela falta de supressão do GH (Figura 12.6).

Como a secreção de GH é pulsátil, a coleta de amostras ao acaso tem valor limitado, por isso são necessários testes de supressão farmacológica para comprovar a presença de secreção autônoma (tumoral) desse hormônio. Entretanto, níveis séricos ao acaso de GH  $> 0,4$  ng/mL são sugestivos de acromegalia. GH ao acaso  $< 0,4$  µg/L, associado a um IGF-1 normal para idade, exclui o diagnóstico de acromegalia na ausência de fatores que influenciem as dosagens.

---

## #IMPORTANTE

**O padrão-ouro para o diagnóstico, que deve ser solicitado após IGF-1 elevado, é o teste de supressão do GH com glicose.**

---

A hipófise normal suprime a secreção de GH após uma sobrecarga de glicose. Usa-se glicose (75 g VO), com dosagem de GH a cada 30 minutos por 2 horas. Em indivíduos normais, deve haver supressão do GH para um nadir  $< 1$  ng/mL, o que não acontece em acromegálicos, mas resultados falsos positivos são possíveis naqueles com *diabetes mellitus*, doença hepática ou renal, anorexia nervosa e outras condições (Figura 12.6).

**Figura 12.6** - Investigação da acromegalia



avaliar possíveis complicações. A ultrassonografia de tireoide e próstata e a mamografia podem ser indicadas, dependendo do caso.

A primeira escolha para tratamento é a cirurgia por via transesfenoidal, capaz de curar 80 a 90% dos microadenomas e 25 a 50% dos macroadenomas, além de aliviar os sintomas compressivos locais. A cura bioquímica é definida como um nível normal de IGF-1 ajustado para idade e sexo, associado a nadir de GH < 1 ng/mL após supressão com glicose via oral. Pacientes que atingem esses valores têm reversão do risco aumentado de mortalidade.

Nos casos em que esses índices não são atingidos, pode-se lançar mão da radioterapia convencional ou estereotáxica, eficaz em reduzir os níveis de IGF-1 em cerca de 40 a 50% após um período de latência de vários anos e capaz de prevenir o crescimento adicional do adenoma. Um efeito adverso comum é o surgimento de hipopituitarismo.

Outra opção, cada vez mais utilizada para acromegalia refratária ao tratamento cirúrgico, são os análogos da somatostatina, a qual compreende um inibidor natural da secreção de GH. Análogos sintéticos dessa molécula, com maior potência e meia-vida mais longa, estão disponíveis. Um exemplo é a octreotida, que pode ser usada por via subcutânea (100 a 200 µg, 3x/d) ou, preferencialmente, intramuscular (forma de depósito – LAR – 10 a 40 mg a cada 28 dias), com redução do GH (< 2,5 ng/mL) e normalização do IGF-1 em cerca de 40 a 60% e 20 a 40%, respectivamente. A redução do tamanho do tumor, em 50% ou mais, ocorre em cerca de 60% dos pacientes. Outra droga da mesma classe é a lanreotida de depósito “autogel” (60 a 120 mg SC a cada 1 a 2 meses), com eficácia semelhante. Em algumas situações, principalmente em tumores grandes e/ou invasivos com

pouca possibilidade de cura pela cirurgia, adotam-se análogos de somatostatina já como terapia inicial da acromegalia.

O pegvisomanto (20 mg/d, SC) é um antagonista do receptor de GH capaz de normalizar os níveis de IGF-1 em 63 a 97% dos pacientes com acromegalia, entretanto cursa com aumento dos níveis do GH nos primeiros 6 meses, e seu efeito sobre o tamanho do tumor ainda não é bem estabelecido, por isso é reservado para pacientes refratários ao tratamento com cirurgia e/ou análogos de somatostatina, desde que não apresentem sintomas compressivos pelo tumor.

Agonistas dopaminérgicos – cabergolina, em altas doses – podem ser úteis em controlar a secreção de GH em alguns casos, com boa resposta em 40%, com doses altas de cabergolina, especialmente aqueles com hiperprolactinemia associada ou com elevações discretas do GH e do IGF-1.

## 12.7 DOENÇA DE CUSHING

A doença de Cushing – adenoma hipofisário secretor de ACTH – é a causa mais comum de síndrome de Cushing de origem endógena (não medicamentosa), que responde por 70 a 80% dos casos (Figura 12.7).

Geralmente, é causada por microadenomas – em média, 5 mm de diâmetro. O tratamento é cirúrgico.

**Figura 12.7** - Fácies cushingoide



## 12.8 TIREOTROFINOMAS

Os tireotrofinomas (secretores de TSH) são extremamente raros, respondendo por menos de 1 a 3% dos adenomas hipofisários, e cursam com graus variados de hipertireoidismo, associados, na maioria das vezes, a cefaleia e perda visual por compressão tumoral. Geralmente são macroadenomas e, muitos deles, invasivos.

O maior desafio é no diagnóstico, uma vez que a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos tem a mesma apresentação laboratorial que o tireotrofinoma e pode ter sintomas de tireotoxicose, já que os hormônios não agem em alguns tecidos (resistência), mas agem em outros. Ambos

apresentam T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub> altos e TSH aumentado ou normal. A diferença é definida pelo teste do TRH, que não eleva TSH no tireotrofinoma (produção autônoma), mas eleva TSH no caso de resistência aos hormônios tireoidianos – o eixo hipotálamo-hipófise funciona normalmente.

O tratamento inicial dos tireotrofinomas é cirúrgico, mas, como a probabilidade de cura é baixa, por se tratar de lesões grandes, frequentemente é necessário o uso de terapias complementares, como a radioterapia ou análogos da somatostatina, drogas mais eficazes em controlar o hipertireoidismo.

## **12.9 TUMORES CLINICAMENTE NÃO FUNCIONANTES**

Adenomas hipofisários clinicamente não funcionantes correspondem a 25 a 35% dos tumores hipofisários. Apesar de não determinarem manifestações clínicas ou laboratoriais de hipersecreção hormonal, por isso são chamados de clinicamente não funcionantes, essas lesões muitas vezes secretam hormônios ou suas subunidades, mas em níveis insuficientes para determinar repercussão clínica ou laboratorial. Os produtos mais frequentemente secretados por esse tipo de adenoma são as gonadotrofinas e a subunidade alfa dos hormônios glicoproteicos (LH, FSH, TSH), mas pode haver imuno-histoquímica positiva para as outras séries hipofisárias. O tratamento dos adenomas clinicamente não funcionantes sintomáticos – com sintomas de massa, ou hipopituitarismo – é preferencialmente cirúrgico, podendo-se associar radioterapia nos casos refratários.

# Qual é a doença hipofisária **mais** comum? **Como** investigá-la?

A doença hipofisária mais comum é o adenoma de hipófise. Os adenomas hipofisários são tumores benignos e frequentemente assintomáticos, mas podem levar a sintomas por efeito de massa (cefaleia e hemianopsia bitemporal – compressão do quiasma óptico), sintomas por compressão de locais responsáveis pela produção de hormônios (hipogonadismo hipogonadotrófico, hipotireoidismo central, insuficiência adrenal secundária) ou sintomas pela hiperprodução hormonal – hiperprolactinemia, gigantismo/acromegalia, síndrome de Cushing, hipertireoidismo central. Os adenomas hipofisários devem ser avaliados com ressonância magnética de hipófise e dosagens hormonais na busca de hipopituitarismo ou excesso de produção hormonal: GH, IGF-1, prolactina, FSH, LH, testosterona/estradiol, ACTH, cortisol basal, TSH e T<sub>4</sub> livre e rastreio de síndrome de Cushing – teste de supressão com dexametasona em baixa dose, cortisol urinário de 24h ou cortisol salivar noturno.

# DOENÇAS DAS ADRENAIS

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

13

# Como investigar síndrome de Cushing ACTH-dependente?

## 13.1 INTRODUÇÃO

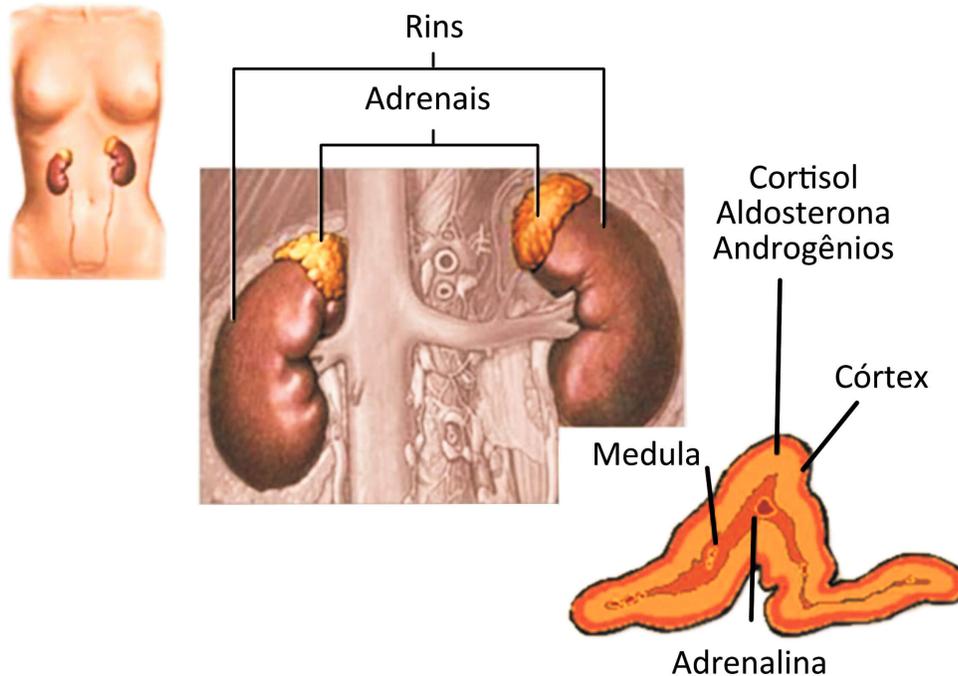
As adrenais, ou suprarrenais, são glândulas localizadas no retroperitônio responsáveis pela síntese de substâncias essenciais para a vida humana – esteroides, mineralocorticoides, entre outras –, das quais se destaca o cortisol, hormônio glicocorticoide indispensável à manutenção da vida.

A regulação da função do córtex das adrenais é feita pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), secretado pela hipófise, que estimula a secreção de cortisol e androgênios, e pelo sistema renina-angiotensina, que estimula a secreção de aldosterona (Figura 13.1). Além disso, a secreção de catecolaminas – adrenalina e noradrenalina – pela medula adrenal é regulada, em grande parte, pelo sistema nervoso autônomo.

**Quadro 13.1** - Divisões estruturais das adrenais e os seus respectivos produtos de secreção

<b>Córtex</b>		
<b>Camadas</b>	<b>Estimulador Secreções</b>	<b>Exemplos</b>
Glomerular	Sistema renina-angiotensina-aldosterona Mineralocorticoides	Aldosterona
Fasciculada	ACTH Glicocorticoides	Cortisol
Reticular	ACTH Androgênios	Androstenediona, deidroepiandrosterona (DHEA)
<b>Medula</b>		
<b>Camadas</b>	<b>Secreções</b>	<b>Exemplos</b>
Região central da glândula	Catecolaminas	Adrenalina, noradrenalina

**Figura 13.1** - Anatomia das glândulas adrenais



## 13.2 INSUFICIÊNCIA ADRENAL

A insuficiência adrenal é um distúrbio caracterizado pela redução ou perda da função adrenocortical normal, causando deficiência de glicocorticoides, associada ou não à deficiência da secreção de mineralocorticoides e androgênios. As causas podem ser classificadas em:

- 1. Insuficiência adrenal primária:** doenças que afetam o córtex adrenal – bilateral;
- 2. Insuficiência adrenal central:**
  - a) Secundária:** doenças da hipófise – deficiência de ACTH;
  - b) Terciária:** doenças do hipotálamo – deficiência de hormônio liberador de corticotrofina – CRH.

A insuficiência adrenal apresenta, muitas vezes, quadro inespecífico, gerando atraso no reconhecimento diagnóstico.

Em alguns casos, sua manifestação inicial acontece sob a forma de crise suprarrenal, com risco de morte.

A insuficiência adrenal primária é a forma mais comum de hipoadrenalismo. Sua causa mais comum é uma doença autoimune, a doença de Addison, relativamente rara; acredita-se que a sua prevalência seja de 4 a 11 casos a cada 100 mil.

Historicamente, a adrenalite tuberculosa era considerada a causa principal de insuficiência adrenal – nos casos de tuberculose disseminada, a prevalência aproximada de hipoadrenalismo é de 5%.

Estatísticas mais recentes, produzidas em países desenvolvidos, relatam que, atualmente, mais de 80% dos casos são de adrenalite autoimune. Entretanto, em países pobres, a etiologia tuberculosa continua a ser a mais comum. Dois estudos realizados em São Paulo observaram frequências de insuficiência adrenal de 6,8 a 15,8% em portadores de tuberculose.

As principais etiologias da insuficiência adrenal são:

### **1. Causas primárias:**

**a) Adrenalite autoimune:** isolada; Síndrome Poliglandular Autoimune (SPA) tipo 1; SPA tipo 2.

· Causa mais comum de insuficiência adrenal primária – 45 a 94% dos casos na Europa.

**b) Tuberculose:** segunda maior causa de insuficiência adrenal primária no Brasil (17 a 20% dos casos) e a principal etiologia em países subdesenvolvidos;

**c) Paracoccidioidomicose:** terceira maior causa de insuficiência adrenal primária na América do Sul; em algumas regiões do Brasil, por exemplo no interior de São Paulo, é a primeira ou segunda causa mais comum;

**d) Histoplasmose:** frequente nos Estados Unidos;

**e) Outros fungos:** blastomicose, coccidioidomicose, criptococose;

**f) AIDS:**

- Infecções oportunistas: tuberculose, citomegalovírus, micobacteriose atípica, micoses;
- Drogas: rifampicina, cetoconazol;
- Metástases: linfoma não Hodgkin, sarcoma de Kaposi.

**g) Drogas:**

- Redução da síntese: cetoconazol, mitotano, metirapona, etomidato;
- Aumento do *clearance*: rifampicina, fenitoína, fenobarbital.

**h) Metástases:** cânceres primários de pulmão, mama, linfoma, melanoma, rins, cólon;

**i) Hemorragia:**

- Meningococemia: síndrome de Waterhouse-Friderichsen;
- Distúrbios da coagulação: uso de anticoagulantes; anticorpos antifosfolípidos.

**j) Doenças genéticas:**

- Adrenoleucodistrofia: é a terceira causa mais comum em homens; deve-se ao acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa no cérebro, nas adrenais, nos testículos e no fígado, com desmielinização do sistema nervoso central na infância e insuficiência adrenal. A herança é recessiva ligada ao X (gene ALD – cromossomo Xq28);
- Hiperplasia adrenal congênita;
- Hipoplasia adrenal congênita;
- Síndrome de Kearns-Sayre;
- Síndrome de Allgrove;
- Resistência ao ACTH – deficiência de glicocorticoide familiar tipos 1 e 2.

**2. Causas secundárias:**

**a) Adquiridas:**

- Corticoterapia prolongada: o uso de glicocorticoides por tempo prolongado acaba levando à deficiência de ACTH (e CRH) devido ao intenso feedback negativo sobre a hipófise e o hipotálamo. A suspensão abrupta da corticoterapia nesses pacientes pode desencadear uma crise adrenal, com sério risco de morte caso não seja prontamente instituído tratamento adequado;
- Neoplasias da região selar;
- Cirurgia ou radioterapia;
- Trauma cranioencefálico;
- Síndrome de Sheehan;
- Infecções – tuberculose, por exemplo;
- Doenças infiltrativas.

**b) Congênitas:**

- Deficiência isolada de ACTH;
- Pan-hipopituitarismo: a deficiência de fatores de transcrição envolvidos no desenvolvimento embrionário da hipófise (PIT-1, PROP-1, HESX, por exemplo) pode causar hipopituitarismo.

As principais causas de insuficiência adrenal serão comentadas a seguir.

## **13.2.1 Insuficiência adrenal primária**

### **13.2.1.1 Adrenalite autoimune**

Trata-se de uma condição resultante da destruição autoimune das glândulas adrenais, também conhecida como doença de Addison. As adrenais, nesse caso, têm aparência atrófica, com perda da maior parte das células corticais, mas com a camada medular mantida intacta na maioria dos casos. Em 70 a 100% dos casos, são encontrados autoanticorpos contra o córtex adrenal ou contra enzimas esteroidogênicas – principalmente anti-21-hidroxilase.

Cerca de 30 a 40% dos casos de insuficiência adrenal autoimune são isolados, enquanto os 60 a 70% restantes se associam a síndromes poliglandulares autoimunes. A associação de adrenalite autoimune a hipoparatiroidismo e candidíase mucocutânea na infância é conhecida como Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 1 (SPA1). A associação, por sua vez, de adrenalite autoimune e hipotireoidismo autoimune e/ou *diabetes mellitus* tipo 1 constitui a Síndrome Poliglandular Autoimune tipo 2 (SPA2), também conhecida como síndrome de Schmidt.

O Quadro 13.2 sintetiza as principais características dessas síndromes.

**Quadro 13.2** - Características das síndromes poliglandulares autoimunes

	SPA1	SPA2
Componentes	Distrofia ectodérmica Candidíase mucocutânea (de 70 a 100%) Hipoparatiroidismo (de 80 a 90%) Insuficiência adrenal primária (de 60 a 100%)	Insuficiência adrenal primária (100%) Tireoidite autoimune (de 70 a 80%) e/ou hipotireoidismo autoimune <i>Diabetes mellitus</i> tipo 1 (28 a 50%) Outras: ooforite, vitiligo, anemia perniciosa, hipofisite, alopecia, doença celíaca
Idade de início	Infância (< 10 anos)	De 20 a 40 anos
População mais atingida	Finlandeses, italianos, judeus, iranianos	--

Anticórtex adrenal

Autoanticorpos	Anticórtex adrenal (de 80 a 100%) Anti-21-hidroxilase	Anti-21-hidroxilase (de 80 a 100%) Anti-21-hidroxilase (de 80 a 90%)
Herança	Autossômica recessiva	Autossômica dominante
Genes envolvidos	AIRE ( <i>autoimmune regulator</i> ): cromossomo 21q22.3	HLA: DR3/DQ2, DR4/DQ8 CTLA4
Outras denominações	APECED (autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy) Síndrome de Whitaker	Síndrome de Schmidt Síndrome de Carpenter

### 13.2.1.2 Causas infecciosas

Os principais agentes são tuberculose, infecções fúngicas – paracoccidioidomicose no Brasil, histoplasmose nos Estados Unidos, criptococose, coccidioidomicose, entre outras – e infecção por citomegalovírus.

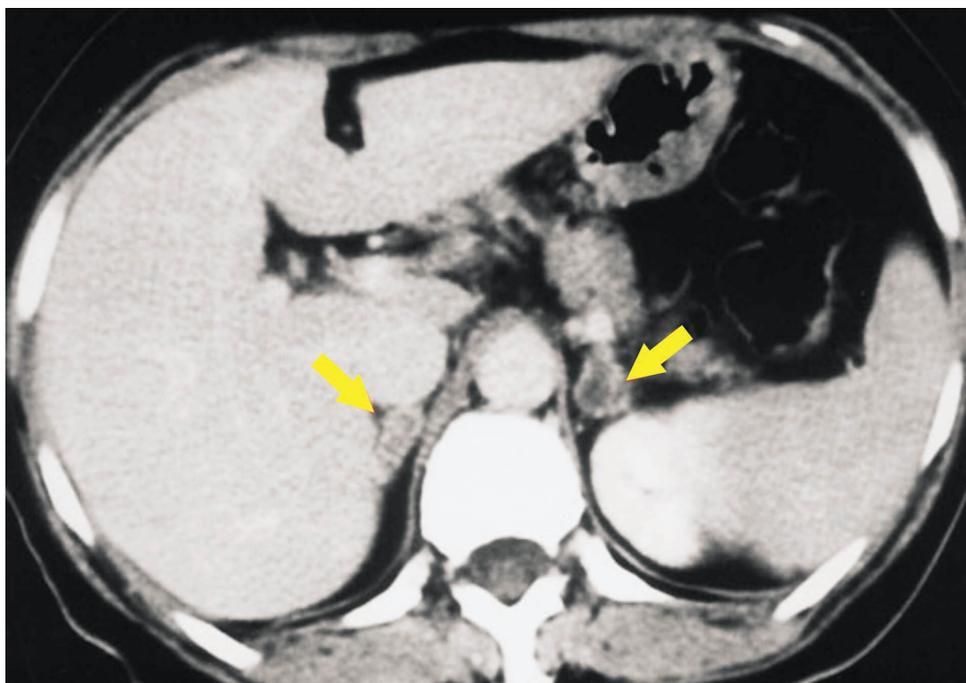
A insuficiência adrenal primária causada por tuberculose deve-se à disseminação hematogênica da micobactéria, e uma doença extra-adrenal geralmente está presente. Inicialmente, as adrenais apresentam-se aumentadas, com granulomas extensos e caseificação, sendo o córtex e a medula igualmente afetados (Figura 13.2). Durante a evolução, ocorre fibrose, com diminuição do tamanho das adrenais, as quais apresentam calcificações em cerca de 50% dos casos (Figura 13.3). Raras vezes, o tratamento da tuberculose leva à melhora da insuficiência adrenal.

