

XI Curso de Atualização em endocrinologia

São Paulo 19 de Março de 2016

na Prática

Ambulatorial

Neuroendocrinologia
Hiperaldosteronismo

Clinica Médica

Diagnóstico

Metabologia

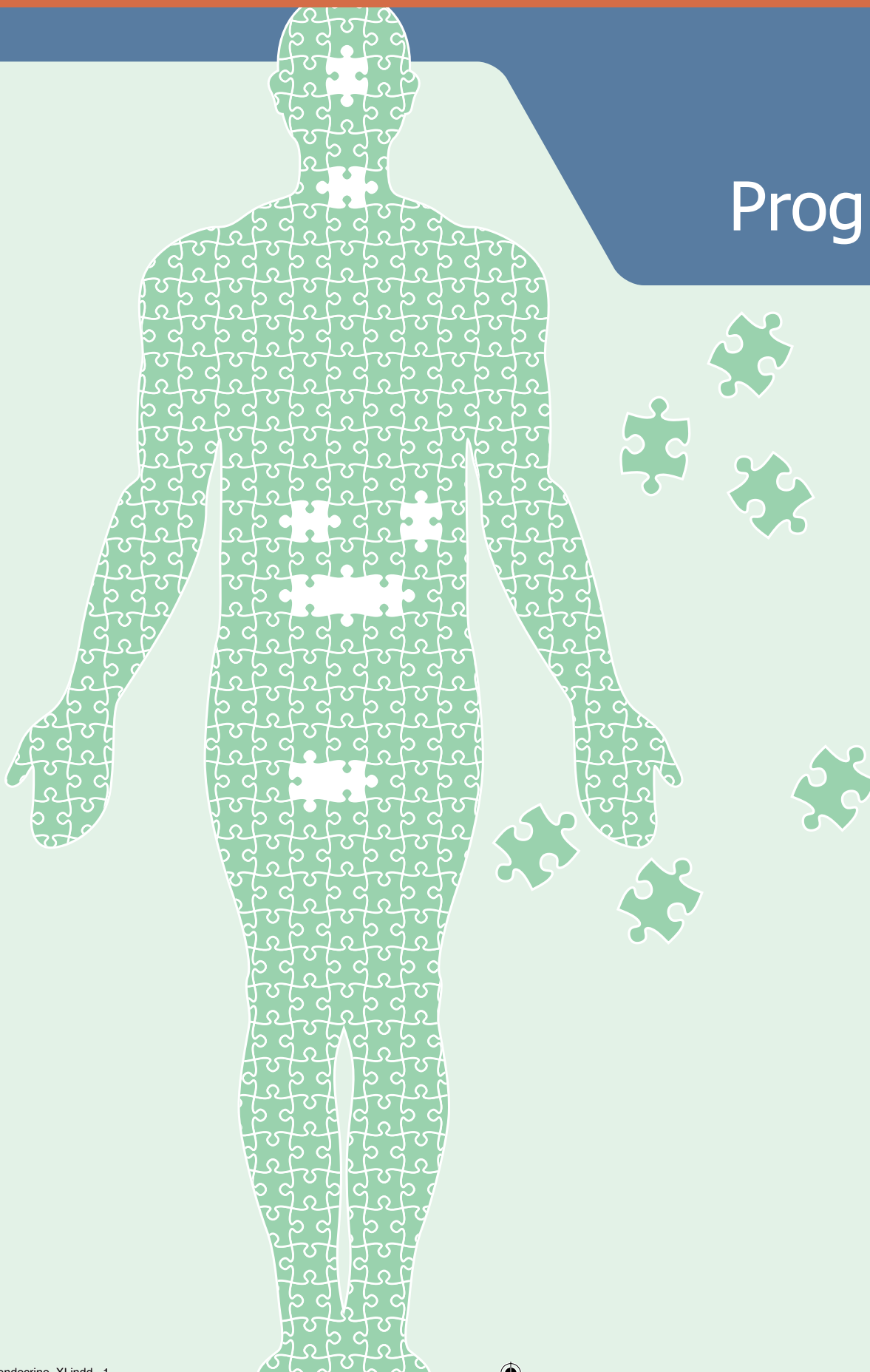
Crescimento

Tireóide

Puberdade

Tratamento

Programa





REALIZAÇÃO

DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIA DA FACULDADE
DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



COORDENAÇÃO

PROFA. DRA. BERENICE BILHARINHO DE MENDONÇA, HC FMUSP

PROFA. DRA. ANA CLAUDIA LATRONICO, HC FMUSP

Programa

PROGRAMAÇÃO

08:00 Abertura

Ana Claudia Latronico

SIMPÓSIO 1: TIREÓIDE E DEFICIÊNCIA DA VITAMINA D

Coordenadora: **Suemi Marui**

8h15 Tireotoxicose: Diagnóstico e tratamento

Suemi Marui

8h45 Nódulos da tireoide: Diagnóstico e tratamento

Rosalinda Camargo

9h15 Câncer da tireóide: Atualização

Debora Seguro Danilovic

9h45 Deficiência de vitamina D na criança e no adulto: Quando e como tratar

Regina Matsunaga Martin

10h15 *Discussão*

10h30 - 11h00 Coffee break

SIMPÓSIO 2: HIPERALDOSTERONISMO E DOENÇAS METABÓLICAS

Coordenador: **Madson Almeida**

11h00 Hiperaldosteronismo: Diagnóstico e tratamento

Madson Almeida

11h30 Diagnóstico e tratamento da nefropatia diabética

Marcia Queiroz

12h00 Obesidade Infantil

Maria Edna de Melo

12h30 Atualização no tratamento da obesidade

Marcio Mancini

13h00 *Discussão*

13h15 - 15h00 Horário livre para almoço

PROGRAMAÇÃO

SIMPÓSIO 3: DISTÚRBIOS DO CRESCIMENTO E DA PUBERDADE

Coordenadora: **Berenice B Mendonça**

15h00 Distúrbios do desenvolvimento sexual: Abordagem atual
Berenice B Mendonça

15h30 Tratamento da Síndrome de Turner
Alexandra Malaquias

16h00 Hipopituitarismo: Diagnóstico e tratamento na criança e na transição para adulto
Luciani R Carvalho

16h30 Tratamento da puberdade precoce com análogos depot do GnRH
Vinicius Nahime Brito

17h00 *Discussão*

SIMPÓSIO 4: NEUROENDOCRINOLOGIA

Coordenadora: **Andrea Glezer**

17h30 Prolactinomas: Diagnóstico e tratamento
Andrea Glezer

18h00 Acromegalia: Revisão do tratamento clínico atual
Raquel Jallad

18h30 Doença de Cushing: Como diagnosticar e diagnóstico diferencial
Maria Candida V Fragoso

19h00 *Discussão*

19h30 Encerramento
Berenice B Mendonça

AULAS

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA TIREOTOXICOSE

Dra. Suemi Marui

Chefe da Unidade de Tireoide, Hospital das Clínicas – FMUSP

Embora os termos tireotoxicose e hipertireoidismo sejam usados como sinônimos na prática clínica, o correto seria referir-se a tireotoxicose como a síndrome de excesso de hormônios tireoidianos nos tecidos, independentemente da fonte (tireoide, exógena ou ectópica). O hipertireoidismo refere-se a uma das etiologias da tireotoxicose, quando a produção excessiva dos hormônios tireoidianos é proveniente da tireoide. A causa mais comum de hipertireoidismo é a doença de Basedow-Graves.

DOENÇA DE GRAVES

O diagnóstico é feito através do quadro clínico de tireotoxicose (elevação dos níveis de T3 e T4), associado a TSH suprimido ($<$ valor inferior detectável pelo método), e confirmado pela presença de TRAb. A captação da tireoide só deve ser realizada se houver dúvida no diagnóstico ou na presença de nodularidade. A ultrassonografia auxilia apenas na determinação de nódulos. Na realização do Doppler colorido, nota-se uma vascularização difusamente aumentada na doença de Graves.

BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

Os exames laboratoriais revelam TSH suprimido, com níveis normais, caracterizando hipertireoidismo subclínico ou T3 e T4 aumentados, com hipertireoidismo evidente. Como a patogênese não é autoimune, TRAb não está presente. A ultrassonografia da tireoide irá determinar o tamanho e as características dos nódulos. Na presença de nódulos tireoidianos, o mapeamento e captação da tireoide deve ser feito sequencialmente, pois se o nódulo for captante (“quente”), não há indicação de punção, pois a chance de malignidade é muito baixa. Caso o mapeamento revele um nódulo frio, a indicação de punção deve seguir os critérios de punção de nódulo tireoidiano. A cintilografia da tireoide pode ser feita com ^{99m}Tc ou ^{123}I ou ^{131}I , mostrando distribuição heterogênea, com áreas exibindo maior ou menor captação do radiotraçador. O exame também é válido para determinar a presença de extensão subesternal da tireoide. A captação com iodo mostra-se aumentada, refletindo a maior capacidade de um ou mais nódulos em produzir mais hormônios tireoidianos, mas não atinge valores semelhantes a doença de Graves. A radiografia simples de tórax pode mostrar desvio da traqueia e alargamento do mediastino superior quando existe um componente mergulhante.

ADENOMA TÓXICO

A partir de 3-4 cm os adenomas tóxicos já são palpáveis e apresentam produção hormonal suficiente para causar as manifestações clínicas da tireotoxicose. Os sintomas apresentam-se de forma mais insidiosa comparada a doença de Graves, com predomínio de sintomas cardiovasculares. Como a patogênese não é autoimune, não existe a oftalmopatia e dermatopatia da doença de Graves, assim como TRAb está ausente. Na presença de TSH baixo ou suprimido e nódulo, a cintilografia da tireoide é mandatória. Com o uso de ^{99m}Tc , ^{123}I ou ^{131}I , o adenoma tóxico surge como área “quente”, ou seja, mais captante que o tecido tireoidiano normal. Quanto maior a supressão do tecido tireoideo normal, menor será a sua visualização. A ultrassonografia revela nódulo único (raramente mais de um nódulo), geralmente ocupando quase todo um lobo, com características ultrassonográficas bastante variáveis. Geralmente encontra-se nódulo grande, sólido ou misto, geralmente hipoecogênico, com vascularização periférica e central. Apesar do tamanho ($>$ 3 cm) e das características ultrassonográficas, não há necessidade de punção aspirativa, pois o adenoma tóxico tem sempre etiologia benigna.

AULAS

Tratamento da tireotoxicose: Repouso sempre auxilia no controle dos sintomas. Beta-bloqueadores são indicados para controle da sintomatologia relacionada a ação adrenérgica: taquicardia e tremores. O propranolol, além disso, tem a capacidade de inibir a conversão periférica de T4 para T3, porém apenas em altas doses. O atenolol tem a vantagem de ser mais cardio-seletivo e a administração única.