**Figura 13.2** - Tuberculose adrenal inicial



**Legenda:** notar o aumento de tamanho das adrenais (setas), com liquefação central à tomografia.

**Figura 13.3** - Tuberculose adrenal tardia



**Legenda:** notar a diminuição do tamanho das adrenais (setas) e a presença de calcificações à tomografia.

A insuficiência adrenal primária é relativamente comum em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), acometendo de 5 a 8% desses pacientes, nos quais pode ser devida ao acometimento adrenal por infecções oportunistas – citomegalovírus, criptococose, histoplasmose –, ao próprio vírus HIV, a um sarcoma de Kaposi ou linfoma acometendo adrenais, ou ao uso de medicações bloqueadoras da esteroidogênese no tratamento de doenças oportunistas – cetoconazol, rifampicina.

### 13.2.1.3 Infarto adrenal

A hemorragia intra-adrenal bilateral, causada por hemorragia ou trombose da veia suprarrenal, pode ser causa de insuficiência adrenal e associa-se, principalmente, à meningococemia (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), coagulação intravascular disseminada e síndrome dos

anticorpos antifosfolípidos. Infecções por *Pseudomonas aeruginosa* e *Haemophilus influenzae* também estão associadas. Os achados são inespecíficos, podendo haver dor abdominal, febre, sinais de hemorragia e hipotensão. A tomografia confirma hemorragia intra-adrenal.

#### 13.2.1.4 Medicações

Drogas que diminuem a síntese de cortisol (etomidato, mitotano, aminoglutetimida, cetoconazol, metirapona) ou aceleram o *clearance* hepático de cortisol (rifampicina, fenitoína, barbituratos) podem levar à insuficiência adrenal, principalmente em pacientes com reserva hipofisária ou adrenal limitada.

#### 13.2.1.5 Adrenoleucodistrofia

É uma doença hereditária ligada ao X, que afeta meninos de 5 a 12 anos e cursa com defeito na betaoxidação de ácidos graxos insolúveis de cadeia longa, os quais acabam por se depositar nos tecidos, resultando em insuficiência adrenal e doença neurológica desmielinizante progressiva e fatal.

#### 13.2.1.6 Metástases tumorais

Embora o acometimento das adrenais por metástases não seja raro, a insuficiência adrenal resultante de metástases é incomum, pois é necessária a destruição de cerca de 90% do parênquima adrenal (bilateral) para que os pacientes desenvolvam sintomas de hipoadrenalismo. Os principais carcinomas associados são os de pulmão, mama, linfoma e sarcoma.

### 13.2.2 Causas secundárias e terciárias

Qualquer processo que envolva o hipotálamo ou a hipófise e altere o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal pode causar insuficiência adrenal secundária. Os pacientes têm deficiência de glicocorticoides e, eventualmente, de androgênios, mas não de mineralocorticoides – os quais são regulados pela renina, e não pelo ACTH. A apresentação, nesses casos, costuma ser menos dramática, com menos hipotensão e menos distúrbios hidroeletrolíticos – não ocorre hipercalemia. A causa mais comum é a parada abrupta do uso crônico de corticosteroides, ou pela falta de um ajuste adequado da dose do medicamento em situações de estresse. O uso dessas medicações, quando por mais de 3 semanas, mesmo em doses relativamente baixas, pode manter o eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal suprimido por vários meses.

### **13.2.3 Fisiopatologia**

É necessária a perda de cerca de 90% do córtex adrenal para que as manifestações clínicas de insuficiência adrenal surjam completamente. O quadro clínico será influenciado pela velocidade do acometimento das adrenais; na maioria das vezes, esse acometimento é gradual, levando a sintomas de insuficiência crônica. Porém, pode ocorrer destruição abrupta das glândulas, ocasionando apresentações agudas e graves – “crise adrenal”. Cerca de 25% dos diagnósticos de insuficiência adrenal ocorrem em pacientes em crise adrenal.

Em pacientes com insuficiência adrenal inicial (parcial), muitas vezes, há secreção de glicocorticoides ainda normal em condições basais, mas, em situações de estresse, como cirurgia ou trauma, as adrenais podem não ser capazes de aumentar adequadamente a síntese de cortisol, levando a manifestações clínicas da insuficiência adrenal. Com a

evolução do dano às adrenais, mesmo a secreção basal dos glicocorticoides acaba tornando-se deficiente e o quadro clínico aparece, mesmo fora de situações de estresse. Na insuficiência adrenal primária, ocorre marcante elevação dos níveis de ACTH, pela falta de feedback negativo do cortisol sobre o eixo hipotalâmico-hipofisário.

### **13.2.4 Diagnóstico clínico**

O quadro clínico depende da extensão da destruição das suprarrenais, do tempo de instalação da insuficiência – aguda ou insidiosa – e do tipo de esteroides deficientes – apenas glicocorticoides e androgênios ou também mineralocorticoides. As manifestações de insuficiência adrenal (deficiência de glicocorticoides) são inespecíficas, como fraqueza, fadiga, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos, entre outras, o que torna o diagnóstico difícil. Por isso, muitas vezes, o diagnóstico é realizado meses a anos após o início dos sintomas.

#### **13.2.4.1 Insuficiência adrenal primária crônica**

A deficiência de cortisol leva a sintomas constitucionais, como fadiga, fraqueza, anorexia, perda de peso e letargia, que ocorrem insidiosamente e podem passar despercebidos, pela sua natureza inespecífica. A sensação de fraqueza é relatada de forma vaga e tende a ser mais acentuada nos membros inferiores e pela manhã, quando se espera um pico fisiológico deste hormônio. A anorexia é um sintoma precoce e precede manifestações do trato gastrointestinal, como náuseas, vômitos, diarreia e, embora com menor frequência, dor abdominal, costumeiramente nas regiões dos flancos. Os pacientes podem apresentar, ainda, febre baixa como parte das manifestações.

A presença de hiperpigmentação deve-se ao aumento secundário de ACTH, que apresenta afinidade pelo receptor MC1 dos melanócitos. É o melhor sinal clínico para a diferenciação de insuficiência adrenal primária e secundária, pois a hiperpigmentação só está presente nos casos primários. Manifesta-se, principalmente, em superfícies expostas ao sol – face, pescoço e braços –, em cicatrizes recentes e em áreas de pressão – dedos, joelhos e tornozelos –, membranas mucosas, em particular, mucosas oral e genital (Figura 13.4). Se a insuficiência adrenal for de etiologia autoimune, poderá ocorrer vitiligo concomitante.

A hipotensão manifesta-se em cerca de 90%, principalmente, ou exclusivamente, na posição ortostática, podendo ser acompanhada por lipotimia ou síncope. Também sugere uma causa primária para a insuficiência adrenal, pois se relaciona com a deficiência de mineralocorticoides, cuja síntese não é diminuída naqueles com insuficiência adrenal secundária ou terciária. Outro sintoma muito sugestivo de insuficiência adrenal primária é a avidez por sal, presente em cerca de 20% dos casos.

A deficiência de produção de androgênios pelas adrenais pode levar à diminuição de pelos pubianos e axilares, um achado mais aparente no sexo feminino, já que no sexo masculino essa pilificação é mantida pelos androgênios de origem testicular. Sintomas psiquiátricos, como depressão e alteração de memória, podem ocorrer em casos de longa data, fazendo parte das causas de transtornos mentais orgânicos.

Hiponatremia e hipercalemia são achados laboratoriais clássicos. A primeira ocorre em cerca de 90% dos casos e independe da origem da insuficiência adrenal, uma vez que o cortisol baixo aumenta a produção de ADH, com reabsorção de água livre renal. A hipercalemia acontece em cerca de 2

terços dos casos de insuficiência adrenal primária por deficiência de mineralocorticoides – aldosterona.

Anormalidades hematológicas são frequentes na insuficiência adrenal: leucopenia com linfocitose relativa, eosinofilia e anemia normocrômica normocítica. Podem ser observadas alterações reversíveis de transaminases hepáticas. Também é comum hipoglicemia em jejum.

**Figura 13.4** - Hiperpigmentação na insuficiência adrenal primária



**Quadro 13.3** - Achados clínicos e laboratoriais na insuficiência adrenal

Sintomas	Frequência (%)
Fraqueza, fadiga, cansaço	100
Anorexia	100
Perda de peso	100
Sintomas do trato gastrintestinal	92
Náuseas	86
Vômitos	75
Constipação	33
Dor abdominal	31
Diarreia	16
Avidez por sal na insuficiência adrenal primária	16
Sensação de tontura postural	12
Dores musculares ou articulares	6 a 13
Hiperpigmentação na insuficiência adrenal primária	94
Hipotensão – pressão arterial sistólica < 110 mmHg	88 a 94
Vitiligo	10 a 20
Calcificação auricular	5

Achados laboratoriais	Frequência (%)
Alterações hidroeletrólíticas	92
Hiponatremia	88
Hipercalemia na insuficiência adrenal primária	64
Hipercalcemia	6
Azotemia	55
Anemia	40
Eosinofilia	17

#### 13.2.4.2 Insuficiência adrenal primária aguda

Também denominada crise adrenal ou crise addisoniana, constitui uma emergência médica. Pode ser a primeira manifestação de uma insuficiência adrenal aguda ou ser precipitada por algum agente estressor (cirurgia, infecção, trauma, desidratação) em pacientes com insuficiência adrenal crônica.

É mais comum na insuficiência adrenal primária, sendo rara na insuficiência adrenal secundária ou terciária.

A principal manifestação clínica é a hipotensão, que pode ser grave e refratária. O principal determinante da crise adrenal é a deficiência de mineralocorticoides, mas a deficiência de glicocorticoides também contribui, diminuindo a resposta vascular à angiotensina II e o seu efeito na musculatura lisa de vasos, reduzindo a síntese do substrato da renina, a sensibilidade às catecolaminas e a ação sinérgica dos

glicocorticoides com os peptídios vasoativos. Mesmo pacientes em uso de glicocorticoides podem apresentar crise adrenal caso a reposição de mineralocorticoides não esteja sendo realizada adequadamente.

A maioria apresenta fatores precipitantes que aumentam agudamente a necessidade de corticosteroides, como trauma, cirurgia, infecções, desidratação (diarreia, vômitos), interrupção abrupta do uso de glicocorticoides, hemorragias ou queimaduras. Outras manifestações clínicas incluem taquicardia, vertigens, náuseas e vômitos, com rápida evolução para choque hipovolêmico – muitas vezes, refratário. Dor abdominal pode ser uma queixa predominante. Febre baixa é possível, mas quando há infecção associada pode haver temperaturas maiores. A hiperpigmentação sugere o diagnóstico, indicando insuficiência adrenal de longa data. O achado laboratorial de hiponatremia e hipercalemia, ou de eosinofilia e hipoglicemia em pacientes criticamente enfermos, é, costumeiramente, uma das principais pistas diagnósticas.

#### 13.2.4.3 Insuficiências adrenais secundária e terciária

Apresentam quadro semelhante ao dos pacientes com insuficiência adrenal crônica, mas sem depleção de volume, hipercalemia ou hiperpigmentação. Hipotensão pode estar presente, mas não costuma ser grave, já que a secreção de mineralocorticoides é preservada. O ACTH está diminuído ou inapropriadamente normal, ao contrário das formas primárias, em que está elevado.

A causa mais comum desses distúrbios é a interrupção abrupta de glicocorticoide exógeno em pacientes que vinham fazendo uso crônico dessa medicação. Nos pacientes com

doença hipotalâmico-hipofisária, podem ocorrer deficiências de outros hormônios hipofisários. Hipoglicemia grave é encontrada principalmente em crianças com insuficiência adrenal secundária, pela deficiência associada de hormônio de crescimento, que, como o cortisol, é contrarregulador da insulina e apresenta efeito hiperglicemiante.

**Quadro 13.4** - Diferenças entre a insuficiência adrenal primária e a secundária

Insuficiência adrenal primária	Insuficiência adrenal secundária
Hipotensão mais evidente e hipercalemia em 2 terços dos casos	Hipotensão não tão acentuada quanto na primária Ausência de hipercalemia – eixo mineralocorticoide preservado
Hiperpigmentação de pele e mucosas	Sem hiperpigmentação
ACTH elevado	ACTH baixo ou normal
Associação a outras endocrinopatias nas SPAs	Associação frequente a outras deficiências hormonais – por doença hipofisária ou hipotalâmica

### 13.2.5 Diagnóstico laboratorial

A confirmação do diagnóstico de insuficiência adrenal pode ser feita de 2 formas: pela dosagem de cortisol basal ou pelo teste de estímulo.

A dosagem de cortisol basal, entre 6 e 8 horas da manhã, quando ocorre o pico de cortisol sérico, determinado pelo ciclo circadiano, confirma a insuficiência adrenal quando os valores são < 3 µg/dL. Níveis de cortisol basal acima de 18 µg/dL excluem o diagnóstico. Tais valores de corte variam na

literatura, havendo autores que sugerem valores de cortisol basal  $< 5 \mu\text{g/dL}$  para confirmação, e valores  $> 16$  ou  $> 20 \mu\text{g/dL}$  para exclusão. Quando os valores de cortisol basal resultam intermediários, entre  $4$  e  $17 \mu\text{g/dL}$ , são necessários testes dinâmicos para confirmação diagnóstica. Um cuidado a ser tomado antes da coleta é a pesquisa do uso de corticoides exógenos sistêmicos ou tópicos, pois o uso crônico leva à redução dos níveis plasmáticos de cortisol, dificultando a interpretação.

O teste mais utilizado é o de estímulo com ACTH, que consiste na administração de ACTH sintético (Cortrosina<sup>®</sup>),  $250 \mu\text{g}$  IV ou IM, com coletas de sangue nos tempos zero, 30 e 60 minutos para dosagem de cortisol – ou, alternativamente, apenas aos 60 minutos. Valores acima de  $18 \mu\text{g/dL}$  excluem insuficiência adrenal, e valores abaixo desse nível após estímulo confirmam o diagnóstico. Uma opção é o teste com ACTH em doses mais baixas ( $1 \mu\text{g}$ ), que parece mais sensível e pode detectar casos mais leves, apenas com redução da reserva adrenal, e casos de insuficiência suprarrenal secundária de curta evolução (Figura 13.5). Na falta de ACTH sintético, que não é disponível no mercado brasileiro, uma opção é avaliar a resposta do cortisol a uma hipoglicemia induzida pela injeção de insulina rápida – geralmente, insulina regular  $0,15 \text{ UI/kg}$  IV. O objetivo é reduzir a glicemia para valores inferiores a  $35 \text{ mg/dL}$ , o que, fisiologicamente, gera elevação importante de cortisol, e pode-se esperar valores  $> 18 \mu\text{g/dL}$ . Os valores de referência para insuficiência adrenal, portanto, são os mesmos do teste com ACTH sintético. Cabe lembrar que o teste de tolerância a insulina é contraindicado a pacientes com epilepsia ou doença cardiovascular ou cerebrovascular.

A dosagem de ACTH basal – sem nenhum estímulo – pode ser útil para definir a etiologia. Valores baixos de cortisol, acompanhados de ACTH aumentado ( $> 100$  pg/mL), são sugestivos de insuficiência adrenal primária. Entretanto, se o paciente apresenta cortisol baixo e ACTH  $< 100$  pg/mL – baixo ou inapropriadamente normal –, é mais provável o diagnóstico de insuficiência adrenal secundária ou terciária. O ACTH tem rápida degradação após ser coletado e deve ser colocado em gelo imediatamente para que o resultado aferido seja confiável.

Em pacientes graves (crise adrenal), não é possível esperar por um teste dinâmico. Nessa situação, recomenda-se iniciar, imediatamente, o tratamento da provável insuficiência adrenal com dexametasona – glicocorticoide sintético que não interfere nas dosagens de cortisol sérico – ou hidrocortisona e realizar um teste dinâmico no dia seguinte; ou colher uma amostra de plasma imediatamente antes do início da administração de glicocorticoides e armazená-la para posterior dosagem do cortisol.

Os anticorpos antiadrenais podem ajudar a estabelecer a etiologia. O anticorpo anticórtex adrenal está elevado em 60 a 100% dos casos de adrenalite autoimune, especialmente nos primeiros anos, com queda subsequente dos títulos, enquanto a anti-21-hidroxilase parece mais sensível e específica – positiva em cerca de 90% dos casos.

A Figura 13.5 sumariza a investigação dos pacientes com suspeita de insuficiência adrenal.

**Figura 13.5** - Investigação da insuficiência adrenal



diminuída gradualmente, a cada 1 a 3 dias, caso o fator precipitante da crise tenha sido resolvido.

A reposição volêmica deve ser realizada com solução salina, sendo recomendados de 1 a 2 L/h de solução fisiológica a 0,9% nas primeiras horas. A hipoglicemia frequentemente está associada, portanto é necessário repor glicose conforme o resultado de exames laboratoriais. Quando da interrupção da infusão salina, provavelmente será necessária a reposição de mineralocorticoides em doses usuais para insuficiência adrenal crônica quando a origem for primária. No tratamento da crise, geralmente não há necessidade de uso de mineralocorticoides (fludrocortisona), pois a hidrocortisona nas doses citadas já provê boa ação mineralocorticoide.

Devem-se, ainda, pesquisar e tratar os fatores precipitantes da crise adrenal, como infecções, desidratação, eventos cardiovasculares e outros estressores.

### 13.2.6.2 Crônico – manutenção

O objetivo da reposição hormonal é mimetizar a secreção normal de cortisol e dos demais hormônios adrenocorticais, e a reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides deve reduzir a secreção excessiva de CRH, ACTH e renina quando a insuficiência adrenal é primária:

**1. Glicocorticoides:** hoje, a dose recomendada pela literatura é de 15 a 25 mg de acetato de cortisona ou hidrocortisona, 2 terços no período matutino e 1 terço no fim da tarde. O acetato de cortisona é a droga de escolha para crianças e adolescentes, pois tem menos interferência no crescimento. Outras opções são a prednisona (5 a 7,5 mg/d, em 1 ou 2 doses) ou a dexametasona (0,25 a 0,75 mg/d, dose única), sendo que a dexametasona pode associar-se a maior risco de

osteoporose. Não há bom exame laboratorial para guiar a dose de reposição, o parâmetro é clínico – melhora dos sintomas (fraqueza, indisposição, náusea, tontura). A prednisona e a dexametasona não possuem ação mineralocorticoide, enquanto a hidrocortisona e a cortisona apresentam ação glicocorticoide e pequeno efeito mineralocorticoide. A dose de qualquer glicocorticoide deve ser transitoriamente aumentada para 2 a 3 vezes a de manutenção durante intercorrências clínicas ou estresse intenso;

**2. Mineralocorticoides:** a reposição é usualmente necessária nos casos de insuficiência adrenal primária e pode ser realizada com a fludrocortisona (Florinef®), em doses de 0,05 a 0,2 mg/d. A dose de mineralocorticoide deve ser ajustada visando à eliminação dos sintomas (hipotensão postural) e à normalização dos níveis plasmáticos de sódio e potássio, evitando-se doses excessivas que possam causar hipocalemia e hipertensão arterial. A renina em geral deve ficar no limite superior da normalidade durante o tratamento;

**3. Androgênios:** mulheres jovens podem beneficiar-se da reposição do androgênio DHEA, na dose de 50 mg/d, em associação a glicocorticoide e mineralocorticoide, mas este tratamento só deve ser usado quando há perda de libido e piora do humor apesar de reposição otimizada de glicocorticoides. O DHEA, além de melhorar a libido e a função sexual, melhora o bem-estar e o estado geral.

O portador de insuficiência adrenal deve ser orientado a sempre carregar consigo uma pulseira ou um cartão contendo a informação de que ele possui essa condição. Além disso, deve ser cuidadosamente conscientizado da importância do tratamento contínuo e da necessidade de aumento transitório das doses de glicocorticoide durante situações de estresse – dobrar a dose durante qualquer infecção.

**Quadro 13.5** - Tratamento de manutenção da insuficiência adrenal

<b>Glicocorticoides</b>		
<b>Drogas</b>	<b>Doses</b>	<b>Indicação</b>
Acetato de cortisona	15 a 25 mg/d, 2 terços cedo e 1 terço à tarde	Droga preferida em crianças
Hidrocortisona	12 a 15 mg/m <sup>2</sup> /d, 2 terços cedo e 1 terço à tarde	Droga preferida nos Estados Unidos
Prednisona	5 a 7,5 mg/d, em 1 ou 2 tomadas	Boa opção a adultos e baixo custo
Dexametasona	0,25 a 0,75 mg/d	Tomada única diária, com possível aumento do risco de osteoporose

<b>Mineralocorticoides</b>		
<b>Droga</b>	<b>Dose</b>	<b>Indicação</b>
Fludrocortisona	0,05 a 2 mg/d	Em todos os casos de insuficiência adrenal primária, especialmente se o glicocorticoide utilizado é a prednisona ou a dexametasona

<b>Androgênios</b>		
<b>Droga</b>	<b>Dose</b>	<b>Indicação</b>
DHEA	50 mg/d	Usar quando libido baixa e humor deprimido apesar de reposição otimizada de glicocorticoide

## 13.3 SÍNDROME DE CUSHING

**A síndrome de Cushing é o conjunto de sinais e sintomas causados pela exposição prolongada e excessiva a quantidades elevadas de glicocorticoides, de origem exógena – farmacológica – ou endógena.**

---

A síndrome de Cushing é o conjunto de sinais e sintomas causados pela exposição prolongada e excessiva a quantidades elevadas de glicocorticoides, de origem exógena – farmacológica – ou endógena. Quando é provocada por um adenoma hipofisário secretor de ACTH, passa a ser chamada doença de Cushing.

### **13.3.1 Etiologia**

A causa mais prevalente é a corticoterapia exógena, ou seja, o uso de glicocorticoides em apresentações farmacológicas por tempo prolongado. Os corticoides são anti-inflamatórios e imunossupressores potentes, com indicações de uso crônico nas mais diversas patologias. É importante lembrar que as preparações não só para uso sistêmico (oral, injetável), mas também para uso tópico – colírios, soluções nasais, aerossóis, inalatórios, cremes, pomadas –, podem provocar manifestações clínicas de hipercortisolismo, dependendo da dose e do tempo de exposição. O acetato de megestrol é um progestogênio com efeito glicocorticoide moderado e foi associado a alguns casos de síndrome de Cushing.

As causas endógenas, por sua vez, podem ser classificadas em ACTH-dependentes, por excesso de ACTH ou CRH, com hiperestímulo às adrenais, e ACTH-independentes – em que 1 ou ambas as adrenais secretam excessivas quantidades de

glicocorticoides de forma autônoma, ou seja, independente do estímulo do ACTH.

**Quadro 13.6** - Causas da síndrome de Cushing

<b>Causas exógenas – mais comuns</b>	Uso prolongado de corticoides: sistêmicos ou tópicos Acetato de megestrol
<b>Causas endógenas</b>	ACTH-dependentes (80%) Doença de Cushing (80%) Síndrome do ACTH ectópico (20%) Secreção ectópica de CRH (insignificante) ACTH-independentes (20%) Adenoma adrenal Carcinoma adrenal Hiperplasia macronodular Doença nodular pigmentada primária – isolada ou associada ao complexo de Carney (forma de neoplasia endócrina múltipla associada à hiperpigmentação) Expressão de receptores aberrantes adrenais: peptídeo inibitório gástrico, LH, catecolaminas

Entre as causas endógenas, 80% são ACTH-dependentes e, destas, 80% são causadas pela doença de Cushing. Em até 90% dos casos, os tumores são microadenomas hipofisários (< 10 mm de diâmetro), e apenas em 10% ocorrem macroadenomas com invasão de estruturas. A prevalência é de 2 a 8 vezes maior no sexo feminino, e a maior parte dos casos surge na terceira a quinta décadas de vida. A incidência da doença de Cushing varia de 0,6 a 6 casos por 1.000.000/ano.

Outras causas de síndrome de Cushing ACTH-dependente são a síndrome do ACTH ectópico (de 10 a 15%) e a raríssima síndrome do CRH ectópico. Entre as etiologias da secreção ectópica de ACTH, as mais comuns são o carcinoma de pequenas células do pulmão (20 a 30%), o carcinoide

brônquico (20 a 45%) e os carcinoides de pâncreas (10%) e timo (10%).

As causas ACTH-independentes são as mais comuns entre crianças. Entre elas, as mais prevalentes são o carcinoma adrenal e, em segundo lugar, o adenoma adrenal.

## 13.3.2 Diagnóstico

### 13.3.2.1 Quadro clínico

O quadro clínico é semelhante na síndrome de Cushing de origem exógena (iatrogênica) e nas causas endógenas. Os principais sintomas são ganho de peso excessivo, letargia, fraqueza muscular, irregularidade menstrual, perda da libido, queixas depressivas, psicose e dor osteoarticular.

A obesidade é o sinal mais comum – 90% dos casos. A distribuição de gordura típica é a central, concentrando-se na face (“em lua cheia”), no tronco e no pescoço (“em giba de búfalo”) e poupando extremidades (Figura 13.6). Tal padrão de ganho de peso, porém, é relativamente inespecífico e pode ser visto na obesidade simples. O acúmulo de gordura na região supraclavicular (“saboneteiras”), entretanto, parece mais específico do hipercortisolismo. A deposição acontece de preferência no compartimento visceral, e, em menor grau, no subcutâneo. Crianças com Cushing têm ganho de peso associado à parada do crescimento. Paradoxalmente, indivíduos com secreção ectópica de ACTH secundária a neoplasias malignas podem ter perda de peso e poucos estigmas de Cushing, pela rapidez de instalação e gravidade do hipercortisolismo.

**Figura 13.6** - Obesidade centrípeta, característica da síndrome de Cushing



Fraqueza muscular ocorre em cerca de 60% dos casos e, em geral, acomete a musculatura proximal, principalmente dos membros inferiores, sendo um dos sinais mais específicos para o diagnóstico, causando dificuldade para levantar-se da posição sentada ou para subir degraus. Também pode ocorrer atrofia muscular.

Sintomas neuropsiquiátricos são comuns (mais de 50%) e podem ser graves, variando de apatia, letargia ou depressão a euforia ou psicose. Perda de memória, distúrbios do sono e déficits cognitivos também podem estar presentes.

Osteopenia é comum em pacientes com síndrome de Cushing, em até 80% dos casos, decorrendo dos efeitos do cortisol no metabolismo ósseo – redução da expressão de IGF-1, inibição direta dos osteoblastos – e do hipogonadismo secundário ao hipercortisolismo. Também há redução da absorção intestinal de cálcio e vitamina D, agravando o quadro. A hipercalciúria pode levar à nefrolitíase.

Necrose asséptica da cabeça do fêmur é um achado raro, mas deve ser pesquisada nos portadores dessa síndrome que se apresentam com dor no quadril e osteopenia/osteoporose, com aumento do risco de fraturas.

A plethora facial acontece em 70%. Outras manifestações cutâneas são hirsutismo, hipertricose – excesso de pelos em áreas cutâneas não dependentes de androgênios –, acne e alopecia. Estrias cutâneas violáceas ou arroxeadas em abdome inferior, flancos, coxas, pescoço e axilas ocorrem em cerca de 70% e são muito sugestivas de hipercortisolismo quando são largas (largura > 1 cm – Figura 13.7). Equimoses aos mínimos traumas, refletindo a fragilidade capilar e a atrofia cutânea por redução da produção de colágeno na pele, podem estar presentes em cerca de 50%. Acantose *nigricans* pode ser

observada em cerca de 30%. Devido à imunossupressão causada pelo excesso de glicocorticoides, podem surgir candidíase mucocutânea e outras micoses.

**Figura 13.7** - Estrias violáceas largas na síndrome de Cushing



Hipertensão arterial está presente em 75 a 90% dos casos, de predomínio diastólico, enquanto *diabetes mellitus* ou intolerância a glicose podem ser vistos em 40 a 80% – visto que o cortisol é um hormônio contrarregulador insulínico.

A alteração hidroeletrolítica mais característica da síndrome de Cushing, que ocorre principalmente quando há secreção de ACTH ectópico (80%), mas que também ocorre nas outras etiologias, é a alcalose hipocalêmica. Os glicocorticoides em concentrações extremamente elevadas passam a agir nos receptores de aldosterona, determinando eliminação de potássio.

Hipogonadismo é comum, tanto em homens como em mulheres. A redução da função gonadal vem acompanhada de baixos níveis de gonadotrofinas (LH e FSH), apontando,

portanto, para uma causa central – hipogonadismo hipogonadotrófico. Decorre do hipercortisolismo e cursa com infertilidade, amenorreia, osteoporose, redução da libido e disfunção erétil. Muitas vezes é reversível com a correção do excesso de glicocorticoides.

Os casos mais graves de síndrome de Cushing costumam ser os provocados pela secreção ectópica de ACTH, pois os pacientes tendem a apresentar-se com níveis extremamente elevados de ACTH e cortisol. Em alguns casos de secreção ectópica de ACTH de instalação abrupta, pode haver apenas hipocalcemia e miopatia graves, sem os estigmas típicos da síndrome de Cushing.

Em resumo, as características clínicas do hipercortisolismo são: obesidade centrípeta (90%); atrofia e fraqueza muscular (60%); estrias violáceas largas; fácies “em lua cheia”, com pletora facial; equimoses por fragilidade capilar; hiperandrogenismo – acne, hirsutismo –; neuropsiquiátricos: depressão, euforia, psicose (> 50%); hipogonadismo (amenorreia, perda da libido); hipertensão arterial (70%); diabetes ou intolerância a glicose (40 a 80%); osteoporose, necrose asséptica da cabeça femoral; alcalose hipocalêmica; infecções oportunistas – candidíase.

### 13.3.2.2 Exames laboratoriais

O primeiro passo na investigação de suspeita de síndrome de Cushing é determinar se o paciente está em uso de qualquer tipo de preparação contendo corticoides. Em caso de uso prolongado dessas medicações, fica determinado o hipercortisolismo exógeno, desde que as manifestações clínicas sejam compatíveis. Indivíduos como esses

apresentarão valores reduzidos de cortisol plasmático, pela supressão das adrenais pelo uso de corticoide exógeno.

Quando o quadro clínico é sugestivo e o paciente não está em uso de corticoterapia, a investigação laboratorial deve acontecer em 2 etapas distintas.

### 13.3.2.3 Confirmação do hipercortisolismo

Os exames que podem ser utilizados para a confirmação do excesso de glicocorticoides estão discriminados na Quadro 13.7.

**Quadro 13.7** - Exames para confirmação de hipercortisolismo endógeno

Exames	Características	Interpretações
Teste de supressão com dexametasona	Administração de 1 mg de dexametasona oral às 23 horas, com dosagem de cortisol sérico às 8 h do dia seguinte	Normal: < 1,8 µg/dL
Cortisol livre urinário de 24 horas	Dosagem da excreção de cortisol livre em uma amostra de urina de 24 horas; aumentada em 95 a 100% dos casos de síndrome de Cushing	Normal: depende do kit
Cortisol sérico da meia-noite	Dosagem do cortisol à meia-noite; valores elevados refletindo a perda do ciclo circadiano normal do cortisol. Opção: dosagem do cortisol salivar – dispensa internação	Normal: < 1,8 µg/dL (soro) ou > 0,13 µg/dL (saliva)

A dosagem do cortisol urinário livre nas 24 horas fornece medida integrada da secreção de cortisol durante o dia. A principal limitação da aplicação desse exame é a insuficiência

renal crônica avançada. Pode estar negativo em até 15% dos casos de síndrome de Cushing, se for colhida uma única amostra isolada. Para aumentar sua sensibilidade, recomenda-se a repetição 3 vezes; níveis normais nas 3 ocasiões excluem o hipercortisolismo – sensibilidade entre 95 e 100%. Valores de 3 a 4 vezes maiores do que o limite superior do normal são altamente sugestivos de hipercortisolismo. Entretanto, elevações discretas podem ser vistas nas situações em que há hiperativação do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal – depressão grave, alcoolismo, transtornos de ansiedade, obesidade –, estados conhecidos como pseudo-Cushing.

Outro exame é o teste de supressão do cortisol após a tomada de dexametasona, na dose de 1 mg, entre 23 horas e meia-noite, com dosagem do cortisol sérico na manhã seguinte, entre 8 e 9 horas.

Níveis de cortisol inferiores a 1,8 µg/dL tornam o diagnóstico de síndrome de Cushing pouco provável, com sensibilidade de 98% e especificidade entre 85 e 90%. Um problema com esse exame é a alta proporção de falsos positivos (30%) em pacientes com pseudo-Cushing, como obesidade, doença psiquiátrica e alcoolismo.

A dosagem de cortisol sérico à meia-noite também é útil para a confirmação do hipercortisolismo, pois uma das manifestações mais precoces de alterações do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal é a perda do ritmo circadiano de secreção do cortisol. Indivíduos normais têm diminuição da secreção de cortisol, atingindo o nadir (< 1,8 µg/dL) por volta da meia-noite. Esse é um limiar com sensibilidade alta (100%), mas especificidade baixa, uma vez que muitos com estados de pseudo-Cushing podem ter cortisol sérico à meia-noite maior que 1,8 µg/dL. Contudo,

cortisol à meia-noite maior que 7,5 µg/dL parece diferenciar, com especificidade próxima a 100%, os casos de doença de Cushing dos de pseudo-Cushing. As principais limitações da dosagem são a necessidade de hospitalização por, pelo menos, 48 horas e a disponibilidade do laboratório para o procedimento nesse horário.

Uma alternativa que dispensa internação é a dosagem de cortisol noturno na saliva, que tem boa correlação com o cortisol plasmático. Alguns autores sugerem, inclusive, que a avaliação de cortisol salivar à meia-noite teria acurácia superior a todos os outros testes para confirmação do hipercortisolismo, devendo ser incluída na avaliação de todos os pacientes com suspeita de Cushing.

Cabe lembrar que a simples avaliação do cortisol plasmático basal pela manhã não é útil para diagnosticar hipercortisolismo, pois indivíduos saudáveis podem ter valores de pico de cortisol tão altos quando indivíduos com síndrome de Cushing.

#### 13.3.2.4 Definição da etiologia

Confirmado o hipercortisolismo pelos exames citados, resta definir a etiologia do quadro. O próximo passo é a dosagem de ACTH, a ser realizada em, pelo menos, 2 ou 3 amostras colhidas entre 8 e 9 horas da manhã, com intervalos de, no mínimo, 15 minutos. O ACTH deve ser imediatamente alocado em gelo após coleta.

**1. ACTH baixo:** valores muito baixos ou indetectáveis de ACTH (< 10 pg/mL) indicam etiologia ACTH-independente; nesse caso, deve ser feita Tomografia Computadorizada (TC) ou Ressonância Nuclear Magnética (RNM) de abdome para localizar um provável tumor de suprarenal;

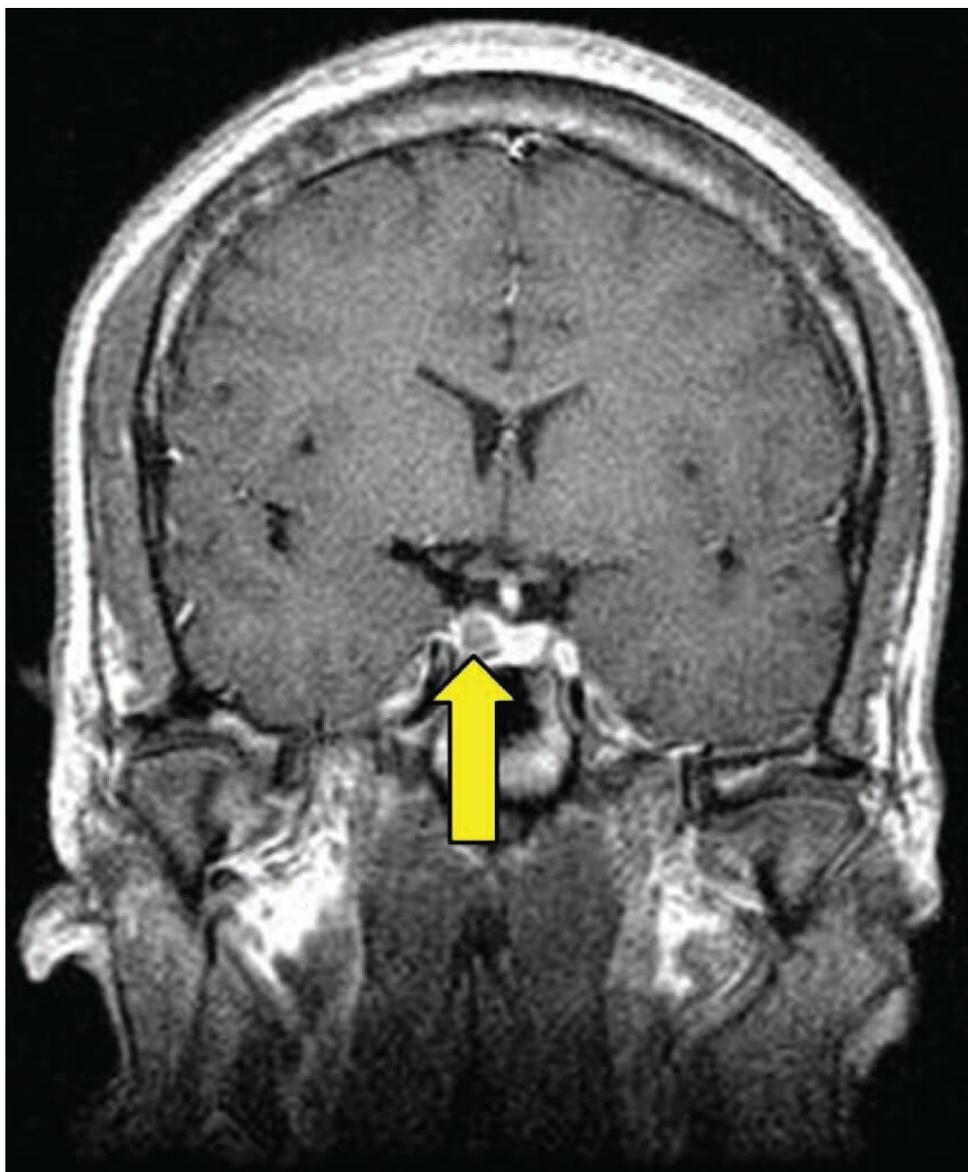
**2. ACTH normal ou elevado:** valores de ACTH maiores que 10 a 20 pg/mL indicam etiologia ACTH-dependente. A maioria dos indivíduos nessa situação apresenta um adenoma hipofisário secretor de ACTH – doença de Cushing –, mas os eventuais pacientes com síndrome da secreção ectópica de ACTH (de 10 a 15%) podem apresentar valores semelhantes de ACTH e cortisol nos testes bioquímicos, o que torna, muitas vezes, extremamente difícil a diferenciação entre as 2 etiologias. Entretanto, tal distinção é obrigatória, pois é fundamental para definir a melhor estratégia terapêutica. Valores de ACTH extremamente elevados (> 300 pg/mL) são bastante sugestivos de secreção ectópica.

Vários testes podem ser utilizados para tentar diferenciar a fonte hipofisária (doença de Cushing) das fontes ectópicas do excesso de ACTH, como o teste de supressão com altas doses de dexametasona (8 mg às 23 horas em dose única; supressão do cortisol > 50% indica doença de Cushing), o teste de estímulo com CRH ou DDAVP (acetato de desmopressina – elevação significativa do ACTH ou cortisol indica doença de Cushing) ou, nos casos que permanecem duvidosos, o cateterismo bilateral de seios petrosos inferiores – exame padrão-ouro.

### 13.3.2.5 Exames de imagem

Quanto aos estudos de imagem, na suspeita de doença de Cushing deve-se realizar ressonância magnética da hipófise. Macroadenomas têm mais do que 1 cm de diâmetro. Os adenomas responsáveis pela doença de Cushing (Figura 13.8) costumam ser pequenos, com diâmetro médio de 6 mm.

**Figura 13.8** - Microadenoma hipofisário – na metade direita da hipófise – à ressonância nuclear magnética



Portanto, deve-se ter muito cuidado na interpretação dos exames, uma vez que até 10% da população normal pode apresentar uma imagem sugestiva de microadenoma (“incidentaloma” hipofisário) e não apresentar clínica nenhuma. Em geral, aqueles com clínica sugestiva de síndrome Cushing, com testes compatíveis confirmatórios do hipercortisolismo e ACTH elevado ou normal, que apresentem tumor hipofisário com mais de 6 mm de diâmetro, podem ser encaminhados para tratamento – cirurgia transesfenoidal – sem testes adicionais. Para os demais casos, investigação

adicional com cateterismo dos seios petrosos pode ser necessária para evitar cirurgia de hipófise em “incidentaloma” não relacionado à síndrome de Cushing – por secreção ectópica de ACTH.