Tratamento medicamentoso da doença de Graves: As tionamidas são representadas no Brasil pelo metimazol (tiamazol, tapazol®) e propiltiouracil (PTU). Ambos são capazes de diminuir a produção de hormônios tireoidianos. Devido a hepatotoxicidade do PTU levando a transplante hepático, atualmente é apenas indicado em gestantes no primeiro trimestre e talvez na crise tireotóxica.

O tratamento medicamentoso pode durar de 12 a 18 meses, havendo maior chance de remissão na presença de bócio pequeno, hipertireoidismo mais leve e diminuição ou negatificação do TRab durante o tratamento. Prolongar o tratamento medicamentoso não aumenta a chance de remissão.

Tratamento com radioiodo: É indicado como tratamento definitivo do hipertireoidismo, sendo mais indicado na presença de bócio pequeno e quando há contra-indicação para cirurgia. Não é recomendado se a mulher quer engravidar em 4 a 6 meses, se existe um nódulo de padrão indeterminado e na presença de oftalmopatia moderada a grave ou ativa. No preparo para o tratamento, o beta-bloqueador deve ser mantido. O metimazol deve ser retirado 5 a 7 dias antes da dose, e pode ser reiniciado 3 a 7 dias depois. Geralmente a dose empregada é de 10 a 30 mCi, buscando-se o eutireoidismo, que geralmente ocorre após 3 a 6 meses. A profilaxia para oftalmopatia pode ser feita, principalmente no paciente tabagista, com prednisona 0,3 a 0,5 mg/kg/d, 1 a 3 dias após a dose de radioiodo, mantendo por 1 mês e diminuindo gradativamente em 2 meses.

Tratamento cirúrgico: É indicado como tratamento definitivo do hipertireoidismo na presença de bócio volumoso (> 80g), sintomas compressivos, gestação, oftalmopatia moderada a grave ou com nódulo tireoidiano indeterminado ou suspeito.

SUGESTÃO DE LEITURA

- Bahn, R. (2011) Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid* 21(6): 1-54.

AULAS

NÓDULOS DE TIREOIDE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Rosalinda Yossie Asato de Camargo

EXAMES LABORATORIAIS

Os pacientes portadores de nódulos tireoidianos geralmente apresentam função tireoidiana normal. Deve-se dosar o TSH sérico em todos os pacientes portadores de nódulos tireoidianos¹. Se o TSH for baixo, recomenda-se realizar o exame cintilográfico. Se tratar de nódulo autônomo, não há indicação de biópsia². Nesse caso, dependendo do valor da captação de iodo, poderá ser tratado com radioiodo.

Se o TSH for normal ou elevado, deve-se prosseguir a investigação com exame ultrassonográfico. Embora alguns estudos tenham demonstrado maior associação de carcinoma papilífero com TSH elevado e presença de tireoidite de Hashimoto^{3,4,5}, uma revisão clínica recente⁶ e a nossa experiência não observaram essa correlação. Os valores séricos de tireoglobulina e dos anticorpos anti-tireoidianos também não diferenciam nódulos benignos dos malignos.

DIAGNÓSTICO ULTRASSONOGRÁFICO E CONDUTA

A ultrassonografia (US) é o método de imagem mais sensível para avaliação dos nódulos tireoidianos e linfonodos da cadeia cervical. As características ultrassonográficas sugestivas de benignidade incluem os cistos puros de paredes lisas, os nódulos mistos com aspecto esponjiforme e nódulos com ecogenicidade normal (isoecóicos) ou aumentada (hiperecóicos). Nódulos sólidos, de contornos irregulares, hipocogênicos ou apresentando microcalcificações, são considerados suspeitos e devem ser submetidos à punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para avaliação citológica. Os cistos com tumoração sólida em sua parede também são considerados suspeitos se apresentarem microcalcificações e devem ser puncionados com a agulha no interior da área sólida^{7,8}.

O Doppler colorido possibilita a caracterização do padrão de vascularização dos nódulos tireoidianos⁹. A proliferação celular geralmente está acompanhada de um aumento da vascularização tecidual. Os nódulos com fluxo predominantemente periférico apresentam maior probabilidade de benignidade, no entanto, este padrão é observado em 22% dos nódulos malignos. Embora a hipervascularização central é observada em 69-74% dos carcinomas da tireoide, esse achado também é inespecífico. O predomínio do fluxo sanguíneo no interior do nódulo indica somente uma maior probabilidade de malignidade da lesão nodular, mas não pode ser utilizado como parâmetro para seleção de nódulos para PAAF^{10,11}.

Recentemente, a Associação Americana de Tireoide, em seu novo guideline para nódulos e carcinoma diferenciado da tireoide, sugeriu uma classificação ultrassonográfica dos nódulos, de acordo com as características sugestivas de benignidade e malignidade¹ (tabela 1), muito semelhante à classificação utilizada por nós¹² (tabela 2).

O risco de malignidade é similar em nódulos únicos e nódulos em uma glândula multinodular. Portanto, frente a uma tireoide multinodular, devemos selecionar para punção, nódulos que apresentam características ultrassonográficas indeterminadas ou suspeitas.

AULAS

TABELA 1: CLASSIFICAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DA ASSOCIAÇÃO AMERICANA DE TIREOIDE 2015¹

Classificação ultrassonográfica	Características ultrassonográficas	Risco estimado de malignidade %	Indicação PAAF (maior diâmetro)
Categoria 1 (benigno)	Imagem anecoica arredondada de conteúdo líquido e paredes lisas	< 1%	Não indicado
Categoria 2 (muito pouco suspeito)	Nódulo misto semelhante a uma esponja	< 3%	Diâmetro \geq 2 cm
Categoria 3 (pouco suspeito)	Nódulo sólido, isoecóico. Cisto com tumoração sólida isoecóica em sua parede	5 a 10%	\geq 1,5 cm
Categoria 4 (suspeito intermediário)	Nódulo sólido, hipoecóico, de contornos regulares, sem calcificações	10 a 20%	\geq 1,0 cm
Categoria 5 (altamente suspeito)	Nódulo sólido hipoecóico com uma ou mais características: microcalcificações, contorno irregular, mais alto que largo, extensão extra-tireoidiana	> 70 a 90%	\geq 1,0 cm

TABELA 2: CLASSIFICAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DOS NÓDULOS TIREOIDIANOS, DIAGNÓSTICO PROVÁVEL E RISCO DE MALIGNIDADE¹²

Classificação ultrassonográfica	Características ultrassonográficas	Diagnósticos prováveis	Risco de malignidade
Grau I (benigno)	Imagem anecoica arredondada de conteúdo líquido e paredes lisas	Cisto simples de tireóide	< 1%
Grau II (provavelmente benigno)	Nódulo misto semelhante a uma esponja	Nódulo adenomatoso ou adenoma folicular	1 a 6%
Grau III a (indeterminado)	Nódulo sólido, isoecóico, com ou sem área líquida central Cisto com tumoração sólida em sua parede	Nódulo adenomatoso ou neoplasia folicular Carcinoma papilífero cístico (possibilidade mais remota)	7 a 15%
Grau III b (indeterminado)	Nódulo sólido, hipoecóico, com ou sem área líquida central Cisto com tumoração sólida em sua parede e microcalcificações	Nódulo adenomatoso ou neoplasia folicular Carcinoma papilífero cístico	15 a 50%
Grau IV (suspeito para malignidade)	Nódulo sólido hipoecóico, de contornos irregulares e com microcalcificações	Carcinoma papilífero	> 65%

AULAS

PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA (PAAF) E ANÁLISE CITOLÓGICA

Para análise citológica, é recomendável a utilização da Classificação de Bethesda que classifica os nódulos em 6 categorias, de acordo com o risco de malignidade: Classe I: material insuficiente ou insatisfatório; Classe II: benigno; Classe III: atipia ou lesão folicular de significado indeterminado; Classe IV: Suspeito para neoplasia folicular; Classe V: suspeito para malignidade e Classe VI: maligno¹³. Os nódulos com citologia benigna (Classe II) não têm indicação cirúrgica, a não ser que o paciente apresente sintomas compressivos (disfagia, dispneia) ou problemas estéticos. Já, para os nódulos com citologia suspeita ou maligna, o tratamento mais indicado é a tireoidectomia total. Linfonodos cervicais suspeitos também devem ser puncionados. A dosagem de tireoglobulina (TG) no lavado da agulha de punção do linfonodo tem se mostrado mais sensível que a citologia no diagnóstico de metástase cervical.

TRATAMENTO E SEGUIMENTO DOS NÓDULOS BENIGNOS

A levotiroxina está indicada para pacientes com hipotireoidismo clínico ou subclínico, para normalização do TSH. Não recomendamos o tratamento supressivo.

Os nódulos autônomos podem ser tratados com radioiodoterapia ou cirurgia. Os cistos puros de tireoide que apresentam desconforto, podem ser esvaziados através da PAAF e, posteriormente, esclerosados com injeção percutânea de etanol, guiado por ultrassonografia. A extensão da cirurgia ainda é assunto controverso. Para os nódulos únicos com citologia benigna ou indeterminada, a lobectomia com istmectomia é a opção recomendada. Já, para os bócios multinodulares, as diretrizes da Associação Americana de Tireoide (ATA) e da Sociedade Latinoamericana de Tireoide (LATS) recomendam a tireoidectomia total^{14,15}. Bócio multinodular volumoso em pacientes com risco cirúrgico aumentado ou que recusam o tratamento cirúrgico podem ser tratados com radioiodoterapia precedida ou não de TSH recombinante, com o intuito de aumentar a captação do iodo.

Os nódulos seguidos com US que permanecerem estáveis, sem aumento do seu diâmetro, podem ser acompanhados com US de controle a cada 2 a 3 anos e perfil tireoidiano anual. Não indicamos PAAF de controle, a menos que o nódulo apresente características ultrassonográficas suspeitas para malignidade, crescimento maior ou igual a 50% do seu volume ou aumento de 20% em pelo menos duas dimensões do nódulo, com aumento mínimo de 2 mm nos nódulos sólidos ou na porção sólida dos nódulos mistos. Devemos lembrar que o aumento do volume nodular isolado não é um fator de risco para malignidade e a proporção de nódulos benignos que crescem 15% ou mais, após 5 anos, é de até 89%¹⁶.

AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DOS NÓDULOS COM CITOLOGIA MALIGNA

Recomenda-se a avaliação ultrassonográfica pré-operatória da cadeia linfonodal cervical para todos os pacientes com citologia suspeita ou maligna. Os linfonodos suspeitos devem ser submetidos à PAAF e dosagem de TG no lavado da agulha^{14,15,17}. A dissecação do compartimento central (nível VI) e da cadeia ganglionar lateral (compartimento II a IV) é recomendável sempre que houver linfonodos metastáticos diagnosticados no pré-operatório e localizados nessas regiões.