Na síndrome do ACTH ectópico, o paciente deve ser submetido a TC ou RNM de pescoço, tórax e abdome para pesquisa do tumor primário, que pode ser um câncer pulmonar de pequenas células, ou um carcinóide brônquico ou pancreático ou tímico. Em alguns casos, não é encontrada a fonte do ACTH, e exames mais específicos, como PET-CT marcado com gálio, podem levar ao diagnóstico.

### **13.3.3 Diagnóstico diferencial**

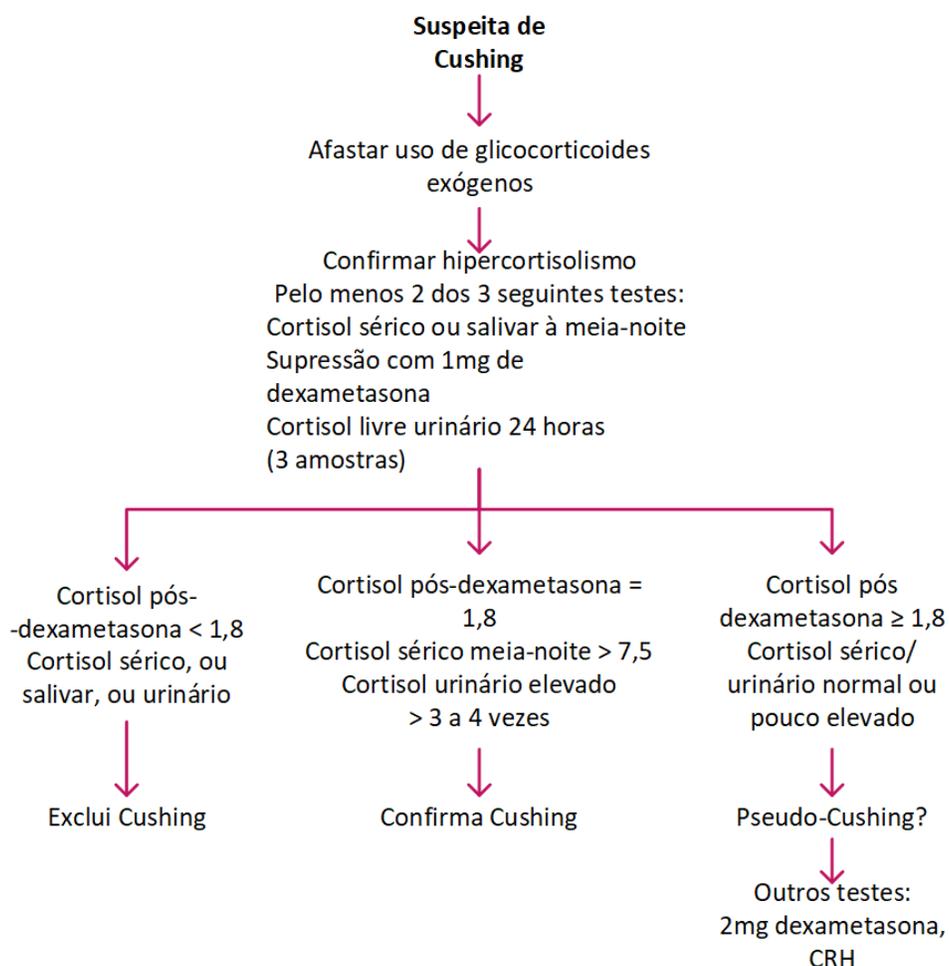
Vários achados da síndrome de Cushing são inespecíficos e podem ser encontrados em outras condições, como a obesidade comum, que pode cursar com hipertensão arterial, diabetes, estrias e até mesmo “em giba de búfalo”, ou a síndrome dos ovários policísticos – hirsutismo, acne, sobrepeso, irregularidade menstrual. Nesses casos, a investigação laboratorial geralmente descarta o hipercortisolismo.

Entretanto, alguns casos de obesidade grave e doenças psiquiátricas – depressão, alcoolismo, ansiedade, pânico – podem apresentar aumento do cortisol livre urinário de 24 horas e ausência de supressão após 1 mg de dexametasona, na ausência de hipercortisolismo verdadeiro – pseudo-Cushing. Outros exames podem ajudar a diferenciar essas situações da síndrome de Cushing verdadeira: a supressão com dexametasona 0,5 mg, a cada 6 horas, por 48 horas, ou o cortisol da meia-noite, com maior frequência, resultam

normais no pseudo-Cushing, embora, muitas vezes, a distinção entre as 2 condições seja difícil.

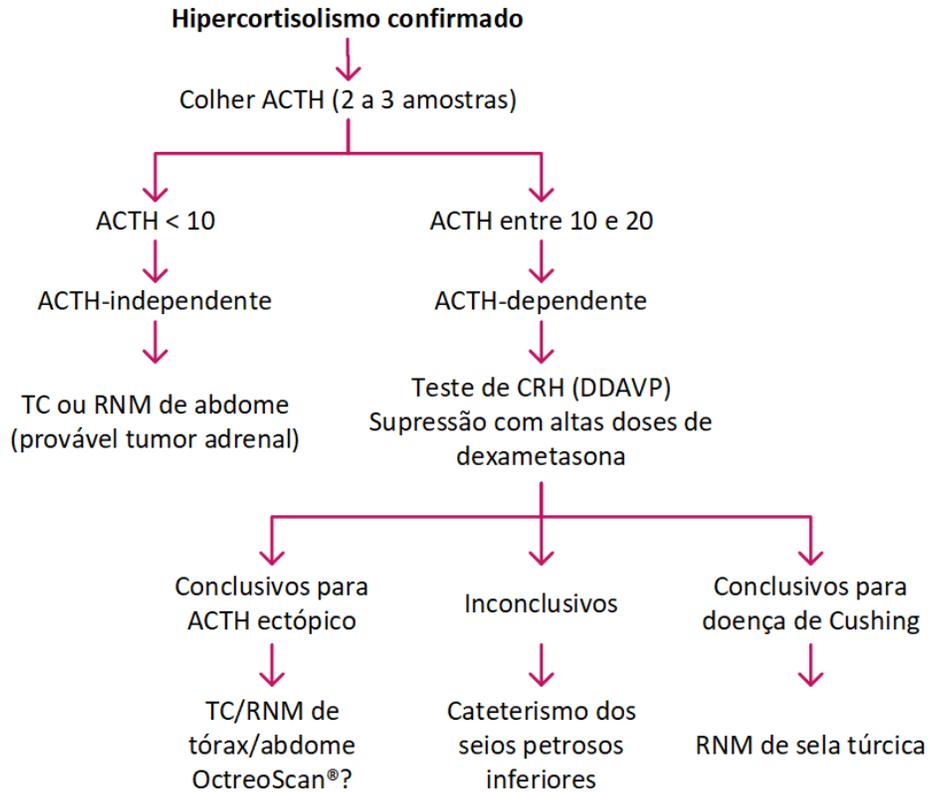
As Figuras 13.9 e 13.10 sumarizam, respectivamente, a primeira e a segunda etapa da investigação laboratorial em pacientes com suspeita de síndrome de Cushing.

**Figura 13.9** - Confirmação laboratorial do hipercortisolismo, na suspeita de síndrome de Cushing endógena



**Fonte:** elaborado pelos autores.

**Figura 13.10** - Investigação etiológica da síndrome de Cushing endógena



**Fonte:** elaborado pelos autores.

Nos casos de hipercortisolismo ACTH-dependente, há serviços que optam diretamente pela ressonância magnética da hipófise e, uma vez que doença de Cushing (adenoma hipofisário) é muito mais comum do que secreção ectópica de ACTH, procedem direto para a ressecção transesfenoidal quando identificado adenoma hipofisário  $\leq 6$  mm, dispensando, portanto, teste do CRH ou supressão com altas doses de dexametasona quando há adenoma claramente visualizado.

### 13.3.4 Tratamento

A primeira opção de tratamento para a doença de Cushing é a cirurgia hipofisária por via transesfenoidal para a exérese do

adenoma, com radioterapia complementar em casos selecionados. A cura acontece em 80 a 90% dos microadenomas e em torno de 50% dos macroadenomas.

A radioterapia é tratamento de segunda linha, com taxa de sucesso inferior à da cirurgia, e o controle do hipercortisolismo é lento e gradual, podendo levar vários anos. O hipopituitarismo, que ocorre em cerca de 50% dos casos após alguns anos, e a possibilidade de complicações imediatas e tardias, como radionecrose, lesão de vias ópticas e indução de neoplasias secundárias, limitam seu uso.

Na síndrome do ACTH ectópico, deve-se realizar o tratamento específico para a doença de base – remoção do tumor. Quando o tumor primário não é localizado, pode-se usar o cetozonazol para inibir a síntese de cortisol pelas adrenais, em doses iniciais de 200 a 400 mg/d, podendo-se aumentá-las até 600 a 1.200 mg/d. Deve-se monitorizar as transaminases durante o uso do cetozonazol pela possibilidade de hepatotoxicidade.

Na síndrome de Cushing ACTH-independente, a terapêutica consiste na adrenalectomia unilateral ou, eventualmente, bilateral quando nos raros casos de produção exacerbada em ambas as glândulas, com grande possibilidade de remissão.

Casos recorrentes ou refratários à terapia inicial – hipercortisolismo persistente – podem ser tratados por meio da adrenalectomia bilateral ou, preferencialmente, com o uso de medicamentos bloqueadores da síntese de esteroides adrenais – cetozonazol, mitotano, metirapona – ou de antagonistas do receptor dos glicocorticoides – mifepristona.

## **13.4 SÍNDROME DE NELSON**

Ocorre em pacientes com doença de Cushing de difícil controle que são submetidos à adrenalectomia bilateral. Caracteriza-se por crescimento acelerado do adenoma hipofisário preexistente, hiperpigmentação intensa e generalizada e níveis elevados de ACTH (> 1.000 pg/mL). Apoplexia hipofisária pode ser observada em 25%.

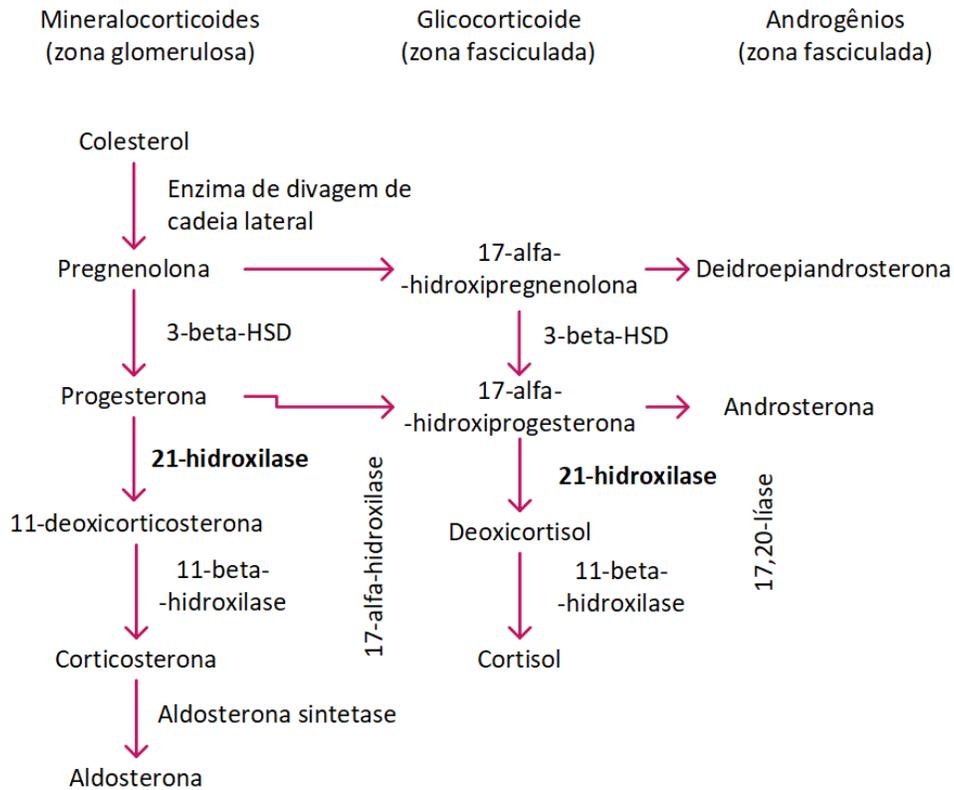
Afeta cerca de 20% dos indivíduos com doença de Cushing submetidos à adrenalectomia bilateral e surge de 1 a 3 anos após a remoção das adrenais, principalmente na infância e no sexo feminino. O tratamento pode ser cirúrgico, com poucas chances de cura, uma vez que a adrenalectomia só é realizada em casos já refratários, ou radioterápico – estereotáxica ou convencional.

## **13.5 HIPERPLASIA ADRENAL CONGÊNITA – HAC**

Compreende um conjunto de síndromes clínicas resultantes de defeitos congênitos na síntese dos esteroides adrenocorticais. A causa mais comum, de 90 a 95% dos casos, é a deficiência de 21-hidroxilase, que leva à produção deficiente de cortisol e, na maioria das vezes, de aldosterona, com perda do feedback negativo sobre a hipófise, aumento do ACTH, com consequente aumento das adrenais e hiperestímulo à produção de androgênios, cuja síntese não é prejudicada pelo defeito enzimático específico.

A deficiência de 21-hidroxilase é uma doença autossômica recessiva, causada por mutações no gene CYP21A2. A forma não clássica, tardia, é a apresentação mais comum e pode ser observada em até 1 a 3% da população geral.

**Figura 13.11 - Resumo da esteroidogênese adrenal**



**Fonte:** elaborado pelos autores.

### 13.5.1 Quadro clínico

As manifestações clínicas da Hiperplasia Adrenal Congênita (HAC), causada pela deficiência de 21-hidroxilase, dividem-se nas provocadas pela deficiência de glicocorticoides e mineralocorticoides e nas causadas pelo excesso de androgênios.

Entre neonatos do sexo feminino (46,XX), a exposição intrauterina a altas concentrações de androgênios (DHEA, androstenediona) leva a genitália ambígua, virilização progressiva, avanço da idade óssea e crescimento linear acelerado – com fechamento precoce das epífises e perda de

estatura na vida adulta. Em casos mais leves, em que a deficiência enzimática não é tão grave (forma tardia ou não clássica da HAC), as manifestações de hiperandrogenismo podem surgir apenas na peripuberdade, sem virilização ao nascimento, originando um quadro semelhante ao da síndrome dos ovários policísticos, ou na vida adulta, mimetizando síndrome dos ovários policísticos ou na investigação de infertilidade.

Quando há deficiência de mineralocorticoides associada (em 75% dos casos), a criança apresenta-se, ainda no período neonatal, com hipovolemia, hipotensão, choque, hipercalemia e acidose metabólica, com alto risco de morte caso o diagnóstico e o tratamento não sejam efetuados rapidamente. Nas formas mais graves, com menor ação enzimática, ocorre deficiência de aldosterona, o que caracteriza a chamada “forma clássica perdedora de sal”, enquanto a virilização sem deficiência de mineralocorticoides constitui a “forma virilizante simples” da HAC. A deficiência de mineralocorticoides é observada nas formas com atividade residual de 21-hidroxilase menor que 2% do normal.

### **13.5.2 Diagnóstico**

Na suspeita de HAC, deve-se dosar, inicialmente, a 17-hidroxiprogesterona (17-OH-P) plasmática basal. Se  $> 1.500$  ng/dL, faz-se o diagnóstico e, se  $< 115$  ng/dL, exclui-se o diagnóstico. Muitas vezes, entretanto, é necessária a realização de teste de estímulo com ACTH (250  $\mu$ g IV ou IM), com coleta de sangue aos 30 e 60 minutos, para avaliar melhor o status do paciente, já que portadores da forma tardia podem ter 17-OH-P basal normal ou discretamente elevada, com elevação somente após o estímulo.

Se a 17-OH-P estimulada for maior do que 1.500 ng/dL, será confirmada a HAC. Alguns autores sugerem evitar a coleta de 17-OH-P basal, devido ao risco de falsos negativos, preferindo o teste de estímulo com ACTH em todos os casos suspeitos.

Na faixa de valores discretamente elevados (entre 1.000 e 1.500 ng/dL) para 17-OH-P pós-estímulo, há ampla sobreposição entre heterozigotos, geralmente sem manifestações clínicas e sem necessidade de tratamento e portadores da forma não clássica (tardia) da HAC. Assim, algumas vezes, é necessário o estudo molecular – rastreamento de mutações no gene CYP21A2 – para definir HAC ou heterozigosidade assintomática.

### **13.5.3 Tratamento**

O tratamento de urgência em neonatos com a “forma perdedora de sal” consiste na reposição salina, na correção de distúrbios hidroeletrólíticos e na reposição intravenosa de glicocorticoides (hidrocortisona) e mineralocorticoides (fludrocortisona) até a estabilização do quadro.

O tratamento crônico consiste na reposição de glicocorticoides (hidrocortisona 12 a 15 mg/m<sup>2</sup>/d, em 2 a 3 doses diárias, ou acetato de cortisona 10 a 12 mg/m<sup>2</sup>/d, em 2 a 3 tomadas) por via oral, visando à supressão do ACTH e à inibição da produção excessiva de androgênios. Outras opções são a prednisolona, que pode ser usada inclusive na infância, e a prednisona ou a dexametasona, reservadas para tratamento de adultos, pelo seu potencial efeito adverso sobre o crescimento.

Os mineralocorticoides (fludrocortisona 0,05 a 0,2 mg/d) devem ser associados nas “formas perdedoras de sal”.

Os pacientes devem ser orientados a aumentar as doses de glicocorticoides em 2 a 3 vezes nas situações de estresse – qualquer infecção.

A genitália ambígua deve ser corrigida com cirurgia plástica nas meninas afetadas, preferencialmente antes dos 18 meses.

## 13.6 HIPERALDOSTERONISMO

O hiperaldosteronismo primário (HAP) é considerado por muitos autores a causa mais comum de hipertensão arterial secundária. Com o avanço das técnicas laboratoriais, detecta-se produção excessiva/autônoma de mineralocorticoides, que caracteriza o hiperaldosteronismo, em 2 a 10% dos hipertensos. O termo “hipertensão resistente”, que denomina a falta de controle pressórico com o uso de 3 anti-hipertensivos diferentes em doses otimizadas, sendo um deles um diurético tiazídico, é uma condição em que há boa resposta à espironolactona, sugerindo que uma significativa percentagem desses casos deve ter algum grau de hiperaldosteronismo.

As causas mais comuns são hiperplasia bilateral das adrenais, que muitos autores denominam de “hiperaldoesteronismo idiopático”, no qual ocorre secreção demasiada da aldosterona em resposta ao estímulo pela angiotensina II, sem evidência de tumor e adenoma da glândula adrenal, também conhecido como aldosteronoma ou síndrome de Conn, que geralmente é um tumor pequeno, com menos de 3 cm, unilateral, 3 vezes mais frequente no sexo feminino.

## 13.6.1 Diagnóstico

A maioria dos indivíduos com um adenoma produtor de aldosterona é assintomática. O principal achado é a hipertensão arterial, que pode cursar com sintomas como cefaleia e palpitações e pode ser severa e refratária ao tratamento com anti-hipertensivos. Hipocalemia é uma característica clássica, descrita na maioria dos aldosteronomas, no entanto é encontrada, atualmente, em menos de 50% dos casos. Alcalose metabólica ocorre, principalmente, nos casos com hipocalemia, e sua presença pode acarretar poliúria, câibras, tetania, parestesias, fraqueza muscular e, em casos de hipocalemia extrema, rabdomiólise, quadriparesia e fibrilação ventricular. Não há edema. Pode haver intolerância a glicose ou diabetes em até 25% dos casos.

Ainda há alguma controvérsia quanto às indicações para rastreamento. Antigamente, a avaliação da secreção de aldosterona era reservada a pacientes com hipertensão grave ou de difícil controle com hipocalemia, mas muitos autores defendem, atualmente, um leque mais amplo de situações em que a pesquisa de hiperaldosteronismo seria justificada. Há, inclusive, autores que defendem o rastreamento de hiperaldosteronismo em todos os hipertensos, mas essa recomendação está longe de ser unânime e é muito controversa.

São indicações atuais para rastreamento do hiperaldosteronismo primário:

1. Hipertensos com hipocalemia espontânea ou facilmente induzida pelo uso de diuréticos;
2. Hipertensos jovens (< 30 anos);
3. Hipertensos resistentes – hipertensão persistente, apesar do uso de, pelo menos, 3 anti-hipertensivos de classes diferentes

em doses efetivas;

4. Hipertensos com níveis pressóricos extremamente elevados (> 180 x 110 mmHg);
5. Portadores de incidentaloma adrenal;
6. História de hipertensão ou acidente vascular cerebral familiar com menos de 50 anos.

Na avaliação laboratorial, a Concentração de Aldosterona Plasmática (CAP) pode estar elevada ou no limite superior da normalidade (12 a 20 ng/dL). A Atividade Plasmática de Renina (APR) costuma estar reduzida (< 1 ng/mL/h), mas esse é um achado inespecífico, podendo estar presente em até 25% dos pacientes com hipertensão essencial. Por isso, o melhor parâmetro para rastreamento é a relação entre a CAP e a APR (CAP-APR), caracteristicamente acima de 30. Os valores de corte que parecem ter melhor acurácia incluem CAP/APR > 27 na presença de CAP > 12 ng/dL.

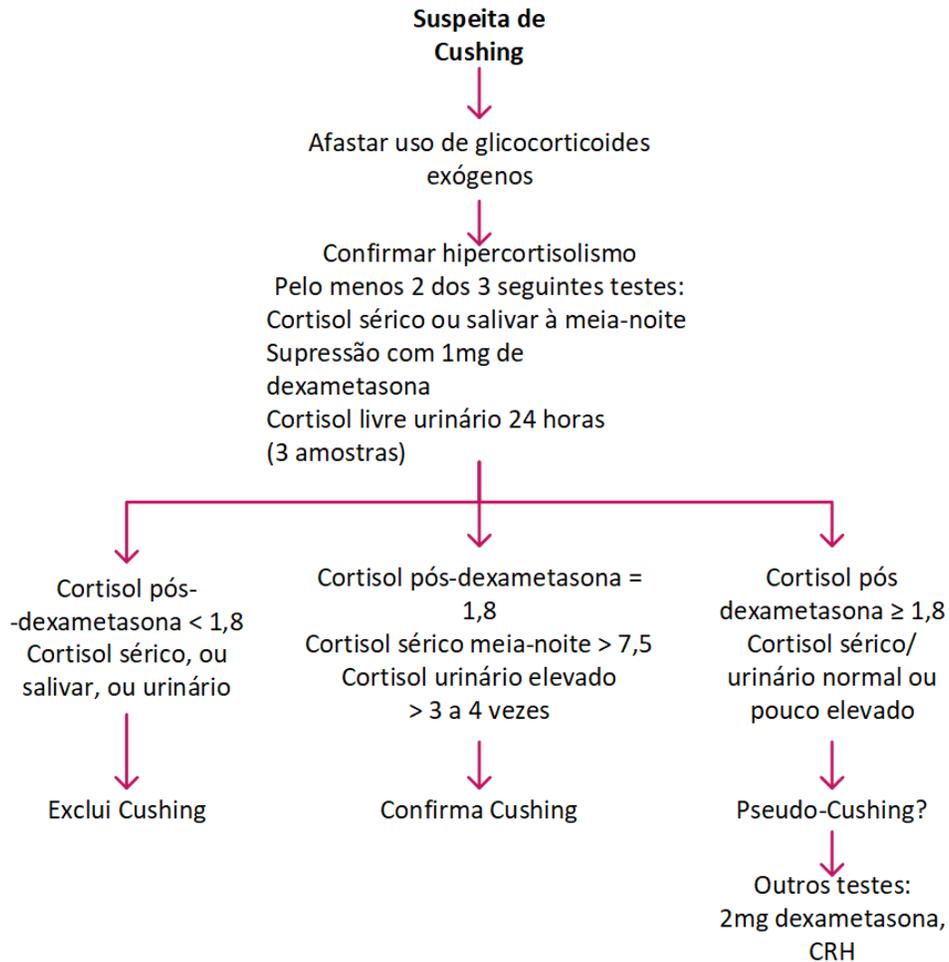
Deve-se lembrar que a avaliação de CAP e APR pode ser alterada pelo uso de diversas medicações, como betabloqueadores, anti-inflamatórios não hormonais, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina. Portanto, essas medicações devem ser suspensas, ou substituídas por alfabloqueadores ou bloqueadores dos canais de cálcio, por pelo menos 2 a 6 semanas antes da coleta desses exames.

Se a relação CAP-APR for sugestiva de hiperaldosteronismo, deve-se confirmar o diagnóstico por meio de testes dinâmicos para supressão da aldosterona. Podem-se usar, como testes, sobrecarga de sódio por via oral – 3 dias com dieta contendo 200 mols de sódio –, infusão intravenosa de solução salina, fludrocortisona ou captopril.

A sobrecarga de volume é o teste mais prático, realizada com a infusão de volume de 2 a 3 L em 4 a 6 horas (500 mL/h), com dosagem de aldosterona no fim da infusão. A resposta normal (fisiológica) seria a supressão da aldosterona. Valores maiores do que 8,5 a 10 ng/dL, nesse momento, confirmam a produção autônoma de aldosterona, enquanto valores abaixo de 5 ng/dL excluem tal possibilidade.

O teste é contraindicado na insuficiência cardíaca ou renal e deve ser realizado com cautela em idosos ou hipertensos graves. Nesses casos, uma opção seria o teste com fludrocortisona – 0,1 mg, a cada 6 horas, por 3 dias –, com dosagem de aldosterona no fim do período; CAP > 10 ng/dL ou aldosterona urinária > 10 µg/24 horas confirmam o hiperaldosteronismo (Figura 13.12).

**Figura 13.12** - Avaliação diagnóstica do hiperaldosteronismo primário



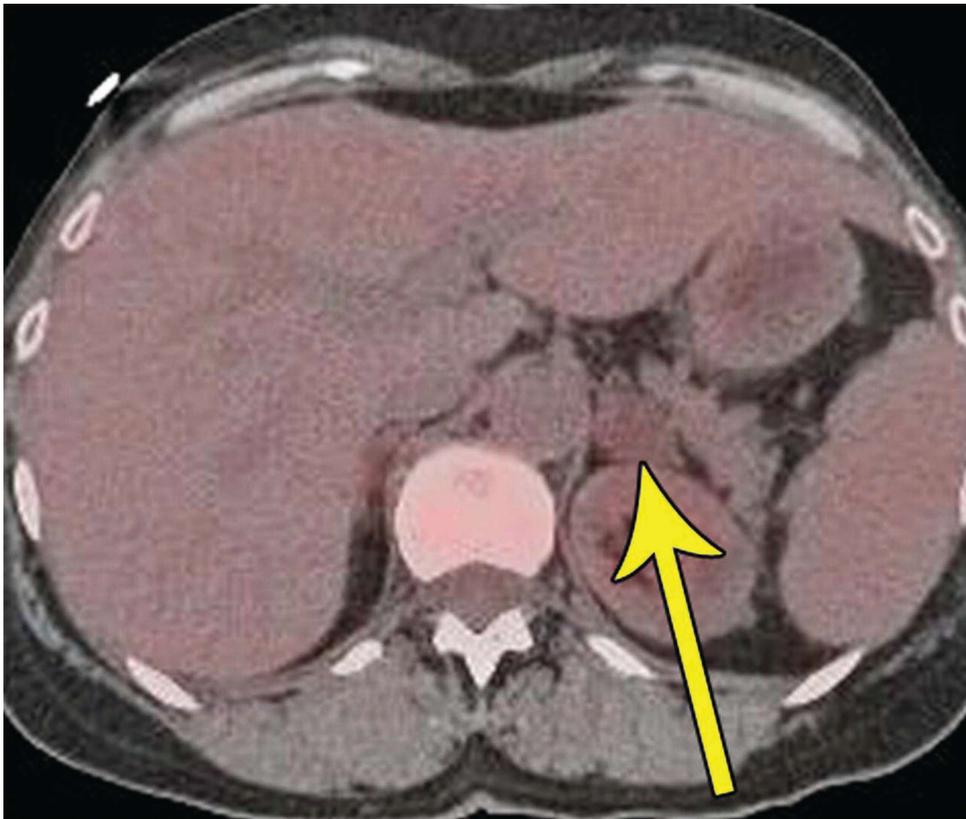
**Fonte:** elaborado pelos autores.

Exames de imagem são úteis na localização do tumor, mas muitas vezes há tumores pequenos produtores de aldosterona e é possível haver um adenoma não funcionante e o hiperaldosteronismo vir da adrenal contralateral. De qualquer forma a imagem tem importância, especialmente em mais jovens, que têm menos adenomas adrenais não funcionantes, e a técnica de escolha é a TC (Figura 13.13).

O cateterismo das veias suprarrenais é o exame padrão-ouro para diferenciar se a secreção aumentada de aldosterona é uni ou bilateral e qual a adrenal culpada; a relação entre lados

maior do que 4 sugere aldosteronoma unilateral e, se menor do que 3, secreção bilateral por provável hiperplasia de suprarrenais. O exame é difícil tecnicamente e muitas vezes necessário para definição do tratamento.

**Figura 13.13** - Tomografia computadorizada de abdome com adenoma adrenal à esquerda



### 13.6.2 Tratamento

A terapêutica do aldosteronoma consiste na exérese cirúrgica do tumor adrenal quando este é unilateral, um procedimento que reduz a pressão arterial em cerca de 100% dos casos; entretanto, apenas 50 a 60% têm normalização dos níveis pressóricos – cura da hipertensão. Nos casos refratários à cirurgia, ou quando não há lesão tumoral, como no hiperaldosteronismo idiopático, usam-se drogas

antagonistas da aldosterona (espironolactona ou eplerenona) por tempo prolongado. Os efeitos deletérios da aldosterona não são limitados à hipertensão, podendo ocorrer fibrose miocárdica mesmo em normotensos, além de aumento do risco de acidente vascular cerebral, hipertrofia do ventrículo esquerdo e arritmias cardíacas. Assim, o tratamento preferencial nos pacientes com aldosteronoma é cirúrgico, sempre que possível.

## 13.7 FEOCROMOCITOMA

Trata-se de um tumor de origem neuroendócrina, derivado das células cromafins, que produzem e secretam catecolaminas, sobretudo, adrenalina e noradrenalina. A maioria dos tumores – 90% em adultos e 70% em crianças – localiza-se na medula adrenal. Tumores extra-adrenais são denominados paragangliomas, dos quais a maior parte está no abdome – região para-aórtica, bexiga. No entanto, já foram descritos paragangliomas em todos os pontos da cadeia de gânglios do sistema nervoso simpático, da base do crânio à cauda equina. Tumores extra-adrenais têm maior risco de malignidade.

Trata-se de causa rara de hipertensão arterial, respondendo por 0,05 a 1% dos casos, embora esses valores possam ser subestimados. Atinge igualmente ambos os sexos e tem pico de incidência por volta da quarta e da quinta década. Pode ser manifestação de algumas síndromes genéticas raras, como neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (tipos 2A e 2B), síndrome de von Hippel-Lindau, neurofibromatose tipo I (de von Recklinghausen) e paraganglioma cervical hereditário. A regra dos 10 é uma forma prática de lembrar as características clínicas principais dos feocromocitomas:

1. 10% são bilaterais;
2. 10% são extra-adrenais;
3. 10% dos extra-adrenais são extra-abdominais;
4. 10% cursam sem hipertensão;
5. 10% ocorrem em crianças;
6. 10% são malignos;
7. 10% são familiares;
8. 10% recidivam após o tratamento.

### 13.7.1 Quadro clínico

O quadro clínico depende das substâncias secretadas, e a maioria secreta catecolaminas. Tumores intra-adrenais pequenos secretam, predominantemente, epinefrina, enquanto tumores grandes e/ou extra-adrenais secretam, preferencialmente, norepinefrina.

O sintoma de apresentação mais comum é a hipertensão arterial, sustentada ou paroxística, presente em até 90% dos casos. A hipertensão é, caracteristicamente, resistente à terapia medicamentosa e pode apresentar piora paradoxal com betabloqueadores e tende a apresentar grandes oscilações. Os pacientes, frequentemente, apresentam episódios de hipotensão, na maioria das vezes postural. Alguns feocromocitomas malignos podem secretar dopamina em abundância, levando a hipotensão.

A cefaleia é um sintoma relatado em 80 a 90% dos casos e costuma ser bitemporal ou holocraniana, sem fono ou fotofobia, assemelhando-se à do tipo tensional. Sudorese, palidez e taquicardia também são relatadas com frequência.

A “tríade clássica” do feocromocitoma é constituída de cefaleia, palpitações e sudorese, normalmente acompanhadas

de hipertensão. A presença dessa tríade deve levantar suspeita de feocromocitoma.

Outros possíveis sintomas são dispneia e perda de peso, sendo que esta pode ocorrer apesar da manutenção de apetite normal, provavelmente pelo aumento da glicogenólise e da lipólise, ocasionado pelo excesso de catecolaminas. Pelo mesmo motivo, pode ocorrer hiperglicemia. Outra apresentação atípica é febre de origem indeterminada.

As crises, em geral, são consequência da liberação abrupta de catecolaminas e, ocasionalmente, de outros peptídios ativos, às vezes cossecretados pelo tumor. Tendem a manter padrão característico individual e apresentar reprodutibilidade, mas com gravidade e duração variáveis. Podem ocorrer sem fator precipitante identificado, mas vários desencadeantes já foram descritos; entre eles, atividade física, traumatismos, procedimentos diagnósticos e terapêuticos (endoscopia, anestesia), estimulação direta do tumor (compressão pelo útero gravídico, palpação abdominal) ou o uso de medicações, como metoclopramida, metildopa, etanol, fenotiazinas e antidepressivos tricíclicos, ou a ingestão de alguns alimentos, principalmente os que contêm tiramina (queijos, vinho tinto ou chocolate). Em paragangliomas localizados na mucosa da bexiga ou no reto, as crises podem ser desencadeadas pela micção ou pela evacuação, respectivamente.

Essas crises, usualmente, duram de 10 a 60 minutos. Cefaleia ocorre em 80%, associada a intensa sensação de mal-estar, sudorese e palpitações. Sensações de ansiedade e apreensão são comuns, podendo estar associadas a palidez e desconforto torácico ou abdominal. As crises podem ser confundidas com episódios graves de ansiedade ou ataques de pânico e, depois delas, pode haver poliúria.

Cabe lembrar que, dado a raridade de feocromocitoma, a maior parte dos casos suspeitos mostra-se negativa para a doença após a investigação.

### **13.7.2 Diagnóstico**

Outras situações em que se deve suspeitar de feocromocitoma e realizar a investigação diagnóstica são:

1. Hipertensos jovens (< 30 anos);
2. Hipertensos com infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, arritmias, convulsões ou insuficiência renal jovens;
3. Episódios paroxísticos de hipertensão, palpitações;
4. Hipotensão ortostática;
5. Choque inexplicado;
6. História familiar de feocromocitoma e carcinoma medular de tireoide;
7. Neurofibromatose ou neuromas cutâneos;
8. Labilidade da pressão arterial;
9. Hipertensão paroxística em resposta a anestesia ou cirurgia, parto, procedimentos invasivos, drogas anti-hipertensivas;
10. Evidência radiológica de massa adrenal – incidentaloma.

O diagnóstico é confirmado pela dosagem de catecolaminas plasmáticas e metanefrinas na urina de 24 horas, aumentadas em 98% dos casos ou metanefrinas plasmáticas. O padrão mais comum é o de elevação predominante de norepinefrina, podendo também ser encontrado padrão predominante de elevação de epinefrina. O aumento de dopamina sugere malignidade.

O ácido vanil mandélico urinário já foi muito utilizado, mas sofre várias interferências e tem alta frequência de falsos negativos. Níveis aumentados de ácido vanil mandélico têm alta especificidade para o diagnóstico de tumores produtores

de catecolaminas, próxima a 100% em algumas séries, mas sua sensibilidade é muito baixa – pouco mais de 40%. A dosagem de metanefrina urinária tem sensibilidade próxima de 80% e especificidade acima de 90%.

A dosagem de catecolaminas plasmáticas, por sua vez, tem alta sensibilidade e especificidade – 94 e 97%, respectivamente. Entretanto, as produzidas na adrenal nem sempre atingem a circulação, mas os seus metabólitos, as metanefrinas (normetanefrina e metanefrina), sempre aparecem aumentados no plasma, pois vazam dos grânulos da medula adrenal. Assim, a dosagem de metanefrinas plasmáticas livres apresenta sensibilidade e especificidade de 97 e 96%, respectivamente, para casos familiares de feocromocitoma, e de 100 e 80%, respectivamente, para casos esporádicos. Essas características tornam as metanefrinas plasmáticas o exame de escolha para o diagnóstico.

Se os valores de metanefrinas ou catecolaminas, plasmáticas ou urinárias, estão aumentados mais de 5 vezes acima do limite superior da normalidade, esse achado define o diagnóstico. Alguns autores consideram que níveis acima de 2 vezes o limite superior do normal já eliminariam a necessidade de testes adicionais. Nos casos em que a elevação desses parâmetros não ultrapassa 5 (ou 2) vezes o limite superior do método, a confirmação do diagnóstico exige testes dinâmicos, como o da clonidina e do glucagon.

Várias medicações podem interferir nos testes, como o atenolol, o paracetamol e outras, por isso o paciente deve evitar seu uso por, pelo menos, 5 dias antes das dosagens.

### 13.7.2.1 Testes especiais

Entre os testes provocativos, o de maior especificidade é o do glucagon. A administração intravenosa de 1 mg pode causar crise de feocromocitoma em 90% dos portadores da doença. Dosam-se as catecolaminas plasmáticas 2 minutos após o glucagon. Caso ocorra aumento de 3 ou mais vezes nos níveis de norepinefrina, o teste é considerado positivo, apresentando alta especificidade.

O teste da clonidina é realizado, principalmente, para os pacientes com níveis altos de norepinefrina. Usa-se dose padrão de 0,3 mg de clonidina oral, coletando amostras de sangue 2 a 3 horas depois. Caso os níveis de catecolaminas não diminuam para valores menores do que o limite superior do normal para o método ou não tenham queda de, no mínimo, 50% dos níveis de norepinefrina, o teste é considerado positivo. Diminuições menores do que as referidas são sugestivas de ativação simpática.

Caso os pacientes, durante o teste, apresentem pressão arterial > 200 x 120 mmHg ou sintomas de crise hipertensiva catastrófica, devem-se usar anti-hipertensivos parenterais, como o nitroprussiato de sódio.

Antes muito utilizados, os testes provocativos não são mais recomendados, devido ao alto risco de desenvolverem crise adrenérgica.

### 13.7.2.2 Exames de imagem

A TC tem sensibilidade de 90 a 100% para tumores intra-adrenais. A RNM também pode detectar as lesões adrenais, com a vantagem adicional de que os feocromocitomas têm aspecto muito característico nesse exame: o tumor aparece como uma hiperintensidade de sinal nas imagens em T2, em comparação ao fígado.

Quando esses exames não detectam a massa – em paragangliomas, por exemplo –, pode-se usar a cintilografia com isótopos, como a metaiodobenzilguanidina (MIBG), a pentreotida marcada (OctreoScan®) ou a octreotida radiomarcada, que parecem ter sucesso limitado na localização do feocromocitoma. A tomografia com emissão de pósitrons (PET scan), com metabólitos como fluordeoxiglicose (FDG), 11-C-epinefrina, entre outros, tem sido estudada. O maior sucesso parece ser obtido com o uso de 6-18F (fluordopamina).

A Figura 13.14 sugere a abordagem diagnóstica dos pacientes com feocromocitoma.

**Figura 13.14** - Diagnóstico do feocromocitoma



tentar reverter as anormalidades hemodinâmicas e reduzir o risco de instabilidade pressórica durante o ato operatório e no pós-operatório, quando a disponibilidade de catecolaminas corporal cai vertiginosamente com a retirada do tumor. Estão indicados alfabloqueadores adrenérgicos – prazosina, doxazosina, fentolamina – por, pelo menos, 14 dias, bem como a expansão do volume plasmático com solução salina.

Betabloqueadores devem ser usados como adjuvantes aproximadamente 5 dias antes da cirurgia, mas sempre após o início dos alfabloqueadores, pois o uso isolado de betabloqueadores, na ausência de bloqueio alfa, pode levar à piora da hipertensão, com graves crises, pela ocupação das catecolaminas dos receptores alfa 1. É importante o acompanhamento rigoroso da pressão arterial no intraoperatório, com monitorização invasiva da pressão arterial, e uso de nitroprussiato ou noradrenalina intravenosa, conforme necessário. A normalização da pressão arterial acontece nas primeiras 2 semanas após a cirurgia, em 80 a 90% dos casos.