REFERÊNCIAS

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Shlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofskt L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016 January 26(1):1-135.
2. Rosario PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Macie LM, Maia AL, Vaisman M. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57(4):240-264.
3. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, Scutari M, Basolo F, Di Coscio G, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer*. 2011 Jul 1;18(4):429-37. doi: 10.1530/ERC-11-002. Print 2011 Aug.
4. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, Park do J, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck*. 2011 May;33(5):691-5. doi: 10.1002/hed.21518. Epub 2010 Nov 10.
5. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, Wang F, Duan Z, Xin S, Zhang J. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Mar;148(3):396-402. doi: 10.1177/0194599812472426. Epub 2013 Jan 8.
6. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Feb;98(2):474-82. doi: 10.1210/jc.2012-2978. Epub 2013 Jan 4.

AULAS

7. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Harach R, Munizaga F, Niepomniszcz H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Wholck N, Tomimori E. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009 Dec; 53(9):1167-75.
8. Camargo R.Y.A, Tomimori E.K, Knobel M, Medeiros-Neto G. Pré-operative assessment of thyroid nodules: role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology. *CLINICS* 62(4):411-418, 2007.
9. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2005;132(6):874-82.
10. Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, Nart D, Karadeniz M, Uluer H, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol* 2007;62(3):245-51.
11. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237(3):794-800.
12. Tomimori EK, Camargo RYA. Avaliação ultrassonográfica dos nódulos da tireoide. In: Ward L.S. Manual Prático de Tireoide. 3 ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogam, 2014.
13. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159-1165
14. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
15. Pitoia F, Ward L, Wholck N et al. Recommendations of Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(7):884-97.
16. Natural History of Benign Solid and Cystic Thyroid Nodules. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, and Marqusee E. *Ann Intern Med*. 2003;138:315-318
17. Ward LS, Maciel RM, Camargo RY, Teixeira GV, Tincani AJ, Kulcsar MAV, Carvalho GA, Graf H, Tomimori E, Maia AL, Kimura ET, Vaisman M, Hojaj FC, Araújo PPC, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marone M, Brandão RC, Soares Jr J, Andrada NC. Cancer diferenciado da tireóide: diagnóstico. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, ANSS, AMB&CFM* (editores). Editora AMB/CFM 2011. WWW.projetoDiretrizes.org.br/

AULAS

CÂNCER DE TIREOIDE: ATUALIZAÇÃO

Dra. Débora Lucia Seguro Danilovic

A prevalência do câncer de tireoide tem aumentado nos últimos anos. Dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2012 indicam que o câncer de tireoide representa 5,6% das neoplasias nas mulheres. Possivelmente, este aumento de prevalência se deve ao uso crescente de métodos de imagem cervicais na avaliação de doenças não relacionadas à tireoide.

A grande maioria dos cânceres de tireoide são carcinomas diferenciados, carcinoma papilífero ou folicular. Seu tratamento habitual envolve a tireoidectomia total ou quase total, associada à terapia ablativa com I^{131} , seguidos da supressão do TSH.

A conduta cirúrgica inicial depende do diagnóstico citológico no pré-operatório. Nódulos únicos com diagnósticos de atipia de significado indeterminado (Bethesda III) ou neoplasia folicular ou de Hürthle (Bethesda IV) costumam ter abordagem cirúrgica inicial de lobectomia. Na confirmação da presença de carcinoma, está indicada a totalização da tireoidectomia, exceto em casos de microcarcinoma papilífero, unifocal, de variante histológica de boa evolução (clássica ou folicular), sem invasão vascular ou extensão extra-tireoidiana, na ausência de metástases linfonodais ou à distância e sem antecedente de radiação ou antecedente familiar de carcinoma. Na presença de nódulos bilaterais com os diagnósticos citológicos anteriores ou na presença de nódulo suspeito para carcinoma (Bethesda V) ou diagnóstico de carcinoma (Bethesda VI), a tireoidectomia total deve ser a conduta inicial. Nos casos de maior suspeita de malignidade (Bethesda V e VI), está indicada a complementação da avaliação radiológica no pré-operatório com ultra-sonografia (US) cervical, o que permitirá diagnóstico de linfonodos acometidos pela doença. A dissecação de linfonodos cervicais no momento da tireoidectomia deve ser realizada se houver identificação de metástase no pré ou intra-operatório. A realização de dissecação do compartimento central profilática é controversa, principalmente devido sua morbidade, com maior risco de hipoparatiroidismo definitivo ou lesão de nervo laríngeo recorrente.

As condutas posteriores à tireoidectomia dependerão de estadiamento clínico inicial. Diversas formas de estadiamento são propostas. A mais frequente é a TNM (tumor, linfonodo, metástase à distância) que tem forte correlação com risco de mortalidade pelo câncer. A *American Thyroid Association* sugere estadiamento clínico considerado melhor para prever risco de recorrência:

- **Baixo risco:** carcinomas com ressecção completa, variante clássica ou folicular do carcinoma papilífero ou carcinoma folicular minimamente invasivo, sem invasão local ou vascular, sem metástases, pesquisa de corpo inteiro com I^{131} (PCI), se realizada, e até 5 micrometástases linfonodais (≤ 2 mm) no compartimento central.
- **Risco intermediário:** presença de extensão extra-tireoidiana microscópica, invasão vascular, variantes histológicas mais agressivas, metástases linfonodais (< 3 cm) ou PCI pós-dose ablativa com captação cervical fora do leito tireoidiano.
- **Alto risco:** carcinomas com invasão macroscópica local, sem ressecção completa, com metástases à distância ou tireoglobulina (Tg) elevada desproporcional à captação na PCI pós-dose ablativa, presença de metástases linfonodais ≥ 3 cm ou com extensão extranodal ou carcinoma folicular com extensa invasão vascular.

A terapia ablativa com I^{131} não está indicada em pacientes de baixo risco, mas se for utilizada pode-se administrar baixa dose, 30 mCi. A dose apropriada para ablação em casos de risco intermediário ou alto de recorrência deve ser ≥ 100 mCi, sendo apropriada a realização de PCI pré-dose ablativa, a fim de identificar focos de metástases e programar doses maiores de I^{131} , se necessário. O preparo pode ser feito com a retirada da levotiroxina, para atingir níveis de TSH > 30 mU/L ou com uso de TSH recombinante (*Thyrogen*[®]).

Em relação à supressão do TSH no primeiro ano, casos de baixo risco e intermediário devem fazer uso de doses de levotiroxina para reduzir TSH para níveis entre 0,1 a 0,5 mU/L e casos de alto risco, para TSH $< 0,1$ mU/L.

O seguimento dos carcinomas diferenciados é realizado com exames de imagem e dosagem sérica de Tg e anti-corpo anti-Tg. Em 6-12 meses, deve-se US cervical e dosar Tg, sob supressão do TSH. Se linfonodos suspeitos > 10 mm forem identificados, deve-se realizar PAAF para avaliar citologia e dosar Tg no lavado. Se positivo, está indicada nova abordagem cirúrgica.

AULAS

Este seguimento dependerá da resposta ao tratamento inicial:

- excelente ($Tg < 0,2 \text{ ng/mL}$ ou Tg estimulada $< 1 \text{ ng/mL}$, anti-Tg negativo e US sem linfonodos suspeitos): diminuir a frequência do seguimento, 12-24 meses, e reduzir levotiroxina a fim de manter TSH 0,5-2,0 mU/L em paciente de risco baixo ou intermediário e TSH 0,1-0,5mU/L em alto risco, por 5 anos.
- indeterminada (alterações inespecíficas como linfonodo subcentimétrico não biopsiado, PCI diagnóstica com captação no leito mas com Tg estimulada $< 1 \text{ ng/mL}$, Tg 0,2 a 1,0ng/mL, Tg estimulada 1 a 10ng/mL, antiTg estável ou em queda): manter observação com reavaliação de Tg e US cervical, e levotiroxina para manter TSH 0,5-2,0 mU/L, exceto em alto risco de recorrência, em que se considera manter TSH 0,1-0,5 mU/L. Deve-se atentar para os casos em que há a presença de anticorpos anti-Tg, pois $Tg < 1 \text{ ng/dL}$ pode representar falso-negativo em ensaio imunométrico, devendo ser reavaliada em radioimunoensaio ou associar PCI para complementar a avaliação de focos de recorrência ou metástase.
- bioquímica incompleta ($Tg > 1 \text{ ng/mL}$ ou Tg estimulada $> 10 \text{ ng/mL}$ após 1 ano ou presença de antiTg em elevação): se Tg ou antiTg estáveis, manter observação com Tg e US cervical, mas se Tg ou antiTg aumentarem, prosseguir com outros exames de imagem para diagnóstico da recorrência ou metástase. O TSH deve ser mantido $< 0,1 \text{ mU/L}$, se não houver condições de risco com a terapia supressiva, e considerar 0,1-0,5mU/L se maior risco como menopausa, > 60 anos, taquicardia/taquiarritmias e osteopenia/osteoporose. Os exames complementares para diagnóstico de metástases, quando $Tg > 10 \text{ ng/dL}$ podem ser PCI, tomografia computadorizada (TC) tórax, TC ou ressonância magnética de pescoço e PET-FDG.
- estrutural incompleta (evidência de doença persistente loco-regional ou à distância): a opção de tratamento dependerá de localização, tamanho, taxa de crescimento e avidéz por I^{131} . Deve-se manter o TSH $< 0,1 \text{ mU/L}$, exceto se contra-indicação cardíaca por fibrilação atrial descompensada.

AULAS

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA CRIANÇA E NO ADULTO QUANDO E COMO TRATAR

Regina Matsunaga Martin

Março 2016

1. PRODUÇÃO DE VITAMINA D

Nossa principal fonte de vitamina D depende da exposição natural ao sol. Com a ação dos raios ultravioletas sobre a pele, o deidrocolesterol é convertido em vitamina D. Esta, por ser lipossolúvel, liga-se a sua proteína transportadora e após uma passagem hepática sofre uma hidroxilação no carbono 25 dando origem à 25 hidroxivitamina D (25OHD). Em nível renal, por ação da 1 α hidroxilase, a 25OHD é convertida em 1,25 dihidroxivitamina D $1,25(OH)_2D$ que é a vitamina D ativa, responsável pelas ações calcêmicas e não calcêmicas da vitamina D.

2. FATORES E GRUPOS DE RISCO

Poucos alimentos são fonte de vitamina D. Portanto, em nosso meio, a principal fonte de vitamina D é a exposição solar. Um **bloqueador solar** com fator de proteção 30 reduz a síntese de vitamina D pela pele em mais do que 95%. Pessoas com **pele negra** apresentam uma proteção natural ao sol e requerem uma exposição solar, três a cinco vezes, mais prolongada para fazer a mesma quantidade de vitamina D que uma pessoa com pele branca. Além disso, com o **envelhecimento**, a capacidade de produção de vitamina D pela pele se reduz. No Oriente Médio, apesar das baixas latitudes e boa incidência de insolação, o **uso de vestimentas que não permitem a exposição da pele ao sol**, como as burcas, aumenta o risco de hipovitaminose D dos seus usuários. Moradores de países localizados em **altas latitudes**, particularmente no **inverno**, quando há redução da duração diária da luz solar, constituem outro grupo de risco para a hipovitaminose D.

A **obesidade** também é considerada fator de risco para hipovitaminose D, isto porque a vitamina D é lipossolúvel e parte dela fica armazenada no tecido adiposo; nesse sentido, é conhecida a associação inversa entre os valores de 25 hidroxivitamina D (25OHD) e índice de massa corporal (IMC) superiores a 30 kg/m². Por sua vez, a absorção de vitamina D pelo trato digestivo está comprometida em pacientes com **síndrome de malabsorção** incluindo indivíduos submetidos a **cirurgias bariátricas disabortivas**.

Pacientes que fazem uso de medicações como os **anticonvulsivantes** (particularmente as fenitoínas), medicações para o **tratamento da AIDS/HIV** e **cetoconazol** também estão mais sujeitos à hipovitaminose D. Isto porque estas medicações interferem na metabolização ou na formação da vitamina D.

O **hiperparatireoidismo primário** representa outra condição relativamente prevalente na população idosa onde a incidência de deficiência de vitamina D é superior à da população geral.

Embora mais raras, vale a pena lembrar que em doenças **granulomatosas** (sarcoidose, tuberculose, histoplasmose etc), existe aumento da atividade de 1 α hidroxilase pelo granuloma fazendo com que a 25OHD circulante seja convertida em 1,25(OH)₂D que é a vitamina D ativa. Consequentemente, estes pacientes estão mais sujeitos à hipercalcemia e a reposição de vitamina D baseada nos valores de 25OHD deve ser criteriosa.

3. CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

No que se refere às ações calcêmicas da vitamina D, sua deficiência resulta em anormalidades na homeostase do cálcio e fósforo e no metabolismo ósseo. A deficiência de vitamina D causa redução na eficiência da absorção intestinal de cálcio e fósforo. A fim de garantir a normocalcemia, elevam-se os níveis de PTH. A manutenção do hiperparatireoidismo secundário garante a mobilização do cálcio proveniente do esqueleto e aumenta a perda renal de fósforo dificultando a formação de cristais de hidroxapatita. Se a deficiência de vitamina D não é corrigida, ocorre perda de massa óssea e um defeito na mineralização óssea que é a **osteomalácia**. Quando este processo ocorre em crianças, por apresentarem cartilagem de crescimento, o defeito de mineralização neste tecido resulta em deformidades esqueléticas e baixa estatura, condição esta também conhecida como **raquitismo**. Ambas as situações costumam estar associadas a dores ósseas isoladas ou generalizadas, fraqueza e/ou dores musculares, dificuldade para caminhar e, em idosos, maior número de quedas e risco de fratura.

AULAS

4. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

A 25OHD é a principal forma circulante de vitamina D e é o melhor indicador para a avaliação do “status” de vitamina D. Embora a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seja a vitamina D ativa e seus níveis estejam intimamente ligados às concentrações de PTH, cálcio e fósforo, suas concentrações não são úteis para monitorar o *status* de vitamina D. Isto porque, em pacientes com deficiência de vitamina D, frequentemente seus valores estão normais em função do hiperparatiroidismo secundário que se estabelece. Além disso, suas concentrações são cerca de mil vezes inferior às de 25OHD e os ensaios para sua dosagem não são muito confiáveis. Ela também não permite a avaliação dos efeitos não calcêmicos da vitamina D uma vez que seus valores circulantes decorrem basicamente de sua produção renal; mas são úteis em situações raras como a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ por granulomas e alguns linfomas e na avaliação das osteomalácias hipofosfatêmicas.

Como não há evidências demonstrando benefícios em se dosar a 25OHD na população geral, recomenda-se a dosagem de 25OHD para pacientes com alto risco para deficiência de vitamina D e para no monitoramento do tratamento (tabela 1). A tabela 2 fornece as recomendações de suplementação diária de vitamina D segundo o IOM e a “Endocrine Society”.

Tabela 1. Indicações para as dosagens de 25OHD.

- Portadores de doenças ósseas: raquitismo, osteomalácia e osteoporose
- Hiperparatiroidismo primário
- Doença renal crônica
- Insuficiência hepática
- Síndromes de malabsorção
- Medicamentos para AIDS/HIV, anticonvulsivantes, glicocorticoides, cetoconazol, colestiramina
- Indivíduos negros
- Obesos (IMC > 30 kg/m²)
- Mulheres gestantes e mulheres que estão amamentando
- Idosos com histórico de quedas
- Idosos com histórico de fraturas de fragilidade
- Doenças granulomatosas
- Alguns linfomas

Tabela 2. Recomendações de suplementação diária de vitamina D segundo o IOM e a Endocrine Society 2011.

Faixa etária	Recomendações diárias da IOM	Comitê da “Endocrine Society”	
		Necessidades diárias	Limite superior
0-12 meses	600 UI	400-1.000 UI	2.000 UI
1-18 anos	600 UI	600-1.000 UI	4.000 UI
19-70 anos	600 UI	1.500-2.000 UI	10.000 UI
Acima de 70 anos	800 UI	1.500-2.000 UI	10.000 UI
Gestantes e lactantes	600 UI	1.500-2.000 UI	10.000 UI

AULAS

Em **adultos**, o valor ideal de 25OHD para a saúde óssea permanece controverso. Com base em “trials” de suplementação de vitamina D e na **revisão sistemática** do IOM (Instituto de Medicina Americano), parte dos peritos no assunto defendem que os valores de 25OHD devam ser mantidos entre 20 e 40 ng/mL enquanto outra parte recomenda níveis entre 30 e 50 ng/mL. Por outro lado, é consenso que valores de 25OHD inferiores a 20 ng/mL **são subótimos para a saúde óssea** podendo cursar com hiperparatireoidismo secundário, redução de massa óssea e aumento de risco de fraturas de fragilidade.

Mais especificamente, o IOM defende que sejam atingidos níveis de 25OHD acima de 20 ng/mL e os membros da “The Endocrine Society”, do “The International Osteoporosis Foundation” e da “The American Geriatric Society” sugerem concentrações de 25OHD superiores a 30 ng/mL. Os limites superiores da 25OHD também são **polêmicos, particularmente para os níveis acima de 50 ng/mL**. Isto porque acima deste valor há estudos que suportam aumento de risco de fratura e risco potencial aumentado para alguns **cânceres**. No entanto, valores acima de 100 ng/mL **é que** estão mais associados à intoxicação.

Em relação aos efeitos extraesqueléticos da vitamina D, ainda não foram estabelecidos os valores ótimos de 25OHD. Outra questão relevante são as variações nos valores de 25OHD quando realizadas por diferentes métodos e a necessidade de normatização dos ensaios disponíveis para se estabelecer os valores ideais de 25OHD. Esforços neste sentido têm sido realizados.

Nas **crianças**, a determinação dos valores ideais de 25OHD também não é controversa. Com base nos dados atualmente disponíveis, não se recomenda suplementação para crianças com valores de 25OHD entre 20 e 30 ng/mL, a menos que haja suspeita de raquitismo. Os peritos concordam que, nesta faixa etária, níveis de 25OHD < 20 ng/mL devam ser corrigidos. Valores aumentados de fosfatase alcalina e sinais de raquitismo no raio-X de mãos e punhos são pistas importantes para o diagnóstico e monitoramento da deficiência de vitamina D em crianças, pois nem sempre exibem hiperparatireoidismo secundário.

5. TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Existem inúmeros esquemas para o tratamento da deficiência de vitamina D. A utilização do **calciferol é preferível** devido ao seu baixo custo, por permitir a reposição dos estoques de vitamina D e a produção tecidual de calcitriol. Enquanto a produção renal de calcitriol garante seus níveis circulantes e sua participação na homeostase do cálcio e do fósforo, a produção paratireoidiana de calcitriol é um mecanismo importante para a regulação da liberação de PTH, além da calcemia. Em outros tecidos capazes de sintetizar 1 α hidroxilase, a produção local de calcitriol garante os efeitos não calcêmicos da vitamina D. Por outro lado, por apresentar meia-vida mais longa (2 a 3 semanas) que o calcitriol (meia-vida de 4 horas), intoxicações com calciferol costumam ser mais prolongadas.

Embora apresente um custo financeiro superior, o **calcitriol** possibilita o uso de doses tituláveis e uma resposta clínica mais rápida, sendo seu uso essencial para os doentes renais crônicos cujos rins apresentam produção limitada de 1 α hidroxilase.

Em relação ao calciferol, ele pode ser sintetizado sob a forma de **colecalfiferol (vitamina D₃)** como ocorre nos animais expostos à luz solar ou sob a forma de **ergocalciferol (vitamina D₂)** que é naturalmente produzido por cogumelos. Na prática, tanto o **colecalfiferol** como **ergocalciferol são utilizados para a reposição de vitamina D. No entanto, alguns trabalhos indicam que a potência do colecalfiferol é superior a do ergocalciferol** particularmente quando administrada em doses de ataque; uma das justificativas para tal fato é que a metabolização do ergocalciferol é mais rápida que a do colecalfiferol. O uso crônico e contínuo de ambas as formas apresenta resulta similar.

Além da dosagem da 25OHD, outras dosagens laboratoriais são importantes e devem ser solicitadas antes do tratamento da deficiência de vitamina D. Sugerimos particularmente as dosagens séricas de creatinina, PTH, cálcio e fósforo. Valores de creatinina correspondentes a clearance de creatinina inferior a 30 ml/min, indicam doença renal crônica em estágio avançado envolvendo a necessidade do uso de calcitriol.

Na presença de hipercalcemia, é importante avaliarmos se estamos diante de casos de hiperparatireoidismo primário, situação na qual a prevalência de hipovitaminose D é superior a da população geral. A reposição de vitamina D pode ajudar a reduzir os valores de PTH, minimizando os sintomas músculo-esqueléticos quando presentes, e contribuindo para pós-operatórios com risco reduzido de fome óssea. Por outro lado, a reposição deve ser cautelosa em indivíduos com valores de calcemia acima de 12 mg/dL para que a hipercalcemia não seja agravada. Abaixo desses valores, em geral, não há agravamento da hipercalcemia/hipercalcúria.

Nos casos de hipercalcemia PTH independente, devemos considerar a existência de doenças granulomatosas ou de alguns linfomas. Nesses casos, a reposição de vitamina D pode agravar a hipercalcemia e hipercalcúria. Lembramos ainda que a doença de base deve ser tratada.