## **13.8 TUMORES E MASSAS ADRENAIS**

As massas adrenais são, muitas vezes, diagnosticadas em exames de imagem feitos por algum outro motivo – incidentalomas adrenais. A maior causa de massas adrenais são os adenomas do córtex adrenal, em 40% dos casos, que geralmente são unilaterais, pequenos (< 2 a 3 cm de diâmetro) e, na maior parte das vezes, não funcionantes, ou seja, não levam a nenhuma síndrome de excesso hormonal. Cerca de 10 a 40% dos adenomas adrenais, entretanto,

secretam cortisol (síndrome de Cushing ACTH-independente), e 1 a 3%, aldosterona (HAP).

O carcinoma adrenocortical corresponde a 2 a 5% dos casos de massas adrenais diagnosticadas por acaso, e esta percentagem vem caindo ao longo do tempo, uma vez que exames de imagem são cada vez mais feitos e mais massas são descobertas ao acaso, a maioria benigna. O carcinoma adrenal é uma doença rara, mais frequente em crianças jovens (< 5 anos) e em adultos após a quarta década. Costuma causar lesões grandes, geralmente maiores que 5 a 6 cm, de comportamento agressivo: 75% já têm metástases a distância no momento do diagnóstico. A maioria dos carcinomas é funcionante – 45% produzem glicocorticoides e androgênios, e 10% secretam apenas androgênios. O prognóstico é reservado.

Metástases para as adrenais são a segunda causa mais habitual de massas nessas glândulas (20% dos casos), visto que as adrenais são comumente atingidas pela disseminação a distância de vários tipos de câncer: mama, cólon, pulmão e linfomas. As lesões metastáticas são bilaterais em 60% dos casos. Causas mais raras incluem mielolipoma – tumor benigno com aspecto muito característico à tomografia –, tuberculose (calcificações), histoplasmose e hiperplasia adrenal de acometimento assimétrico.

### **13.8.1 Avaliação do incidentaloma suprarrenal**

Deve-se responder a 2 perguntas para avaliação diagnóstica de uma massa suprarrenal encontrada ao acaso:

1. É maligna?

## 2. É funcionante?

Dois são os fatores mais úteis na prática clínica que predizem malignidade: massa > 4 cm e atenuação > 10 unidades Hounsfield na TC sem contraste – quanto menor a atenuação mais gordura e maior a chance de adenoma – benignidade, que segue a histologia da adrenal normal. A maioria dos incidentalomas adrenais é pequena e com baixa atenuação, o que dispensa exames adicionais. Nos casos de dúvida, o uso de contraste pode ajudar, sendo que uma lavagem rápida de contraste (> 50% em 10 minutos) é característica de tumores malignos.

Em geral não se deve puncionar a adrenal e os casos suspeitos para malignidade devem ser encaminhados para adrenalectomia. O diagnóstico definitivo de carcinoma adrenal só acontece através da análise anatomopatológica por patologista experiente, através dos chamados critérios de Weiss.

A história e o exame físico podem auxiliar na distinção entre tumores funcionantes e não funcionantes quando há manifestações evidentes de excesso hormonal, mas essas manifestações podem estar ausentes.

Assim, diante de incidentaloma adrenal, independentemente de sintomas, estão indicados os seguintes estudos laboratoriais: teste de supressão do cortisol com 1 mg de dexametasona, dosagem de metanefrinas e catecolaminas na urina de 24 horas, e relação aldosterona-atividade de renina plasmática – esta última apenas quando houver hipertensão arterial sistêmica ou hipocalemia.

Tumores funcionantes, da mesma forma que aqueles com características sugestivas de malignidade, devem ser

encaminhados para cirurgia. As demais massas podem ser acompanhadas – massas menores, com características definitivamente benignas e sem produção hormonal podem ter exames nunca repetidos ou repetidos uma vez apenas, após 1 ano. Por outro lado, massas em que há um resto de dúvida devem ser seguidas rigorosa e cuidadosamente, em até 6 meses.

# Como investigar síndrome de Cushing ACTH-dependente?

A síndrome de Cushing, caracterizada por hipercortisolismo, pode ter ACTH baixo, indicando origem adrenal de hiperprodução hormonal, ou ACTH alto ou inapropriadamente normal, indicando síndrome de Cushing ACTH-dependente.

A grande maioria dos casos de síndrome de Cushing ACTH-dependente são adenomas hipofisários – também denominados doença de Cushing. Por outro lado, existem casos em que a produção de ACTH é ectópica, como em alguns tumores pulmonares.

Vários testes podem ser utilizados para tentar diferenciar a fonte hipofisária (doença de Cushing) das fontes ectópicas de produção de ACTH, como o teste de supressão com altas doses de dexametasona (8 mg às 23 horas em dose única – supressão indica doença de Cushing), o teste de estímulo com CRH ou DDAVP (acetato de desmopressina – elevação significativa do ACTH ou cortisol indica doença de Cushing) ou, nos casos que permanecem duvidosos, o cateterismo bilateral de seios petrosos inferiores (exame padrão-ouro).

Diante de síndrome de Cushing ACTH-dependente, alguns serviços procedem diretamente para a ressonância magnética da hipófise e, caso haja adenoma  $\leq$  6 mm, procedem diretamente para a cirurgia (ressecção transesfenoidal) para doença de Cushing. Havendo disponibilidade de realizar testes confirmatórios, eles são sempre indicados.

# DOENÇAS DAS PARATIREOIDES

Leandro Arthur Diehl

Rodrigo Antônio Brandão Neto

Juliana Nesi Cardoso Migliano Porto

Thiago Bosco Mendes

14

# Quais são as indicações de paratireoidectomia no hiperparatireoidismo primário?

## 14.1 INTRODUÇÃO

As paratireoides são glândulas endócrinas localizadas na região cervical, que desempenham papel fundamental na regulação da concentração sérica de cálcio. As paratireoides podem funcionar mais do que o habitual (hiperparatireoidismo) ou menos do que o habitual (hipoparatireoidismo) de forma primária (distúrbios da glândula) ou em resposta a um distúrbio do metabolismo do cálcio em outro local (resposta fisiológica, hiperparatireoidismo ou hipoparatireoidismo secundários). Neste capítulo discutiremos principalmente os distúrbios primários. Para melhor entendimento das disfunções da paratireoide é necessária uma breve revisão da sua fisiologia e do metabolismo do cálcio em humanos.

## 14.2 METABOLISMO DO CÁLCIO

A concentração sérica de cálcio é mantida dentro de limites estreitos, pela sua grande importância em diversos processos fisiológicos. Cerca de 99% do cálcio e 89% do fósforo do organismo estão armazenados nos ossos. De fato, 65% da massa óssea correspondem aos cristais de cálcio e fósforo, sendo o restante composto por colágeno (10%) e água (25%). O restante do cálcio corpóreo encontra-se no fluido extracelular e, em pequena quantidade, no meio intracelular. No sangue, 50% circulam ligados às proteínas, albumina e globulinas, e 50%, na forma livre, ionizada. A fração de cálcio ionizado é a única com importância biológica, por isso sua concentração é rigorosamente mantida na faixa de 5 mg/dL por controle hormonal. A concentração de cálcio total, entretanto, pode variar com diferenças na concentração das proteínas transportadoras – principalmente albumina.

Os órgãos mais importantes na regulação da calcemia são as paratireoides, os ossos, os rins e o intestino; as substâncias mais importantes na regulação da concentração do cálcio no meio extracelular são o paratormônio (PTH), a vitamina D e, em menor grau, a calcitonina e a proteína relacionada ao PTH (PTHrp).

### **14.2.1 Paratormônio**

As paratireoides produzem o PTH, um hormônio peptídico, composto por 84 resíduos de aminoácidos, que controla as variações minuto a minuto dos níveis de cálcio ionizado no sangue e no fluido extracelular. É o mais potente regulador da calcemia em mamíferos.

Nos ossos, o PTH liga-se a receptores específicos nos osteoblastos, estimulando a secreção do RANK, o qual se liga ao seu receptor nos osteoclastos (ligante do RANK, ou

RANKL), ativando estes e aumentando a reabsorção de cálcio da matriz óssea para a circulação sanguínea, resultando, em última instância, no aumento da calcemia. Nos rins, o PTH estimula a reabsorção de cálcio, a excreção de fósforo e a atividade da 1-alfa-hidroxilase, enzima responsável pela conversão da 25-hidroxivitamina D na forma ativa dessa vitamina, a 1,25-diidroxivitamina D (calcitriol), a qual, por sua vez, age no intestino, onde aumenta a absorção de cálcio. Assim, todas as ações do PTH convergem para o aumento da concentração sérica de cálcio e redução da fosfatemia.

Ações biológicas do paratormônio:

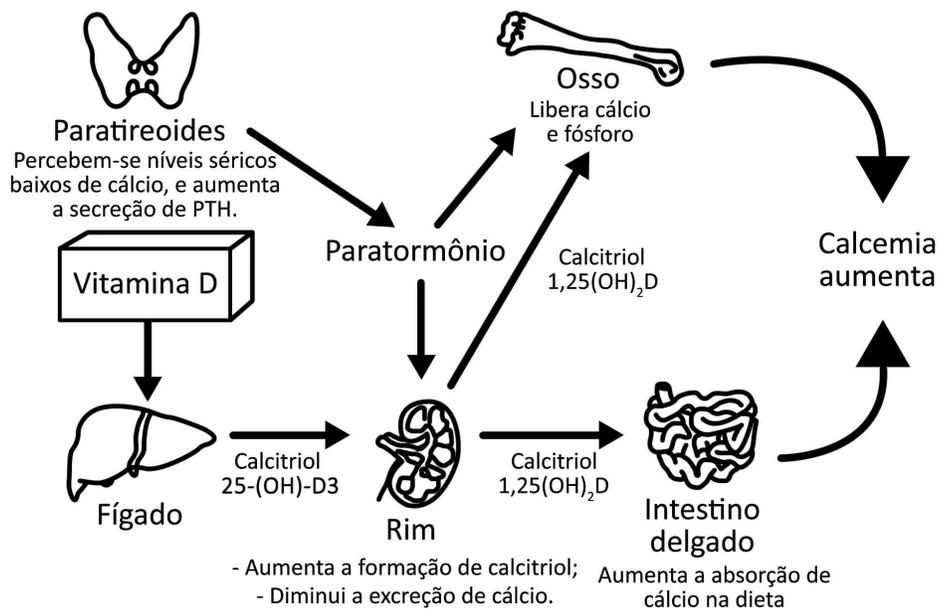
### **1. Rins:**

- a)** Aumento da reabsorção de cálcio no néfron distal;
- b)** Redução da reabsorção de fósforo nos túbulos proximais e distais, com aumento da sua excreção urinária;
- c)** Estímulo da enzima 1-alfa-hidroxilase, com aumento da síntese da 1,25-diidroxivitamina D (calcitriol) nos túbulos proximais.

### **2. Ossos:**

- a)** Forte estímulo à reabsorção óssea;
- b)** Estímulo leve a moderado à formação óssea;
- c)** Aumento da liberação de cálcio e fósforo para o sangue;
- d)** Estímulo direto à proliferação e diferenciação de osteoblastos, por meio da ligação a receptores específicos nessas células;
- e)** Estímulo à produção de RANK e M-CSF pelos osteoblastos;
- f)** Estímulo indireto, via RANKL, à atividade reabsortiva dos osteoclastos;
- g)** Inibição da apoptose dos osteoblastos e dos osteoclastos.

**Figura 14.1** - Funções do paratormônio no metabolismo do cálcio e da vitamina D



A secreção de PTH pelas paratireóides é regulada, principalmente, pela concentração de cálcio ionizado no sangue, sinalizada para as células das paratireóides por intermédio de um receptor de membrana sensível a cálcio (CaR). Assim, a hipocalcemia e a hiperfosfatemia estimulam a secreção rápida do PTH disponível nos grânulos secretórios, provendo um mecanismo de regulação da calcemia em curto prazo, minuto a minuto.

A ação do PTH no osso é complexa e depende da concentração do hormônio, do seu padrão temporal – se elevado continuamente ou de forma intermitente – e do tipo de osso estudado – cortical ou trabecular.

A administração intermitente de baixas doses de PTH, por exemplo, pode levar a aumento significativo da massa óssea trabecular, com pouco ou nenhum efeito sobre o osso cortical. É o que ocorre com a administração de PTH recombinante – teriparatida – para o tratamento da osteoporose. No entanto, a exposição contínua a concentrações elevadas, como no hiperparatireoidismo primário, leva a importante redução da

massa óssea, especialmente a cortical, com efeitos variáveis sobre o osso trabecular.

## 14.2.2 Vitamina D

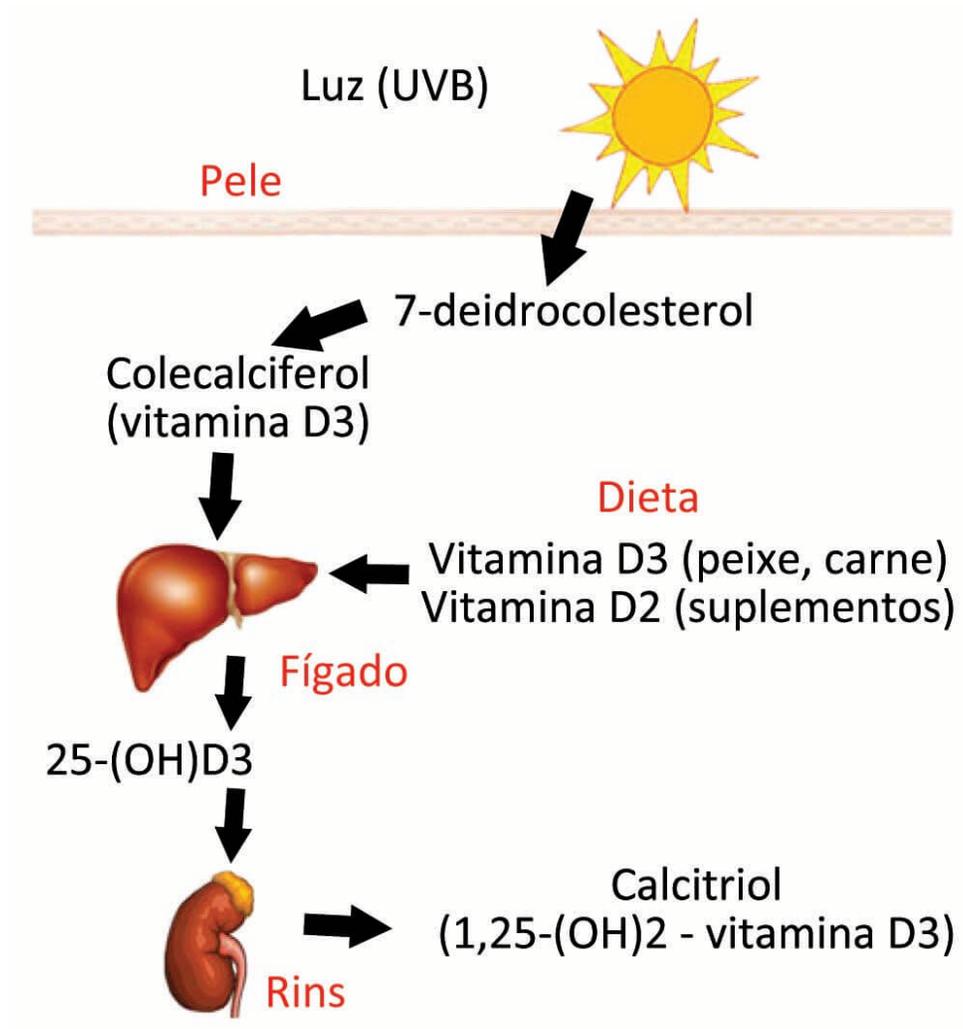
A vitamina D não é uma vitamina verdadeira, já que pode ser sintetizada pelo organismo humano, e sim um hormônio que auxilia no controle do metabolismo do cálcio. Sua maior fonte é a síntese na pele, a partir do 7-deidrocolesterol, em resposta à exposição à luz solar ultravioleta, mas uma pequena fração é obtida da dieta, principalmente de peixes gordurosos, como salmão e bacalhau. É convertida em 25-hidroxivitamina D pela enzima 25-hidroxilase no fígado e, posteriormente, em 1,25-diidroxivitamina D – a forma ativa da vitamina D, também conhecida como calcitriol – pela enzima 1-alfa-hidroxilase, nos rins (Figura 14.2).

O calcitriol liga-se ao receptor nuclear da vitamina D (VDR), provocando o estímulo à absorção de cálcio e fósforo pelo intestino, a ativação da reabsorção óssea e a regulação da transcrição gênica e da proliferação celular nas paratireoides. A enzima 1-alfa-hidroxilase renal é estimulada pelo PTH e pela hipofosfatemia, inibida pela hipercalcemia e pela própria 1,25-diidroxivitamina D – produto final.

A vitamina D parece ter outras ações importantes, além dos seus efeitos reguladores da calcemia e do metabolismo ósseo: regula a diferenciação e a proliferação celular nas células hematopoéticas e inibe a proliferação das células mamárias e dos ceratinócitos, o que a torna útil no tratamento da psoríase, na forma do seu derivado calcipotriol, além de prováveis efeitos nos sistemas cardiovascular e imunológico. No tecido neuromuscular, a vitamina D aumenta a força

muscular, sua reposição pode eventualmente diminuir o risco de quedas e de fraturas do fêmur.

**Figura 14.2** - Metabolismo da vitamina D



**Fonte:** adaptado de PortalPed, 2017.

### 14.2.3 Outras substâncias

Outro hormônio que pode influenciar a calcemia é o PTHrp, que se liga aos receptores do PTH e eleva o cálcio sérico. O PTHrp é secretado por algumas neoplasias e é o responsável

pela hipercalcemia humoral da malignidade; seu papel fisiológico ainda não é totalmente esclarecido, mas parece ter importância no transporte placentário de cálcio durante a vida fetal e na secreção de cálcio no leite durante a amamentação.

A calcitonina é um hormônio produzido pelas células parafoliculares (células C) da tireoide, essencial para a regulação do cálcio sanguíneo em peixes e roedores, mas com limitada importância em humanos, nos quais a deficiência completa de calcitonina, como acontece após tireoidectomia total, não apresenta nenhum efeito sobre a calcemia. Liga-se a receptores nos osteoclastos maduros, em que diminui sua atividade reabsortiva, levando à redução da calcemia, e eleva-se em resposta à hipercalcemia. Como inibe a reabsorção óssea, pode ser usada como agente terapêutico na doença de Paget, na hipercalcemia da malignidade e pode até ser usado por curto período no tratamento da osteoporose, apesar de não ser um agente de escolha nessa situação.

**Quadro 14.1** - Ações biológicas dos principais reguladores do metabolismo do cálcio Paratormônio

### Paratormônio

Nos ossos	Estimula a atividade osteoclástica (reabsorção óssea), liberando cálcio para o sangue
Nos rins	Aumenta a reabsorção tubular de cálcio e a excreção tubular de fósforo Aumenta a síntese do calcitriol
Efeitos finais	Aumenta a calcemia e reduz a fosfatemia

### Vitamina D – forma ativa: 1,25-diidroxivitamina D, ou calcitriol

No intestino	Aumenta a absorção intestinal do cálcio e fósforo
Nos ossos	Estimula a diferenciação dos osteoclastos
Nos rins	Estimula a reabsorção tubular de fósforo
Na paratireoide	Inibe a secreção de PTH
Outros	Regula a diferenciação e proliferação celular
Efeitos finais	Aumenta a calcemia e a fosfatemia

### Calcitonina

Nos ossos	Inibe a atividade osteoclástica
Efeito final	Há discreta redução da calcemia, sem efeito clínico considerável

## 14.3 HIPERPARATIREOIDISMO

**Há 3 diferentes tipos de hiperparatireoidismo: primário, secundário e terciário.**

Há 3 diferentes tipos de hiperparatireoidismo: primário, secundário e terciário.

A hiperfunção das paratireoides por uma anormalidade intrínseca das glândulas, levando a excesso de PTH e consequente hipercalcemia, é conhecida como hiperparatireoidismo primário e é a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes ambulatoriais. Nos países desenvolvidos, a maioria dos casos é assintomática no momento do diagnóstico, sendo detectada por rastreamento (dosagem de cálcio) em exames de rotina. Tem prevalência estimada de 1 caso a cada 500 a 1.000 indivíduos. Entre as endocrinopatias, só é menos prevalente que o *diabetes mellitus* e o hipotireoidismo. Infelizmente, é subdiagnosticada, principalmente no Brasil, onde a dosagem de cálcio não faz parte dos exames laboratoriais de rotina.

A resposta fisiológica de elevação do PTH decorrente de hipocalcemia ou tendência para hipocalcemia preexistente, causada, por exemplo, por deficiência de vitamina D ou no início da insuficiência renal, configura o hiperparatireoidismo secundário.