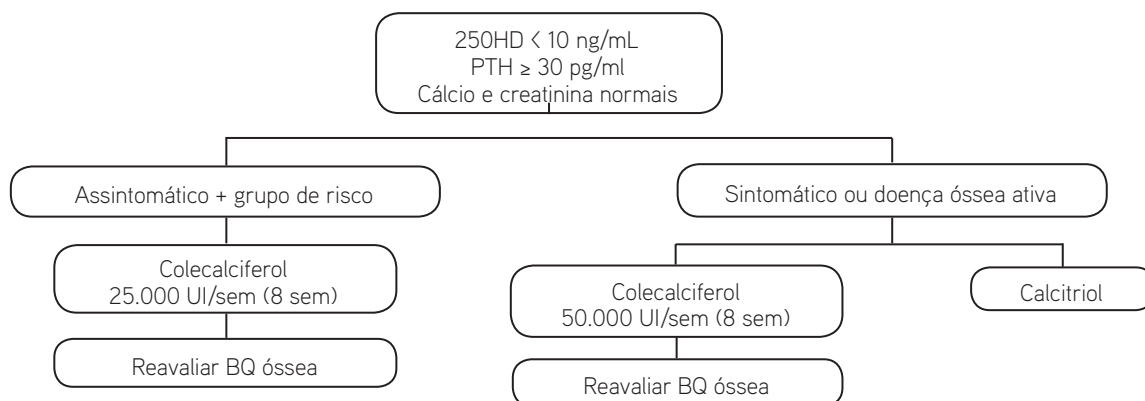
Na vigência de hipocalcemia, com função renal preservada, as dosagens de fosfato devem auxiliar no diagnóstico

AULAS

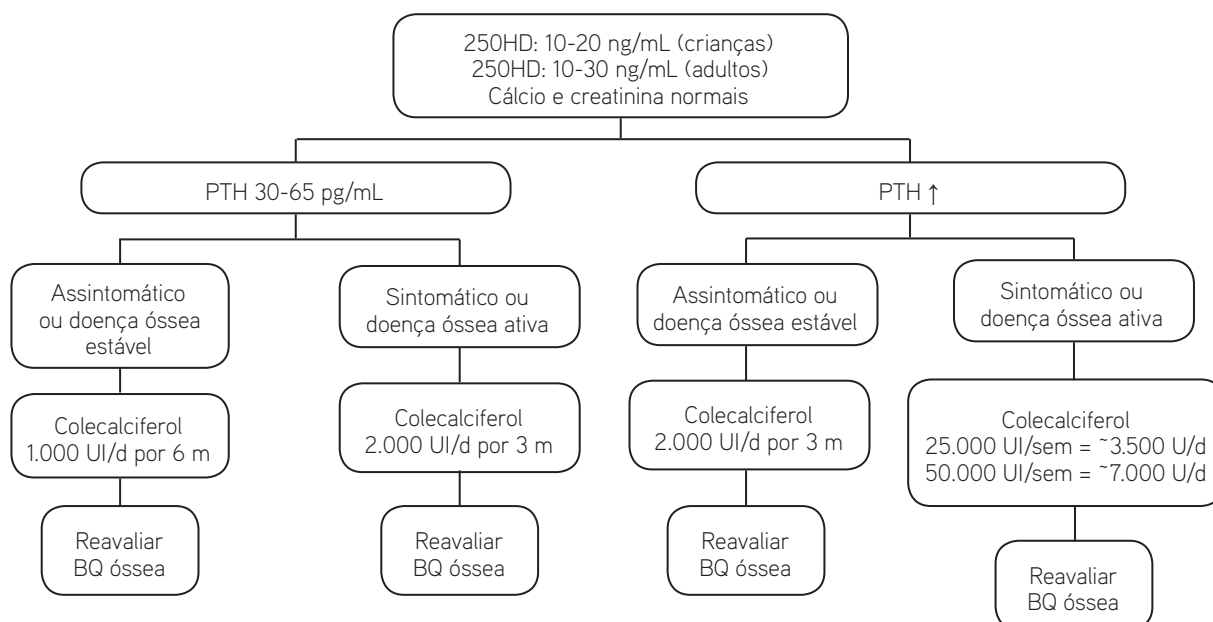
diferencial entre o hiperparatireoidismo secundário, defeitos de mineralização e o hipoparatiroidismo. Outro cuidado importante é questionar a existência de **nefrolitíase**. Embora as causas de nefrolitíase sejam multifatoriais a reposição de vitamina D e suplementação com cálcio deve ser criteriosa.

Ainda que a calcúria de 24 horas seja um parâmetro grosseiro e esteja sujeito a erros de coleta, ela costuma ser utilizada como medida indireta do aporte dietário de cálcio. Porém, seu valor deve ser desconsiderado nos casos de: doença renal terminal, uso de diuréticos tiazídicos (poupadores de cálcio) ou **diuréticos de alça** (espoliadores de cálcio), em casos de descompensação diabética e natriurese elevada. Consideradas estas situações, antes da reposição de vitamina D é importante avaliarmos o aporte dietário de cálcio do indivíduo e sua calcúria. Muitas vezes, o aporte dietário de cálcio é insuficiente e apenas a reposição de vitamina D não é capaz de corrigir os distúrbios do metabolismo ósseo.

Em pacientes normocalcêmicos, com função renal preservada e valores de magnésio normais, a dose e a duração do tratamento vão depender não só dos valores de 25OHD, mas também da clínica do paciente e de seus valores de PTH. Se possível, orientamos a dosagem sérica de CTx (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I) pois ajuda a discriminar os casos nos quais o envolvimento ósseo é mais acentuado. De maneira sucinta e simplificada, sugerimos o seguinte fluxograma:



Fluxograma 1: Tratamento da deficiência de vitamina D



Fluxograma 2: Tratamento da insuficiência de vitamina D.

AULAS

HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

Dr. Madson Q. Almeida

1 – Indicações de screening de hiperaldosteronismo:

- HAS e hipocalemia espontânea ou induzida por terapia com diurético
- HAS e incidentaloma de suprarenal
- Hipertensão grave (PAS > 160mmHg ou PAD > 100mmHg)
- HAS resistente (ausência de controle na vigência de 3 drogas – inibidor adrenérgico, vasodilatador e diurético)
- HAS e história familiar de HAS ou doença cerebrovascular em indivíduos jovens (< 40 anos)
- HAS em parentes de 1º grau de pacientes com hiperaldo primário.
- HAS e apnéia do sono
- HAS controlada na vigência de 4 drogas hipotensoras.

2 – Prevalência de hiperaldosteronismo primário em pacientes com incidentaloma de suprarenal e HAS grave:

- HAS e incidentaloma de suprarenal: **prevalência 1,1-10% (mediana 2%)**
- Hipertensão estágio 2 (PAS 160-179 mmHg ou PAD > 100-109 mmHg): **prevalência 8-15,5%**
- Hipertensão estágio 3 (PAS >180 mmHg ou PAD > 110 mmHg): **prevalência 13-19%**

3 – Causas de hiperaldosteronismo primário:

- **Aldosteronoma – 40-50%**
- **Hiperaldosteronismo idiopático bilateral (hiperplasia adrenal bilateral) – 50-60%**
- Hiperplasia suprarenal primária (unilateral)
- Hiperaldosteronismo familiar Tipo 1 (supressível com glicocorticóides)
- Hiperaldosteronismo familiar Tipo 2 (aldosteronoma ou hiperplasia bilateral familiar)
- Hiperaldosteronismo familiar Tipo 3 (mutação germinativa no gene KCNJ5)
- Carcinoma de suprarenal produtor de aldosterona

4 – Screening hormonal pela dosagem de aldosterona (A) e atividade plasmática de renina (APR):

- Dosagem às 8h (não é necessária a coleta em decúbito)
- No HCFMUSP, dosamos renina plasmática, que deve ser convertida em APR dividindo-se o valor de renina por **12**.
- Aldosterona > 15 ng/dL e Relação A/APR > 30 ng/dL/ng/mL/h: sensibilidade e especificidade > 90%. Aldactone, eplerenone ou qualquer diurético devem ser suspensos por no mínimo 4 semanas.

5 – Diagnóstico diferencial de HAS com hipocalemia:

- Hiperaldosteronismo primário
- Doença renovascular
- Terapia com diurético
- Síndrome de Cushing ectópica
- HAC (deficiência de 11b-hidroxilase)
- Tumores secretores de renina
- Síndrome de Liddle

AULAS

6 – Testes confirmatórios do diagnóstico de hiperaldosteronismo primário:

- Os testes confirmatórios podem ocasionar aumento dos níveis pressóricos e piora da hipocalemia, **sendo indicada a correção prévia da hipocalemia** com manutenção da reposição de K^+ durante o teste de sobrecarga salina.
- Teste da furosemide: administrar furosemide 40 mg EV e estimular deambulação por 2h. Após 2h, colher renina e converter em APR (dividir por 12). Se $APR < 2$ ng/mL/h, o diagnóstico está confirmado.
- Teste da sobrecarga salina: Infusão de 2 L de solução salina a 0,9% (ou 25 mL/kg peso) em um período de 4 horas com coleta de sangue para dosagem de aldosterona antes e no final da infusão. Valores de aldosterona inferiores a 5,0 ng/dL no final da infusão excluem o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.
- Pacientes com hipocalemia espontânea, APR suprimida e Aldo > 30 ng/dL não têm indicação de testes confirmatórios.

7 – Indicação de cateterismo de veias adrenais para o diagnóstico etiológico:

- Tomografia computadorizada (TC) de adrenais normal
- Anormalidades bilaterais na TC
- Presença de lesão unilateral na TC em pacientes com > 40 anos.

8 – Interpretação do resultado do cateterismo de veias adrenais:

- Diluir 250 μ g de cortosina em 250 mL de SF e infundir 50-100 ml/hora, com início 30 minutos antes do cateterismo e durante todo o exame.
- Após estímulo com ACTH, a relação de cortisol da veia suprarrenal/veia cava inferior é usualmente > 10 .
- Colher aldosterona e cortisol das veias suprarrenais direita e esquerda e da veia cava inferior.
- Determinação da aldosterona normalizada, que é o quociente aldosterona/cortisol.
- Lateralização: gradiente maior ou igual a 4 entre as determinações da duas veias adrenais, sendo que no lado não-dominante a aldosterona é menor ou igual à da veia cava inferior.
- Bilateralidade: gradiente entre adrenais é menor que 3 e a relação de aldosterona normalizada das veias adrenais com a veia cava inferior é maior ou igual a 1.
- Um gradiente entre 3 e 4 é geralmente inconclusivo, mas pode ser conclusivo se a relação da aldosterona normalizada contra-lateral/veia cava inferior for inferior a 1.