Já o hiperparatireoidismo terciário consiste na persistência da secreção excessiva de PTH encontrada no hiperparatireoidismo secundário após a resolução da causa inicial da hipocalcemia. É causado, na maioria das vezes, pela hiperplasia das paratireoides devido a uma hipocalcemia de longa duração, como na insuficiência renal crônica.

### **14.3.1 Etiologia do hiperparatireoidismo primário**

A causa mais comum é o adenoma de paratireoide, que pode acometer uma ou, eventualmente, mais glândulas, correspondendo a 85 a 90% dos casos. A hiperplasia difusa de paratireoides responde por 10 a 20% dos casos, geralmente acomete todas as glândulas e é, com frequência, causada por anormalidades genéticas como a neoplasia endócrina tipo 1 ou tipo 2A e o hiperparatireoidismo primário isolado familiar. O carcinoma de paratireoide é outra possível etiologia em 0,5 a 1% dos casos.

### **14.3.2 Quadro clínico do hiperparatireoidismo primário**

As manifestações do hiperparatireoidismo primário decorrem da ação excessiva do PTH sobre os órgãos-alvo e das complicações da hipercalcemia. O excesso de PTH determina, nos rins, aumento da reabsorção de cálcio e redução da reabsorção de fósforo, bem como aumento da síntese de 1,25-diidroxivitamina D e consequente aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo. Nos ossos, acarreta aumento da reabsorção, predominantemente nas regiões ricas em osso cortical.

As manifestações do hiperparatireoidismo podem ser resumidas em: sintomas constitucionais atribuíveis à hipercalcemia; alterações ósseas decorrentes da absorção excessiva de osso cortical; sequelas da hipercalcemia crônica, principalmente sobre os rins. Os casos mais graves e mais sintomáticos costumam ser causados pelo carcinoma de paratireoide.

Os sintomas da hipercalcemia incluem letargia, fraqueza muscular, confusão mental, anorexia, náusea, vômitos, constipação, poliúria e polidipsia, podendo evoluir, em casos

mais graves, para desidratação, nefrolitíase, nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão, arritmias cardíacas, úlcera péptica, pancreatite e até coma.

Entretanto, casos mais leves de hiperparatireoidismo, ou de instalação mais insidiosa, podem ser completamente assintomáticos e detectados apenas por exames laboratoriais de rotina, ou então cursar com sintomas leves – oligossintomáticos.

#### 14.3.2.1 Doença óssea

A doença óssea causada pelo hiperparatireoidismo também é conhecida como osteíte fibrosa cística. Pode apresentar graus variáveis de gravidade, desde a simples reabsorção subperiosteal, mais evidenciável à radiografia das falanges distais dos dedos e da clavícula distal (Figura 14.3), até a desmineralização óssea generalizada. Outras características possivelmente observadas são cistos ósseos, geralmente múltiplos, acometendo a porção medular central de metacarpos, costelas e pelve, osteoclastomas – “tumores marrons” –, processo reativo não neoplásico, mais encontrados nas mandíbulas, pelve, em ossos longos e costelas –, crânio com imagem radiológica “em sal e pimenta” (Figura 14.4), alterações dentárias – erosão e desaparecimento da lâmina dura – e fraturas patológicas.

O risco de fratura é especialmente aumentado, de 2 a 3 vezes, em vértebras e costelas e no antebraço distal. Todas essas alterações podem levar a dor óssea, deformidades em ossos longos e incapacidade. A densitometria óssea revela diminuição de massa mineral, principalmente em áreas ricas em osso cortical, como o rádio distal.

A osteoporose também é um achado comum, e não é infrequente o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário na avaliação de rotina de uma paciente com suposta osteoporose primária (pós-menopausa), em que se detecta hipercalcemia. É recomendável, quando realizada densitometria óssea em pacientes com possibilidade de hiperparatireoidismo, que se avaliem não só o fêmur proximal e a coluna vertebral, mas também o terço distal do rádio – área mais ricas em osso cortical, em geral mais acometida no hiperparatireoidismo.

**Figura 14.3** - Mãos acometidas por osteíte fibrosa cística



**Legenda:** as setas indicam áreas de reabsorção periosteal nas falanges. Nota-se, ainda, acro-osteólise – rarefação dos ossos na extremidade distal das falanges distais.

**Figura 14.4** - Aspecto radiográfico de um crânio “em sal e pimenta”: intensa reabsorção óssea no hiperparatireoidismo



**Fonte:** Spectrum of Radiological Findings in Primary Hyperparathyroidism, 2015.  
14.3.2.2 Acometimento renal

O acometimento renal no hiperparatireoidismo pode ocorrer de 3 formas diferentes: nefrolitíase, nefrocalcinose e *diabetes insipidus* nefrogênico.

O PTH aumenta a reabsorção renal de cálcio, mas a quantidade de cálcio sérico no hiperparatireoidismo primário é tanta que a excreção urinária de cálcio aumenta. A nefrolitíase, causada pela excreção urinária de cálcio elevada, costuma ser grave, precoce e recorrente, atingindo 15 a 20% dos casos de hiperparatireoidismo primário – 5% das litíases urinárias são provocadas por hiperparatireoidismo. Os cálculos renais de cálcio são a forma de apresentação mais comum do hiperparatireoidismo no Brasil.

Por isso, é interessante avaliar o cálcio plasmático em todo paciente com nefrolitíase, especialmente aqueles com cálculos recorrentes ou hipercalcúria.

A hipercalcemia crônica também pode cursar com depósitos de cálcio no epitélio tubular renal, causando acometimento difuso dos rins. É a chamada nefrocalcinose, que é visível à radiografia. Essa hipercalcemia é, ainda, associada ao defeito na habilidade da concentração renal, que pode induzir a poliúria e polidipsia em até 20% dos casos, levando a quadro de *diabetes insipidus* nefrogênico. O mecanismo pelo qual essas alterações ocorrem está relacionado à *downregulation* dos canais de aquaporina-2 e ao depósito de cálcio na medula renal, com lesão tubulointersticial secundária.

#### 14.3.2.3 Outras manifestações

A hipercalcemia crônica associada à hipofosfatemia pode determinar calcificações em vários locais do organismo, como nos gânglios da base, provocando uma síndrome extrapiramidal, e nos olhos – catarata, ceratopatia.

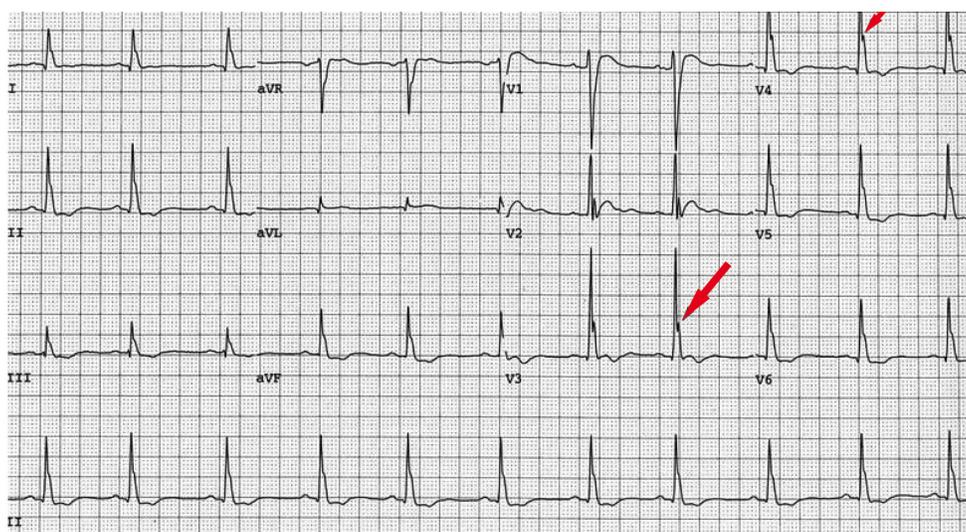
Sintomas gastrintestinais resultam do relaxamento da musculatura lisa. Constipação é o sintoma mais comum. Também podem ocorrer anorexia, náuseas e vômitos. Pacientes com hiperparatireoidismo têm incidência de 15 a 20% de doença ulcerosa péptica, muito maior do que a população normal, o que possivelmente tem relação com o estímulo da hipercalcemia à secreção de gastrina.

A hipertensão arterial é observada em 50% dos indivíduos com hiperparatireoidismo, pois os níveis elevados de cálcio aumentam o tônus vascular. Calcificação difusa do miocárdio com hipertrofia do ventrículo esquerdo e insuficiência

cardíaca também podem ocorrer e associam-se a aumento da mortalidade cardiovascular.

A hipercalcemia pode, ainda, diminuir os potenciais de ação miocárdica, o que resulta em encurtamento do intervalo QT. Nos casos mais graves, podem surgir ondas de Osborn – uma chanfradura no complexo QRS –, e o paciente pode evoluir para fibrilação ventricular e morte (Figura 14.5).

**Figura 14.5** - Eletrocardiograma de paciente com intervalo QT curto por hipercalcemia: as setas indicam as ondas de Osborn



**Fonte:** adaptada de The “Normothermic” Osborn Wave Induced by Severe Hypercalcemia, 1999.

### 14.3.3 Epidemiologia do hiperparatireoidismo primário

O hiperparatireoidismo primário é cerca de 2 a 3 vezes mais comum no sexo feminino e atinge o pico de incidência por volta da sexta década. Raramente é encontrado antes dos 15 anos.

A incidência do hiperparatireoidismo vem aumentando devido ao surgimento de métodos mais confiáveis para diagnóstico (dosagem de PTH) e de rastreamento populacional com dosagem de cálcio plasmático, principalmente em assintomáticos ou oligossintomáticos, que hoje respondem por aproximadamente metade dos casos de hiperparatireoidismo primário no Brasil.

### **14.3.4 Avaliação laboratorial do hiperparatireoidismo primário**

O hiperparatireoidismo cursa com características bioquímicas típicas: hipercalcemia e hipofosfatemia, associadas ao aumento da fosfatúria e da calciúria de 24 horas, com PTH elevado.

Na avaliação do cálcio sérico, pode-se dosar o cálcio ionizado ou o total. O cálcio total deve ser sempre avaliado junto à dosagem da albumina sérica, pois o cálcio total diminui 0,8 mg/dL para cada 1 g/dL de albumina abaixo do normal – albumina normal = 4 g/dL. O cálcio ionizado não sofre interferência das proteínas plasmáticas, mas seu método de aferição é menos confiável do que a do cálcio total.

O PTH geralmente está aumentado, mas pode estar normal em até 10% dos casos. Também é possível o aumento da excreção de AMP cíclico urinário e, nos casos mais graves, acidose metabólica hiperclorêmica. Anemia e aumento da velocidade de hemossedimentação são vistos em 50% dos casos. O diagnóstico é bioquímico e exames de imagem, como a ultrassonografia cervical ou a cintilografia com MIBI ( $^{99m}\text{Tc}$ ), ajudam a localizar a paratireoide aumentada para programação cirúrgica.

## 14.3.5 Diagnóstico diferencial do hiperparatireoidismo primário

O hiperparatireoidismo primário é a causa mais comum de hipercalcemia em pacientes jovens e ambulatoriais. Entre idosos ou internados, a causa mais comum é a hipercalcemia da malignidade.

Juntos, o hiperparatireoidismo primário e a hipercalcemia da malignidade respondem por cerca de 90% dos casos de hipercalcemia.

As principais causas de hipercalcemia são:

### 1. Hiperparatireoidismo primário:

- a) Adenoma;
- b) Hiperplasia e carcinoma.

### 2. Hipercalcemia da malignidade: humoral (PTHrp) e osteolítica local;

### 3. Medicações:

- a) Intoxicação por vitamina D;
- b) Intoxicação por vitamina A;
- c) Diuréticos tiazídicos;
- d) Teofilina;
- e) Lítio e síndrome leite-álcali;
- f) Alendronato, risedronato, denosumab.

### 4. Doenças granulomatosas:

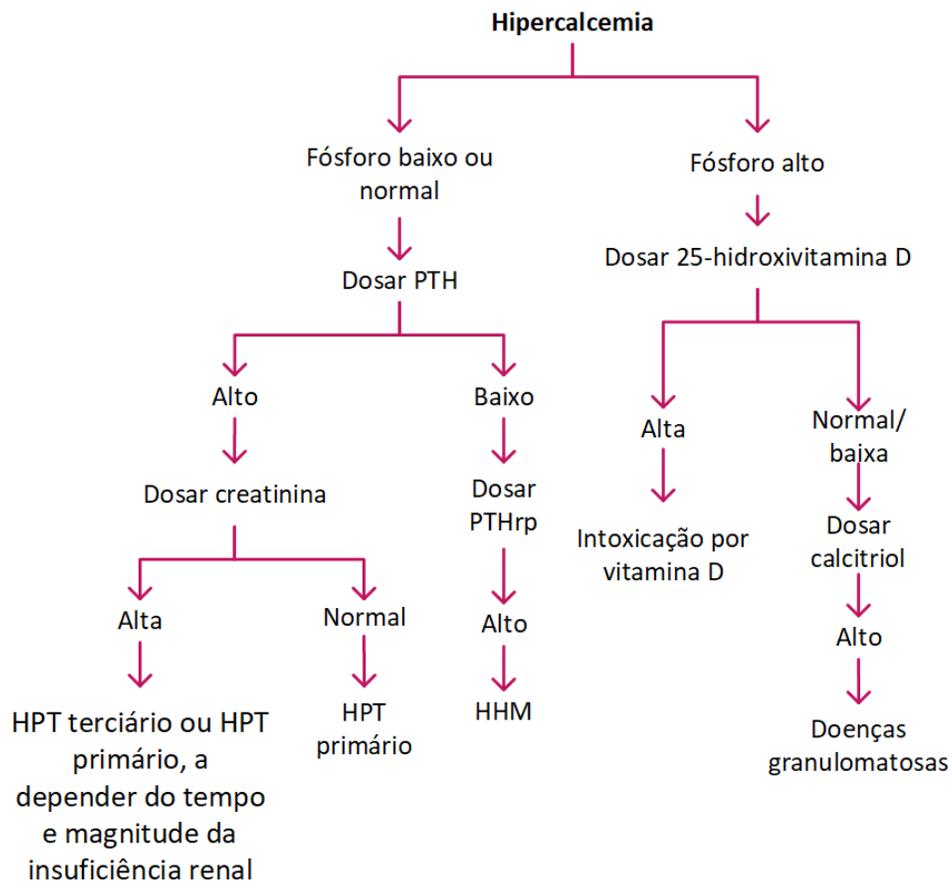
- a) Sarcoidose;
- b) Tuberculose;
- c) Paracoccidioidomicose;
- d) Beriliose;
- e) Wegener;
- f) *Pneumocystis jirovecii*.

### 5. Outras doenças endócrinas:

- a) Hipertireoidismo;
- b) Insuficiência suprarrenal;

- c) Feocromocitoma;
  - d) Insulinoma.
- 6. Outras causas:**
- a) Hipercalcemia hipocalciúrica familiar;
  - b) Imobilização prolongada;
  - c) Insuficiência renal crônica – com hiperparatireoidismo terciário;
- 7. Causas raras:**
- a) Síndrome de Williams;
  - b) Condrodisplasia metafisária de Jansen.

**Figura 14.6** - Roteiro para investigação diagnóstica das hipercalcemias



**Legenda:** hiperparatireoidismo (HPT); Hipercalcemia Humoral da Malignidade (HHM).

**Fonte:** elaborado pelos autores.

### 14.3.5.1 Hipercalcemia da malignidade

Existem vários tipos de hipercalcemias associadas à malignidade. Os mais importantes são:

- 1. Humoral:** por secreção do PTHrp, nos carcinomas escamosos de pulmão, cabeça, pescoço, cervice, vulva, pele etc.;
- 2. Osteolítica local:** por reabsorção nos focos ósseos de mieloma múltiplo ou nas metástases de câncer de mama, pulmão, exceto o de pequenas células;
- 3. Outros mecanismos (raros):** secreção tumoral de PTH ou de calcitriol – linfomas.

Na avaliação da hipercalcemia, tanto os pacientes com hiperparatireoidismo primário quanto aqueles com hipercalcemia humoral da malignidade apresentam-se com quadro de hipercalcemia e hipofosfatemia; a dosagem de PTH é útil para diferenciar 2 situações. O PTH estará aumentado no hiperparatireoidismo primário e reduzido (supresso) na hipercalcemia da malignidade. Nesta última situação, o diagnóstico de hipercalcemia humoral da malignidade, tipo mais comum de hipercalcemia associada ao câncer, pode ser confirmado pela dosagem de PTHrp, que deve estar elevado.

A presença de PTH elevado em pacientes com hipercalcemia faz o diagnóstico de hiperparatireoidismo primário. As outras únicas possibilidades diagnósticas são o uso de lítio, tiazídicos ou a hipercalcemia hipocalciúrica familiar, que evolui com fração de excreção renal de cálcio menor do que 1%. O achado diferenciador é a presença de hipocalciúria relativa na hipercalcemia hipocalciúria familiar, que é causada por mutações no receptor sensor de cálcio e

transmitida por herança autossômica dominante com 100% de penetrância; os indivíduos afetados podem ser detectados em idade jovem.

#### 14.3.5.2 Intoxicação por vitamina D

Hipercalcemia com hiperfosfatemia sugere intoxicação por vitamina D. Embora esta tenha uma janela terapêutica ampla e dificilmente cause intoxicação, podem-se encontrar quadros de hipercalcemia e hiperfosfatemia por excesso de vitamina D em pacientes que fazem uso de doses extremamente elevadas de vitamina D por tempo prolongado, ou em doenças granulomatosas – sarcoidose, tuberculose etc. –, em que ocorre síntese de calcitriol pelas células inflamatórias encontradas nos granulomas.

#### 14.3.5.3 Deficiência de vitamina D

A presença de PTH elevado com cálcio normal ou baixo e função renal normal é um quadro laboratorial sugestivo de hiperparatireoidismo secundário à deficiência de vitamina D, situação comum hoje, especialmente em idosos. A dosagem de 25-hidroxivitamina D plasmática faz o diagnóstico de deficiência dessa vitamina quando o valor é menor do que 20 ng/mL.

### 14.3.6 Tratamento do hiperparatireoidismo primário

A única oportunidade de cura definitiva para o hiperparatireoidismo primário, até o momento, é a remoção cirúrgica das glândulas afetadas. Em pacientes sintomáticos, com doença óssea, renal ou outras manifestações, portanto, a

cirurgia tem indicação segura e precisa. Porém, nos oligossintomáticos ou assintomáticos, a escolha do tratamento não é tão simples, e o mero acompanhamento clínico pode ser suficiente. Ainda há alguma polêmica quanto às indicações de cirurgia para o hiperparatireoidismo assintomático.

De acordo com os critérios mais aceitos atualmente para a indicação de paratireoidectomia, cerca de 50% dos diagnosticados com hiperparatireoidismo primário não requerem cirurgia no momento do diagnóstico. Entretanto, durante o seguimento de 10 anos, observa-se que cerca de 25% desenvolverão 1 ou mais indicações para o tratamento cirúrgico.

Os pacientes não encaminhados para cirurgia devem ser seguidos – inicialmente, a cada 6 meses, depois anualmente – com avaliação dos sintomas e dosagem do cálcio sérico, creatinina e densitometria óssea a cada 1 a 2 anos. Devem ser feitas recomendações para manter hidratação adequada, evitar diuréticos, lítio e imobilização prolongada, e manter uma ingesta normal de cálcio (800 mg/d). Apesar de contraintuitivo, a ingesta de cálcio não deve ser diminuída mesmo com hipercalcemia, sob risco de aumentar ainda mais a degradação óssea. Os pacientes com hiperparatireoidismo primário devem procurar atendimento médico imediato caso apresentem vômitos ou diarreia, pelo risco de agudização da hipercalcemia.

As indicações para tratamento cirúrgico do hiperparatireoidismo primário são:

**1. Indicações renais:**

- a) Nefrolitíase ou nefrocalcinose: diagnosticadas por ultrassonografia, tomografia ou raios X;

- b) Risco para nefrolitíase: cálcio urinário 24h > 400 mg/dia;
  - c) Taxa de filtração glomerular estimada < 60 mL/min;
- 2. Indicações ósseas:**
- a) Abaixo de -2,5 desvios-padrão em comparação com adultos jovens do mesmo sexo (escore T), na coluna lombar, quadril ou 1/3 distal do rádio;
  - b) Fratura prévia por fragilidade óssea;
- 3. Cálcio sérico total – corrigido pela albumina:** > 1 mg/dL acima do valor superior do normal;
- 4. Idade:** abaixo de 50 anos;

#### 14.3.6.1 Cirurgia

A cirurgia deve, idealmente, remover todas as paratireoides afetadas. Na maioria dos casos, trata-se de um adenoma único, em que a retirada da única paratireoide afetada é suficiente. Entretanto, quando há múltiplos adenomas, ou hiperplasia difusa das paratireoides, a remoção deve ser mais extensa. Opções de abordagem cirúrgica nessa situação incluem remoção de 3,5 paratireoides; remoção de todas as glândulas aumentadas com biópsia de congelação das demais para avaliar a necessidade de exérese; remoção das 4 paratireoides com autotransplante de fragmentos de uma das glândulas no antebraço.