9 – Tratamento:

Aldosteronoma:

- Adrenalectomia unilateral
- Espironolactona por aprox. 4-6 semanas para desbloquear APR.
- Cura da HAS em 35-60% dos pacientes

Hiperplasia adrenal bilateral:

- Espironolactona

REFERÊNCIAS

- Funder et al. J Clin Endocrinol Metab 93: 3266–3281, 2008
- Young et al. Surgery 2004;136:1227-35

AULAS

HIPERALDOSTERONISMO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA NEFROPATIA DIABÉTICA

Dra. Márcia Queiroz

A doença renal diabética (DRD) é reconhecidamente a principal causa de falência renal no mundo. Segundo o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia, entre 2006 e 2012 houve um aumento de 2,2% ao ano na prevalência de doença renal terminal (DRT) associado ao diabetes, estes dados tornam-se alarmantes quando avaliados em conjunto com as estatísticas de diversos órgãos internacionais, como a Federação Internacional de Diabetes (IDF), que apontam um aumento na prevalência mundial de diabetes mellitus (DM) (de 8,3% em 2014 para 10,1% em 2035) e estimam que 592 milhões de pessoas no mundo serão portadoras de diabetes em 2035.

De maneira simplificada, a hiperglicemia *per si* promove a ativação e desregulação de diversas vias metabólicas incluindo: aumento do estresse oxidativo, liberação de citocinas pró-inflamatórias e de mediadores profibroticos, além de alterações na hemodinâmica intrarrenal. A associação destes fatores resultam em mudanças estruturais e funcionais clássicas de doença renal diabética com modificação da permeabilidade glomerular, hiperfiltração glomerular, espessamento da membrana basal glomerular, síntese da matriz mesangial e desenvolvimento de glomerulosclerose e fibrose intersticial. A hiperfiltração glomerular, por sua vez, é um marcador precoce da DRD, desencadeando alterações fisiopatológicas do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).

Classicamente, a cascata SRAA começa com a produção de pró-renina, secretada pelas células renais justaglomerulares em resposta a diminuição do volume circulante. A pró-renina é convertida a renina que cliva o angiotensinogênio em angiotensina I, a qual sofre ação da enzima conversora de angiotensina (ECA), gerando angiotensina II (Ang II). A ligação da Ang II ao receptor AT1 provoca contração das paredes musculares de arteríolas, aumentando a pressão arterial. Nas arteríolas renais, o aumento da pressão intraglomerular causa uma hiperfiltração, que na presença de alteração da permeabilidade da membrana glomerular, favorece o aumento na excreção de albumina/proteína. A angiotensina II também estimula a liberação de aldosterona pelas glândulas adrenais (4), provocando a retenção de sal (sódio) e a excreção de potássio (Figura.1). O sódio promove a retenção de água e, dessa forma, provoca a expansão da volemia e o aumento da pressão arterial. Por outro lado, a ligação da Ang II ao receptor AT2 leva a vasodilatação, inibição de crescimento e efeitos antiaterogênicos; porém pode ter repercussão potencialmente grave como hipertrofia cardíaca e prejuízo na revascularização na obstrução arterial coronariana e periférica.

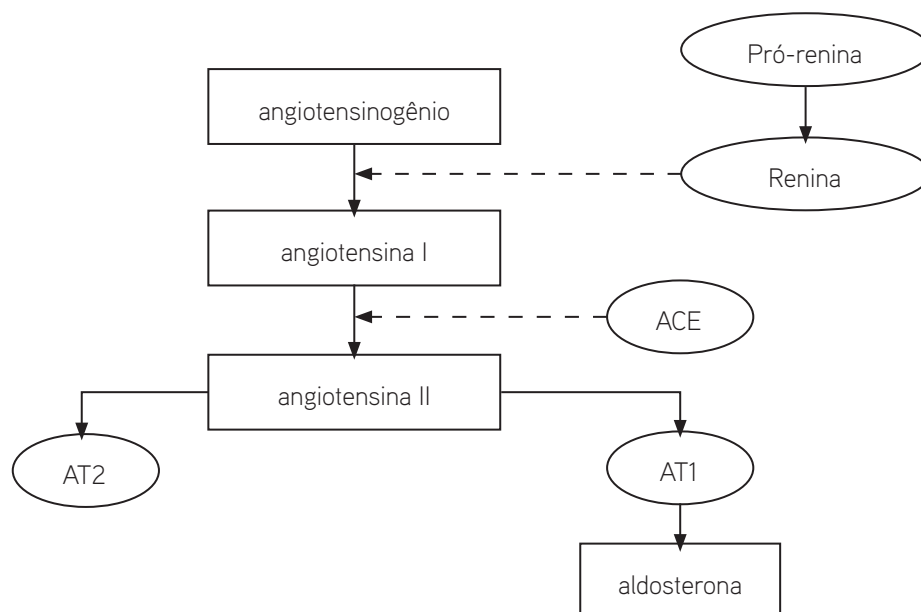


Figura 1. Ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona

AULAS

Indivíduos portadores de diabetes têm um aumento na reabsorção de sódio no túbulo distal desencadeada pela hiperinsulinemia [78,79], aumento da atividade do cotransportador de sódio-glicose (SGLT) e do SRAA esta associação de fatores contribui para elevação do sódio corporal total e da hiperfiltração glomerular, mesmo antes da instalação da DRD.

TRATAMENTO DO HIPERALDOSTERONISMO NA DRD:

Os inibidores de ECA (iECAs) e os bloqueadores do receptor da angiotensina (BRAs) foram desenvolvidos para bloquear a formação e ação da Ang II, visando a proteção cardiovascular e renal. Apesar do uso disseminado de medicações que agem no bloqueio SRAA em pacientes com diabetes mellitus, a eficácia destes agentes ocorre principalmente na vigência de proteinúria significativa. Vários estudos têm mostrado que o uso de iECA ou BRAs não previne a progressão da DRD, tanto em portadores de DM 1 como DM 2 normotensos e com normoalbuminúria. Por outro lado, estudos como ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), Collaborative Study group, RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) e IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy trial) comprovaram que a inibição do SRAA desacelera o avanço da DRD nefropatia entre os indivíduos com hipertensão e albuminúria.

Diante desses resultados e do melhor entendimento da atuação da Ang II na lesão renal, aventou-se a hipótese que o duplo ou triplo bloqueio do SRAA seria mais efetivo em conter a evolução da DRD. Com este intuito, estudos como ALTITUDE (The Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) que investigou o efeito da combinação do bloqueador de renina (aliskireno) com BRA ou iECA; VA NEPHRON D (Veteran's Administration Nephron in Diabetes) utilizando iECA e BRA e o ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) que avaliou a associação telmisartana e ramipril foram encerrados precocemente por maior incidência de hipercalemia e hipotensão grave e lesão renal aguda. Este aumento de risco de piora da função renal, durante terapia com iECA ou BRA, parece estar relacionado com a elevação compensatória nas concentrações séricas de aldosterona. Embora, a aldosterona seja um hormônio antidiurético, também tem efeitos pró-inflamatórios e pró-fibrótico, mediando a regulação positiva de fatores de crescimento e citocinas inflamatórias, e eventualmente piorando a glomerulosclerose, lesão vascular, a disfunção endotelial e fibrose; portanto, não é surpreendente, que a elevação da aldosterona anule os benefícios clínicos de bloqueio da Ang II. Apesar do bloqueio da aldosterona usando antagonistas dos receptores mineralocorticóides (ARM), espironolactona e eplerenone, em associação a iECA ou BRA leva a redução substancial da albuminúria, sugerindo um efeito potencial renoprotetor em longo prazo. No entanto, o alto risco de hipercalemia, particularmente em doentes com doença renal avançada, limitou a utilização desses agentes para o tratamento da DRD.

LITERATURA RECOMENDADA:

1. Roscioni, S. S. et al. Nat. Rev. Nephrol.2014;10:77-87.
2. Gallagher, H. and Suckling, R.J. Diabetes Obes Metab. 2016. doi: 10.1111/dom.12630. [Epub ahead of print].
3. Ruggenenti, P; Cravedi, P; Remuzzi, G. Nature Reviews Nephrology. 2010;6: 319-330. doi:10.1038/nrneph.2010.58 .
4. Majewski, C; Bakris, GL. Curr Diab Rep (2016) 16:24. doi: 10.1007/s11892-016-0713-y.

AULAS

OBESIDADE INFANTIL

Maria Edna de Melo

1. INTRODUÇÃO

A obesidade na infância e adolescência é um problema de saúde pública em crescimento. Os dados nacionais da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresentam um aumento importante no número de crianças acima do peso no país, principalmente na faixa etária entre 5 e 9 anos de idade. O número de meninos acima do peso mais que dobrou entre 1989 e 2009, passando de 15% para 34,8%, respectivamente. Já o número de obesos teve um aumento de mais de 300% nesse mesmo grupo etário, indo de 4,1% em 1989 para 16,6% em 2008-2009. O aumento da prevalência nas meninas é ainda maior. Obesidade tem etiologia complexa e multifatorial, tendo como principais fatores: genéticos, ambientais, de estilo de vida e emocionais. Existem elementos que se associam com frequência à obesidade durante o desenvolvimento da criança, tais como obesidade dos pais, sedentarismo, peso ao nascer, aleitamento materno e fatores relacionados ao crescimento. As fases de vida, como a intrauterina, o peso do nascimento, a amamentação e a fase puberal, podem exercer influência no ganho de peso. Enquanto o aleitamento materno é um fator de proteção em relação à obesidade infantil, o sobrepeso e o baixo peso ao nascer podem ser preditores de obesidade na fase adulta.

A presença de sobrepeso ou obesidade nos pais está relacionada à obesidade na criança já a partir dos 3 anos de idade. A obesidade materna, até mesmo no período pré-gestação, tem correlação com o IMC dos filhos dos 5 aos 20 anos.

De forma semelhante ao que se observa nos adultos, a obesidade determina aumento do risco do desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Esse risco piora conforme o excesso de peso e distribuição da gordura corporal, sendo o acúmulo de gordura visceral o principal responsável. Lamentavelmente, as crianças e adolescentes apresentam antecipação no aparecimento de doenças, antes observadas apenas em adultos, como hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia e resistência à insulina que pode predizer o aparecimento de diabetes tipo 2. Todos estes fatores irão implicar numa redução da expectativa de vida.

Além de uma vida mais curta, a obesidade traz ainda várias complicações psicossociais já na faixa etária pediátrica, como estigmatização, bullying, redução da autoestima e faltas escolares.

Diante da prevalência alarmante e da gravidade da doença, é fundamental estabelecer o diagnóstico nutricional em todas as crianças, quando de suas avaliações pediátricas de rotina. Para diagnosticar o estado nutricional em crianças não é utilizado o IMC isoladamente. Como o IMC varia com a idade, usam-se as curvas de IMC ajustadas para sexo e idade da Organização Mundial de Saúde. Considera-se obesidade quando o z-escore do IMC está acima de +2 desvios-padrão. O peso normal é z-IMC entre -1 e +1. Entre +1 e +2 a criança apresenta sobrepeso. O IMC isolado tende a subestimar a presença de obesidade. A utilização das curvas também é fundamental para verificar a evolução do paciente durante o tratamento.

2. TRATAMENTO E PREVENÇÃO

O envolvimento familiar é um dos fatores mais importantes para que haja adesão no tratamento da obesidade em crianças. O esclarecimento da importância da perda de peso e conscientização dos responsáveis quanto à participação ativa devem ser proporcionados, e os pais devem contar sempre com o apoio dos profissionais de saúde para auxiliá-los da melhor maneira. O tratamento baseia-se nas mudanças de estilo de vida, com melhora na alimentação, aumento da atividade física e redução do sedentarismo. Na criança com obesidade, além da participação multidisciplinar, com nutricionistas, psicólogos, na falência do tratamento convencional, o tratamento farmacológico está indicado e em adolescentes entre 16 e 18 anos de idade com z-IMC maior ou igual a +4, com a anuência dos pais ou responsáveis e da equipe multidisciplinar, a cirurgia bariátrica pode ser recomendada.

As recomendações para mudança na alimentação devem ser realizadas sempre com reforços positivos, evitando-se as proibições. Assim, o incentivo ao consumo de frutas, verduras e legumes deve ser feito apresentando os sabores e as vantagens destes alimentos. Este tipo de abordagem apresenta melhores resultados para perda de peso.

A recomendação para a prática de atividade física deve seguir recomendações para a faixa etária, sendo um dos pontos mais importantes a predileção da criança por determinado exercício: alguns irão gostar mais de futebol enquanto outros de corridas.

AULAS

As estratégias de prevenção com programas alimentares e/ou intervenções de atividade física que são implementadas nas escolas ajudam a evitar o ganho de peso excessivo ou reduzir a prevalência de sobrepeso e obesidade. Essas intervenções baseadas na escola incluem envolvimento em casa ou na comunidade ou a implementação de políticas voltadas para o meio ambiente para melhorar o consumo alimentar ou aumentar a atividade física.

3. SUGESTÕES E LINKS ÚTEIS

Alimentação

A rotina das mulheres mudou nos últimos anos, com redução do tempo destinado às atividades domésticas, especialmente no preparo de refeições. Assim, a mensagem deve considerar atos de fácil execução, como não deixar de comprar vegetais, usar o tempo na cozinha para o preparo da alimentação tradicional do brasileiro: arroz, feijão, uma fonte de proteína (carne, frango, peixe), verduras e fruta na sobremesa. Os lanches disponibilizados podem ser constituídos de frutas. Bolos, bolachas, salgados, salgadinhos, bebidas açucaradas (refrigerantes e sucos) e frituras não precisam ser proibidos, podendo existir apenas como exceções na rotina. A participação dos pequenos no preparo das refeições (atentando para a segurança dos mesmos) pode ser útil.

Atividade Física

No Brasil, o aumento da violência urbana e a falta de locais para a prática de exercícios ou brincadeiras de rua são fatores limitantes para a redução das atividades sedentárias e/ou aumento da atividade física. Uma vez que tais problemas não possuem perspectivas temporais de solução, brincadeiras que não utilizem muito espaço e possam ser realizadas dentro de casa, devem ser incentivadas (amarelinha de EVA, pular corda, dançar, etc). A disponibilização de tela (TV, computadores, videogames e smartphones) deve ser minimizada. A recomendação do tempo diário máximo de tela é: 0h até os 2 anos de idade, e menos que 2h a partir dessa idade.

LINKS

- Números da Obesidade no Brasil
http://www.abeso.org.br/pdf/Obesidade%20no%20Brasil%20VIGITEL%202009%20POF2008_09%20%2011.pdf
- Curvas da OMS
<http://www.abeso.org.br/pagina/393/curvas-de-crescimento-da-oms-de-2006-e-2007%C2%A0.shtml>
- Consenso sobre avaliação, tratamento e prevenção da Obesidade infantil
http://pediatrics.aappublications.org/content/120/Supplement_4/S164.full.pdf+html
- Recomendações da OMS
<http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/>

AULAS

ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO DA OBESIDADE

Marcio C. Mancini

Em linhas gerais, o tratamento farmacológico é adjuvante das terapias dirigidas com foco na modificação dos hábitos de vida relacionados orientações nutricionais para diminuir o consumo de calorias à alimentação e exercícios para aumentar o gasto calórico e deve ser individualizado, usado sob supervisão médica contínua, mantido quando seguro e efetivo. Como toda doença crônica, o tratamento deve ser mantido para evitar a recuperação do peso. O tratamento está indicado quando o paciente tem IMC maior que 30 ou doenças associadas ao excesso de peso com IMC superior a 25 ou circunferência abdominal elevada. Uma perda de peso de 5% mantida é um critério mínimo de sucesso pois leva a melhora das doenças associadas. Atualmente, são aprovados pela ANVISA, a sibutramina, o orlistate e a liraglutida, mas são utilizados ainda o topiramato e a associação de bupropiona e naltrexona (uso *off-label*), a associação de topiramato e fentermina, e a lorcaserina (perspectivas terapêuticas futuras já aprovadas pelo FDA e alguns pela Agência Europeia de Medicamentos).

MEDICAMENTOS COM INDICAÇÃO EM BULA

Sibutramina

A sibutramina bloqueia a recaptação de noradrenalina (NE) e de serotonina (SE) e leva a redução da ingestão alimentar. Ela pode levar a uma pequena elevação média de 3-5 mmHg na pressão arterial diastólica e de 2 a 4 bpm na frequência cardíaca, efeitos que devem ser cuidadosamente monitorizados. A sibutramina foi segura e eficaz nos estudos fase 3 em pacientes com indicação. O estudo SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial) foi um grande estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, desenhado para avaliar os efeitos do uso de sibutramina em longo prazo na incidência de eventos cardiovasculares e morte cardiovascular em indivíduos de muito alto risco. Os resultados finais mostraram um aumento de 16% do risco de desfechos cardiovasculares não fatais combinados no grupo sibutramina em relação ao grupo placebo (11,4% versus 10,0%, respectivamente) sem aumento na mortalidade. Esse estudo levou precocemente à proibição da sibutramina na Europa, generalizando os resultados dessa população de altíssimo risco (quase todos com contraindicação em bula e que usaram a droga independentemente de estar ou não perdendo peso) para o restante da população obesa. No Brasil, a ANVISA não proibiu a sibutramina, uma vez que ela é segura na população sem doença cardiovascular estabelecida. A dose aprovada de sibutramina é de 1 cápsula de 10 ou de 15 mg pela manhã, embora alguns estudos fase 3 tenham utilizado a dose de 20 mg.

Orlistate

O orlistate é um análogo da lipstatina inibidor de lipases gastrintestinais (GI) que se liga no sítio ativo da enzima através de ligação covalente, fazendo com que cerca de um terço dos triglicérides ingeridos permanecem não digeridos e não sejam absorvidos pelo intestino, sendo eliminados nas fezes. O orlistate não possui atividade sistêmica, tendo absorção desprezível. Seu uso está associado a reduções significativas da pressão arterial que são ainda maiores em hipertensos, da insulinemia e da glicemia. Em diabéticos, vários estudos mostraram benefícios com perda de peso, reduções de glicemia de jejum, pós-prandial, insulinemia, hemoglobina glicosilada, além de benefícios no perfil lipídico e redução da circunferência abdominal. Os efeitos GI são relacionados ao mecanismo de ação do orlistate (fezes oleosas, aumento do número de evacuações, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal), e em geral diminuem após as primeiras semanas de tratamento. O estudo XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) avaliou de forma prospectiva o uso de orlistate associado a mudanças intensivas no estilo de vida em pacientes obesos não diabéticos, com tolerância normal à glicose ou intolerância, na evolução do peso corporal e na progressão para diabetes tipo 2 e demonstrou que orlistate levou a prevenção de diabetes (redução de 37,3% e em pacientes com intolerância à glicose, uma redução de risco relativo de 45%). A dose de orlistate é 1 cápsula de 120 mg, administrada três vezes por dia junto das principais refeições (dose total diária de 360 mg).

AULAS

Liraglutida

A liraglutida é um agonista do peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1) e na dose de 3,0 mg, tem uma ação hipotalâmica em neurônios envolvidos no balanço energético, em centros ligados a prazer e recompensa e uma ação menor na velocidade de esvaziamento gástrico. Um estudo fase 2 de 20 semanas controlado com placebo com orlistate como comparador obesos adultos randomizados para 1 de 4 doses de liraglutida (1,2 mg a 3,0 mg ou placebo), via subcutânea 1x/dia, ou orlistate (120 mg), 3x/dia por via oral, além de dieta e atividade física. Na extensão aberta de 84 semanas os grupos placebo e liraglutida tiveram gradual elevação da dose para 2,4 e 3,0 mg e a perda de peso em uso de liraglutida foi significativamente maior do que com placebo e do que com orlistate, além de maiores reduções no nível de pressão arterial e na prevalência de pré-diabetes. No estudo fase 3 de manutenção SCALE ("Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence"), obesos depois de perder 6% do peso com dieta, foram randomizados para liraglutida 3,0 mg ou placebo por 1 ano além de dieta e atividade física, e então, com liraglutida, tiveram uma perda adicional de 6,1% em relação ao placebo. Outro estudo SCALE Obesidade e Pré-diabetes de 56 semanas envolveu obesos sem diabetes tipo 2 que receberam liraglutida 3,0 mg ou placebo, além de modificação de estilo de vida, mostrando-se mais eficaz em termos de perda de peso, proporção categorial de pacientes que perderam mais que 5%, 10% e 15% do peso em 1 ano. Os pacientes obesos pré-diabéticos do estudo SCALE Obesidade e Pré-diabetes foram avaliados por 3 anos num estudo fase 3 de prevenção de diabetes, randomizado, com um total de 160 semanas de tratamento, e uma observação de 12 semanas sem medicação. Além de uma perda de peso mais de 3 vezes maior e mantida por 3 anos, e uma maior proporção de pacientes com perda categorial de peso >5%, >10% e >15% com liraglutida do que com placebo, houve um aumento de 2,7 vezes tempo estimado até o diagnóstico de diabetes ao longo das 160 semanas no grupo liraglutida, uma redução do risco de desenvolver diabetes em 79,3% e uma maior proporção de indivíduos que regressou para estado de normoglicemia com liraglutida.