A taxa de cura, em se tratando de profissionais experientes, está acima de 90%, e o risco de complicações é relativamente pequeno: < 1% de paralisia de cordas vocais e < 4% de hipoparatiroidismo definitivo – especialmente no adenoma quando 3 paratireoides são preservadas. A redução dos níveis de PTH em 50% ou mais no pós-operatório imediato indica cura, com normalização da calcemia. Insucesso cirúrgico pode ser explicado por ressecção insuficiente – não reconhecimento de doença em outras glândulas – ou paratireoide ectópica, em até 20% dos indivíduos.

Recorrência após 6 a 12 meses de normocalcemia ocorre em 2 a 16% dos casos e, geralmente, deve-se à ressecção incompleta ou, raramente, a um segundo adenoma ou um carcinoma. O carcinoma costuma ser identificado apenas no intraoperatório e cursa com tumores maiores, hiperparatireoidismo mais grave e alta taxa de recorrência (50%), com frequentes metástases para pulmões.

A taxa de insucesso ou recorrência da cirurgia pode ser reduzida pelo uso rotineiro da cintilografia pré-operatória com  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi, capaz de localizar corretamente as glândulas acometidas em 80 a 90% dos casos. A ultrassonografia pré-operatória e ressonância magnética também podem ser úteis para delinear a extensão do procedimento.

A calcemia deve ser avaliada de 2 a 4 vezes por dia, no pós-operatório imediato, especialmente nos casos de hiperparatireoidismo mais grave, pois pode haver hipocalcemia transitória pelo aumento abrupto da deposição de cálcio nos ossos após a queda repentina de PTH – síndrome da fome óssea. Nos casos de sucesso do tratamento, a massa óssea aumenta significativamente: de 5 a 10% no primeiro ano em locais ricos em osso trabecular, como vértebras e colo femoral.

#### 14.3.6.2 Outras opções de tratamento

Uma opção terapêutica ainda experimental é o uso de calcimiméticos, como o cinacalcete, que agem como agonistas no receptor de cálcio das paratireoides, inibindo a secreção de PTH, normalizando a calcemia em 76% dos casos, mas sem trazer benefícios ósseos. Alendronato ou outros inibidores da reabsorção óssea podem ser úteis para melhorar

a massa óssea, porém sua diminuição da calcemia pode aumentar a secreção do PTH e potencializar seus efeitos deletérios. Assim, o tratamento, quando indicado, é preferencialmente cirúrgico e medicações ficam restritas a casos selecionados, como risco cirúrgico elevado.

### **14.3.7 Hipercalcemia grave**

A hipercalcemia grave – calcemia  $> 14$  mg/dL ou presença de sintomas importantes – deve ser tratada urgentemente para a redução rápida do cálcio. A primeira medida é a hidratação vigorosa, de 2 a 4 L de salina/d, para promover a calciurese. A furosemida pode aumentar a excreção de cálcio, mas só deve ser usada em pacientes bem hidratados, pois o aumento da diurese pode causar ou agravar a depleção de volume e levar à piora da hipercalcemia, por hemoconcentração. Devem-se retirar eventuais drogas predisponentes – lítio, tiazídicos.

Bisfosfonatos são frequentemente usados para hipercalcemia humoral da malignidade, pela via parenteral, como o pamidronato ou o ácido zoledrônico, de aplicação intravenosa; mas podem levar alguns dias para provocar redução significativa da calcemia, e a duração do seu efeito é variável. Corticoides podem ser úteis na intoxicação por vitamina D, sarcoidose ou neoplasias responsivas a corticoides.

A calcitonina é a medicação que apresenta vantagem de início rápido (poucas horas), podendo ser usada no início do tratamento até o início dos efeitos dos bisfosfonatos, porém apresenta taquifilaxia, e seus efeitos benéficos duram de 24 a 48 horas, não podendo ser usada isoladamente para tratar a hipercalcemia.

Diálise está indicada nos casos mais graves ou refratários às medidas anteriores.

**Quadro 14.2** - Medidas terapêuticas para hipercalcemia aguda grave

Medidas	Como funcionam	Quando usar
Hidratação abundante com SF a 0,9% IV	Aumento da excreção urinária de cálcio	Sempre que o paciente tolerar
Furosemida	Aumento da excreção urinária de cálcio	Somente se o paciente está bem hidratado
Calcitonina	Diminuição da reabsorção óssea de cálcio	Nas primeiras horas
Bisfosfonatos intravenosos	Diminuição da reabsorção óssea de cálcio	Hipercalcemia da malignidade
Glicocorticoides	Diminuição da produção de calcitriol	Doenças granulomatosas ou intoxicação por vitamina D
Hemodiálise	Filtração do cálcio	Casos não responsivos às demais medidas

## 14.4 HIPOPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

O hipoparatiroidismo primário caracteriza-se pela deficiência de secreção ou ação do PTH, acarretando quadro laboratorial característico: hipocalcemia, hiperfosfatemia, redução da 1,25-diidroxitamina D e PTH baixo. Pode ser causado por alteração no desenvolvimento ou por destruição das glândulas paratireoides, diminuição da função da glândula com produção alterada de PTH ou, eventualmente,

resistência à ação do PTH, caracterizando os quadros de pseudo-hipoparatiroidismo.

**Quadro 14.3** - Manifestações do hipoparatiroidismo primário

<b>Alterações laboratoriais</b>	PTH baixo Hipocalcemia e hiperfosfatemia Redução do calcitriol
<b>Alterações fisiopatológicas</b>	Hiperexcitabilidade neuromuscular
<b>Alterações clínicas</b>	Parestesias, câibras Tetania Laringoespasma Convulsões Aumento do intervalo QT e alterações do segmento ST e QRS

### 14.4.1 Etiologia do hipoparatiroidismo primário

---

**A causa mais comum do hipoparatiroidismo primário é a iatrogênica no pós-operatório de cirurgia da tireoide – tireoidectomia total – onde as quatro paratiroides sofrem com isquemia e manipulação ou exérese accidental.**

---

A causa mais comum é a iatrogênica no pós-operatório de cirurgia da tireoide – tireoidectomia total – onde as quatro paratiroides sofrem com isquemia e manipulação ou exérese accidental. Mais raramente pode acontecer como consequência

do tratamento do hiperparatireoidismo primário, nos incomuns casos de hiperplasia de diversas glândulas. O hipoparatiroidismo definitivo ocorre em cerca de 1 a 2% das tireoidectomias totais, dependendo em grande parte da extensão da cirurgia e da experiência do cirurgião, enquanto um hipoparatiroidismo transitório pode ser observado em até 15%. Permanência do hipoparatiroidismo por mais de 6 meses sugere que o quadro é definitivo.

Principais causas do hipoparatiroidismo:

**1. Ausência de paratireoides ou de paratormônio:**

**a) Pós-operatório:**

- Tireoidectomia total;
- Paratireoidectomia – quando há hiperplasia e exérese de todas as glândulas;
- Laringectomia;
- Radioterapia cervical.

**b) Congênita:**

- Síndrome de DiGeorge – gene CATCH-22;
- Hipoparatiroidismo autossômico ou ligado ao X;
- Autoimune – isolado ou associado à síndrome poliglandular autoimune tipo I – gene AIRE;
- Mutações no gene do PTH;
- Mitocondriopatias;
- Síndrome de Barakat – gene GATA-3.

**c) Infiltrativa:**

- Hemocromatose;
- Talassemia;
- Doença de Wilson;
- Metástases;
- Amiloidose;
- Pós-ablação tireoidiana com iodo radioativo.

**2. Secreção diminuída de paratormônio:**

**a) Hipomagnesemia e hipermagnesemia;**

**b) Alcalose respiratória;**

**c) Mutações ativadoras do CaR.**

### 3. Resistência ao paratormônio:

- a) Hipomagnesemia;
- b) Pseudo-hipoparatiroidismo I e II – gene GNAS1.

## 14.4.2 Quadro clínico do hipoparatiroidismo primário

O quadro clínico é dominado pelas manifestações de hiperexcitabilidade neuromuscular decorrentes da hipocalcemia: parestesias periorais, formigamentos nas mãos e nos pés, câibras frequentes e tetanias espontâneas ou latentes. O quadro de tetania geralmente é precedido por parestesias e acompanhado de cólicas, vômitos e broncoespasmo, por possível disfunção autonômica. Crises convulsivas que não respondem ao tratamento usual podem ser uma manifestação da hipocalcemia, especialmente em crianças. Achados clássicos de hipocalcemia, ao exame físico, são os sinais de Chvostek e de Trousseau.

### 14.4.2.1 Sinal de Chvostek

A percussão do nervo facial no seu trajeto logo abaixo do arco zigomático e anteriormente ao pavilhão auditivo provoca contração ipsilateral involuntária dos músculos faciais – “repuxamento” da boca. É menos específico, pois pode ser observado em até 10% dos indivíduos normais (Figura 14.7).

**Figura 14.7** - Sinal de Chvostek



**Fonte:** Acervo Medcel.

#### 14.4.2.2 Sinal de Trousseau

A oclusão da circulação para o membro superior usando um manguito insuflado 20 mmHg acima da pressão arterial sistólica durante 3 minutos desencadeia um espasmo do carpo, que pode ser muito doloroso: a chamada “mão de parteiro” (Figura 14.8). É um sinal mais específico para hipocalcemia.

**Figura 14.8** - Sinal de Trousseau



**Fonte:** Acervo Medcel.

A intensidade dos sintomas depende largamente da velocidade com que a hipocalcemia se instala. Uma

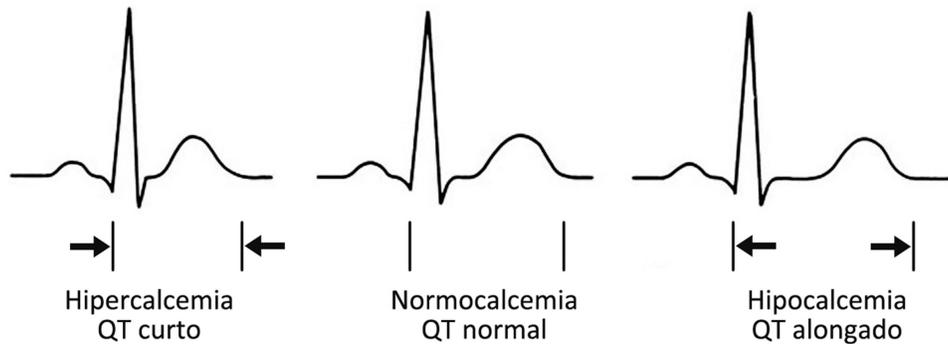
hipocalcemia abrupta e profunda, como em um pós-operatório de tireoidectomia total, com lesão ou remoção de todas as paratireoides, pode levar a quadro grave de laringoespasma e a convulsões. Assim, o pós-operatório de tireoidectomia total deve ser realizado com monitorização frequente do cálcio e rápido tratamento.

Quadros de instalação mais insidiosa podem ter melhora e piora dos sintomas ao longo de vários meses ou anos. Cronicamente, a presença de hipocalcemia e hiperfosfatemia leva a calcificações em vários pontos do organismo, como gânglios da base, levando à síndrome extrapiramidal, semelhante à doença de Parkinson, e cristalino – catarata em até 50% dos casos. Outras manifestações incluem pele seca e escamosa, cabelos secos e ásperos, alopecia, unhas finas e quebradiças, pseudopapiledema e problemas dentários – hipoplasia de esmalte, cáries, retardo da erupção. Podem estar presentes alterações psiquiátricas, como depressão, ansiedade e labilidade emocional.

Além das alterações laboratoriais – cálcio baixo, fósforo alto, 1,25-diidroxivitamina D baixa, PTH baixo ou ausente –, pode haver alterações eletrocardiográficas: aumento do intervalo QT, alterações do segmento ST e QT, semelhantes ao infarto, e, raramente, arritmias ventriculares e insuficiência cardíaca, podendo ser refratária ao tratamento em casos de hipocalcemia severa (Figura 14.9).

A hipocalcemia tende a piorar durante a gestação em pacientes com hipoparatiroidismo prévio.

**Figura 14.9** - Alterações do intervalo QT ao eletrocardiograma, na hipocalcemia e na hipercalcemia



### 14.4.3 Diagnóstico diferencial do hipoparatiroidismo primário

O diagnóstico é caracterizado pelo achado de hipocalcemia, hiperfosfatemia e PTH diminuído. A calciúria de 24 horas e os níveis de AMP cíclico urinário costumam estar reduzidos. Os níveis de fósforo podem ajudar a obter o diagnóstico diferencial entre as 2 causas mais comuns de hipocalcemia: hipoparatiroidismo, que cursa com fósforo alto, e deficiência de vitamina D, com fósforo baixo, a qual também pode cursar com alterações ósseas, conhecidas como raquitismo, na infância, ou osteomalácia, na vida adulta. Deve-se lembrar de dosar o magnésio, pois hipomagnesemia pode levar a quadro de resistência à ação do PTH e hipocalcemia.

Em pacientes com hipocalcemia e hiperfosfatemia, mas com PTH aumentado e função renal normal, o diagnóstico é pseudo-hipoparatiroidismo – resistência ao PTH. Há várias formas de pseudo-hipoparatiroidismo, algumas das quais cursam com um conjunto de alterações fenotípicas conhecidas como osteodistrofia hereditária de Albright – baixa estatura, obesidade, fâcies arredondada, braquidactilia do quarto e do quinto metacarpo, atraso neuropsicomotor e hipoplasia dentária. Deve-se pontuar que condições como deficiência de vitamina D, insuficiência renal crônica, sepse e pancreatite também podem levar a hipocalcemia. A

deficiência de vitamina D é extremamente comum, principalmente em idosos, e deve ser suspeitada na presença de elevação leve a moderada do PTH, cálcio normal ou baixo e fósforo normal ou baixo. A confirmação do diagnóstico de deficiência de vitamina D é feita pela dosagem plasmática de 25-hidroxivitamina D abaixo de 20 ng/mL.

As diversas causas de hipocalcemia, a serem lembradas no diagnóstico diferencial, são:

1. Hipoparatiroidismo;
2. Deficiência de vitamina D por baixa exposição solar, baixa ingestão de vitamina D, síndromes disabsortivas, doença hepática ou renal;
3. Resistência à ação do PTH – pseudo-hipoparatiroidismo, hipomagnesemia;
4. Uso de medicações como anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital) e antituberculosos (isoniazida, rifampicina);
5. Insuficiência renal crônica;
6. Insuficiência hepática;
7. Causas genéticas: deficiência de 1-alfa-hidroxilase (raquitismo dependente de vitamina D tipo I); resistência à vitamina D (raquitismo dependente de vitamina D tipo II);
8. Síndrome da fome óssea;
9. Uso de quelantes de cálcio, como foscarnete, fósforo, ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), fluoreto;
10. Infecção por HIV;
11. Hipocalcemia transitória neonatal;
12. Pancreatite aguda grave;
13. Doença crítica, como choque, sepse grave e queimaduras.

#### **14.4.4 Tratamento do hipoparatiroidismo primário**

O tratamento crônico do hipoparatiroidismo baseia-se na reposição de cálcio e vitamina D ativa (calcitriol), sendo

muitas vezes necessárias doses elevadas. O objetivo é manter o cálcio no limite inferior da normalidade.

#### 14.4.4.1 Reposição de cálcio

A dose de manutenção gira em torno de 1,5 a 3 g de cálcio elementar por dia, em doses fracionadas, por via oral. Dos sais de cálcio disponíveis no mercado, o carbonato de cálcio é a forma mais utilizada, por ser menos custoso e ter boa concentração de cálcio elementar – 40%, ou 400 mg de cálcio elementar a cada 1 g de carbonato de cálcio. Entretanto, sua absorção depende da presença de baixo pH no estômago, daí a importância do seu uso pouco antes das refeições. Pessoas com acloridria, em uso de antiácidos como omeprazol, gastrectomizados ou idosos devem usar, preferencialmente, outros sais, como o citrato ou o lactato de cálcio, cuja absorção independe da acidez gástrica. No entanto, esses outros sais geralmente têm menor concentração de cálcio elementar, por exemplo, 21% no citrato de cálcio, ou 210 mg de cálcio elementar para cada 1 g de citrato de cálcio, exigindo doses maiores do sal para reposição. Em casos leves de hipoparatiroidismo, a suplementação de cálcio pode ser suficiente para a normalização da calcemia. A dieta deve ser rica em cálcio e pobre em fósforo.

#### 14.4.4.2 Reposição de calcitriol

A vitamina D deve ser repostada de preferência na sua forma ativa, o calcitriol, pois os pacientes apresentam um defeito funcional da 1-alfa-hidroxilase renal, por falta de estímulo do PTH, com conversão deficiente da 25-hidroxivitamina D na 1,25-diidroxivitamina D. A dose é de 0,25 a 1 µg/d – de 1 a 4 comprimidos de 0,25 µg –, fracionada em 2 a 3 x/d. O

calcitriol tem boa eficácia e baixo risco de intoxicação, por ter meia-vida curta, mas apresenta alto custo.

Outra opção é a reposição exclusiva de vitamina D, preferivelmente a forma animal, vitamina D<sub>3</sub>, ou colecalciferol, cerca de 3 vezes mais potente do que a forma vegetal, vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol, em doses elevadas (25.000 a 100.000 UI/d), que tem menor custo. O uso de vitamina D muitas vezes é insuficiente para o tratamento, justamente pela falta de PTH, que é importante para a conversão de 25—hidroxivitamina D na 1,25-diidroxivitamina D (calcitriol).

#### 14.4.4.3 Outras medidas

Se o cálcio estiver normal, mas o fósforo mais elevado, deve-se reduzir a ingesta alimentar de fosfatos ou usar quelantes do fósforo. Devem-se dosar cálcio, calciúria, fósforo, creatinina e albumina mensalmente no início do tratamento e, após a compensação, a cada 3 a 6 meses. O acompanhamento deve incluir, ainda, ultrassonografia de rins e vias urinárias a cada 1 a 2 anos para a detecção de nefrolitíase.

Outras drogas potencialmente úteis são os diuréticos tiazídicos, que diminuem a excreção urinária de cálcio, úteis para quem evolui com hipercalciúria desproporcional ao nível reduzido do cálcio sérico, o magnésio, em pacientes com hipomagnesemia, e, possivelmente, o PTH recombinante humano por via parenteral, uma terapia ainda experimental.

#### 14.4.5 Hipocalcemia aguda

A hipocalcemia aguda sintomática ou com cálcio sérico total < 7,5 mg/dL é uma emergência médica e deve ser prontamente tratada com reposição de cálcio por via parenteral – gluconato de cálcio ou cloreto de cálcio intravenoso. Geralmente se administram de 1 a 2 ampolas de 10 mL de gluconato de cálcio a 10%, contendo, cada uma, 90 mg de cálcio elementar, diluídas em 100 a 200 mL de soro glicosado ou fisiológico, aplicados em 15 a 30 minutos. A seguir, inicia-se reposição oral com carbonato de cálcio e instala-se infusão intravenosa contínua, na dose média de 45 mg/h por várias horas. Em geral pode-se montar uma solução com 100 mL (10 ampolas) de gluconato de cálcio a 10% em 900 mL de soro glicosado a 5% ou soro fisiológico 0,9%, na velocidade inicial de 50 mL/h, com redução da infusão conforme o cálcio sérico sobe e conforme a reposição oral se torna efetiva e os sintomas cessam. Magnésio deve ser repostado por via intravenosa se estiver muito baixo (< 1 mEq/L), na dose de 16 a 48 mEq a cada 24 horas – uma ampola de sulfato de magnésio contém 98 mg de magnésio, ou 8,1 mEq.

# Quais são as indicações de paratireoidectomia no hiperparatireoidismo primário?

O hiperparatireoidismo primário, definido como hipercalcemia com PTH elevado ou inapropriadamente normal e hipofosfatemia (efeito fosfatúrico do PTH), deve ser manejado com observação (seguimento regular do cálcio, consequências ósseas e consequências renais) ou cirurgia. São indicações de cirurgia no hiperparatireoidismo primário: idade < 50 anos; cálcio sérico superior a 1 mg/dL do limite superior da normalidade; densitometria com  $T < -2,5$  na coluna lombar, fêmur ou 1/3 distal do rádio; história de fratura de fragilidade; nefrolitíase ou nefrocalcinose; alto risco de nefrolitíase (cálcio urinário > 400 mg/dia); insuficiência renal (ClCr estimado < 60 mL/min).