MEDICAMENTOS DE USO OFF LABEL

A razão mais comum de prescrição *off label* é a ausência de opção de tratamento para a doença ou para a faixa etária. Frequentemente o que é *off label* em um país pode ter indicação em bula em outro. O uso *off label* tem seu lugar na prática médica e é largamente aceito e praticado pela comunidade médica, não sendo jamais uma violação das boas práticas da Medicina.

O Conselho Federal de Medicina, em consulta CREMESP realizada em 2008, avaliou que o uso de medicamentos *off label* é ético quando houver evidência de potencial benefício para o tratamento da doença e quando a terapia padrão for inadequada (Consulta CREMESP 55.838/08).

Desse modo, deve-se usar medicamentos *off label* para obesidade, depois de tentar usar os medicamentos aprovados. Os medicamentos usados que apresentam evidências científicas de potencial benefício são: topiramato, associação de bupropiona e naltrexona e dimesilato de lisdexanfetamina. Outros, como a lorcaserina e a associação de topiramato e fentermina, embora pudessem ser usados, não podem ser importados e prescritos no Brasil e não serão abordados.

Topiramato

O topiramato, em modelos animais, aumenta a sensibilidade à leptina, a expressão de neuropeptídeos envolvidos na homeostase energética e a expressão de enzimas lipolíticas, e tanto reduz o apetite como interfere na eficiência da utilização de energia, ao aumentar a termogênese e a oxidação de gorduras. Ele é uma medicação aprovada para tratamento da epilepsia e da enxaqueca, mas usada em prescrição *off label* como estabilizador de humor em pacientes com transtorno afetivo bipolar pelos psiquiatras e no tratamento da obesidade na endocrinologia. Alguns estudos, muitos em pacientes obesos com transtorno da compulsão alimentar periódica (TCAP), no início da década de 2000 comprovaram sua eficácia dessa droga em reduzir o peso com continuação da perda de peso por até mais de um ano de tratamento, sem o platô observado geralmente em doses de 64 até 384 mg/dia e redução de escores de compulsão, apesar de um número elevado de efeitos adversos, tais como: parestesias, alterações de memória, dificuldade de concentração e alterações do humor, teratogenicidade, potencial de interferência com a farmacocinética de contraceptivos orais (devendo sempre ser usado com métodos anticoncepcionais de barreira

AULAS

seguros), litíase renal (eleva levemente o pH urinário). É contraindicado em glaucoma de ângulo fechado. Alguns pacientes têm excelente resposta clínica em termos de perda ponderal e boa tolerabilidade, inclusive em associação com a sibutramina (à semelhança da associação topiramato/fentermina). O topiramato é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado, e mulheres em idade fértil devem ser alertadas sobre toxicidade fetal.

Associação de bupropiona e naltrexona

A bupropiona atua sobre os receptores adrenérgicos e dopaminérgicos no hipotálamo e a naltrexona é um antagonista do receptor opióide; ambos, isoladamente, apresentam efeito mínimo na perda de peso, mas a combinação de liberação lenta de bupropiona e naltrexona com 90 mg de bupropiona SR e 8 mg de naltrexona SR, que permite a titulação de dose progressivamente até a dose de 2 comprimidos 2 vezes por dia leva a sinergismo por ação no neurônio da POMC. Em nosso país, dispomos apenas da bupropiona de liberação lenta na dose de 300 mg e da naltrexona na dose de 50 mg de liberação convencional. Quatro ensaios controlados com placebo randomizados de 56 semanas foram conduzidos para avaliar a eficácia (“Contrave Obesity Research” ou COR) em obesos e em diabéticos com perda de peso subtraída do placebo de até 4,8% e melhora da hemoglobina A1c. O efeito adverso mais comum foi náusea, seguido de constipação, dor de cabeça, vômitos e tonturas, interação medicamentosa com ISRSs ou inibidores da MAO.

Lisdexanfetamina

O dimesilato de lisdexanfetamina é um pró-fármaco da dextroanfetamina, que inibe a recaptção de dopamina e norepinefrina e promove liberação de neurotransmissores de monoaminas, aprovada para tratamento de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em crianças a partir de 6 anos, adolescentes e adultos. O FDA aprovou esta medicação para o tratamento de transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP), que pelo DSM-5 é um diagnóstico específico, em janeiro de 2015, baseado nos resultados de dois ensaios fase 3, nos quais a lisdexanfetamina melhorou os resultados compulsão alimentar. Os doentes tratados com lisdexanfetamina tinham 2,6 vezes mais chances de alcançar abstinência de compulsão alimentar em relação aos que receberam placebo. Dos participantes do estudo, 40% do grupo tratado, em comparação com 15% do grupo placebo alcançaram a abstinência. Os doentes tratados com lisdexanfetamina também tiveram maior redução dos dias de compulsão alimentar por semana, melhor resultado de questionários de psicopatologia alimentar de obsessão e compulsão, além de redução de peso. O principal estudo, de McElroy et al, concluiu que a lisdexanfetamina 50 e 70 mg demonstrou eficácia em comparação com o placebo diminuindo os dias de TCAP, a cessação de TCAP e a melhora global. O perfil de segurança foi consistente com os resultados anteriores em adultos com TDAH.

A introdução no mercado de novos medicamentos representa um avanço no tratamento da obesidade, na diminuição do número de obesos mórbidos e, na redução da incidência de outras doenças e dos desfechos cardiovasculares.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. James WPT, Astrup A, Finer N, et al., STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356:2119-25.
2. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010; 363(10):905-17.
3. Finer N, James WPT, Kopelman PG, et al. One-year treatment of obesity: a randomized, double-blind, placebo study of orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *Int J Obes*. 2000; 24:306-13.
4. Heymsfield SB, Segal KR, Hauptman J, et al. Effects of weight loss with orlistat on glucose tolerance and progression to type 2 diabetes in obese adults. *Arch Intern Med* 2000; 160:1321-6.
5. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004; 27(1):155-61.
6. Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycemic control in type 2 diabetes patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metabol*. 2009; 11(4):361-71.
7. Zanella MT, Uehara MH, Ribeiro AB, et al. Orlistat and cardiovascular risk profile in hypertensive patients with metabolic syndrome: the ARCOS study. *ABEM*. 2006; 50(2):368-76.
8. Mancini MC & Faria AM. Perspectivas do tratamento farmacológico da obesidade. In: Mancini, MC, et al. *Tratado de Obesidade*. Rio de Janeiro, RJ: Ed Guanabara Koogan, 2015.
9. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, et al.; for the SCALE Obesity and Prediabetes

AULAS

- NN8022-1839 Study Group. A randomized controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med.* 2015;373:11-22.
10. Le Roux C, Astrup A, Fujioka K, et al. Reduction in the risk of developing type 2 diabetes with liraglutide 3.0 mg in people with prediabetes from the SCALE Obesity and Prediabetes randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Obesity Week, Los Angeles, CA, USA, 2-7 November 2015.*
 11. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-4488.
 12. McElroy SL, Arnold LM, Shapira NA, et al. Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psych.* 2003;160(2):255-61.
 13. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res.* 2003;11(6):722-33.
 14. McElroy SL, Shapira NA, Arnold LM, et al. Topiramate in the long-term treatment of binge-eating disorder associated with obesity. *J Clin Psych.* 2004;65(11):1463-9.
 15. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):935-43.
 16. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G, et al. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4898-906.
 17. McElroy SL, Hudson JI, Mitchell JE, et al. Efficacy and safety of lisdexamfetamine for treatment of adults with moderate to severe binge-eating disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(3):235-46.

AULAS

CONDUTA NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS COM GENITÁLIA ATÍPICA

Dra. Berenice B. Mendonça

Conduta no tratamento de crianças com genitália atípica

Berenice Bilharinho de Mendonça

Profa Titular da Disciplina de Endocrinologia

Faculdade Medicina Universidade São Paulo, São Paulo, Brasil

Janeiro de 2016

beremen@usp.br



Roteiro

- Definição e incidência
- Conduta
 - Período prenatal
 - Período neonatal
 - Período prepuberl
 - Período póspuberal
 - Vida adulta

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual (DDS)

- O DDS é definido como uma condição clínica na qual a genitália interna ou externa é atípica
- Tem uma alta incidência, estimada em 1 de 2.500 nascimentos
- Deve ser tratado como uma emergência médica
 - Risco de morte: HAC associada a perda de sal – deficiência da 3β-HSD3, POR e 21-hidroxilase
- O grande dilema - atribuição do sexo social

Diagnóstico de DDS no período prenatal

- O ultrassom fetal é realizado de rotina em toda a gravidez e permite a identificação de genitália atípica
- A sexagem fetal tem sido realizada frequentemente no Brasil para definir o sexo do recém nascido e a incongruência entre o sexo cromossômico e a genitália externa sugere o diagnóstico de DDS
- Qual é o papel do médico nesta situação?

Manuseio do diagnóstico pré-natal de DDS

- O médico não deve indicar procedimentos invasivos (biopsia de vilos ou amniocentese) durante a vida pré-natal para definir o diagnóstico
- O médico deve esclarecer e tranquilizar a família sobre os possíveis diagnósticos e evolução das crianças com DDS. Se não tiver experiência com DDS deverá encaminhar os pais a um especialista
- O médico especialista deverá estar presente no nascimento da criança

Na sala de parto: papel do neonatologista

- Avaliar: aspecto dismórfico, tamanho do falo, posição da uretra, número de orifícios perineais, hiperpigmentação, presença de gônadas
- Examinar cuidadosamente a genitália externa, verificando a presença dos testículos (para afastar possibilidade da criança ser 46,XX com quadro de virilização completa dos genitais externos por apresentar a forma clássica da HAC virilizante)
- Orientar os pais quanto aos possíveis diagnósticos e encaminhar ao endocrinologista para o diagnóstico diferencial e tratamento

AULAS

Conversa inicial com os Pais

- Perguntas iniciais
 - O que vocês sabem sobre o seu bebe?
 - O sexo estava definido pelo US?
 - Qual o sexo que os pais desejam?
 - Com qual sexo identificam o RN?
- História clínica: se há consanguinidade e o grau de parentesco, se há casos semelhantes na família, etnia e cidade de origem dos pais, intercorrências e uso de hormônios durante gestação, peso ao nascer

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Situações que causam estresse nos pais de um recém nascido com DDS

- **Falta de etiqueta com o nome do RN no berço**
 - Utilize uma etiqueta com o nome bebe ou nenê no berçário
 - Oriente os pais a dizer que ainda não escolheram o nome do bebe
- **Busca na internet**
 - Frequentemente as informações da internet causam mais duvidas e apreensões nos pais, independente do nível de instrução
 - É fundamental que o médico discuta e esclareça todas as duvidas que os pais tem sobre o seu bebe
- Após esclarecimento do médico a maioria dos pais se sente confortável para aguardar os exames para o diagnóstico de seu bebe

Papel do Médico

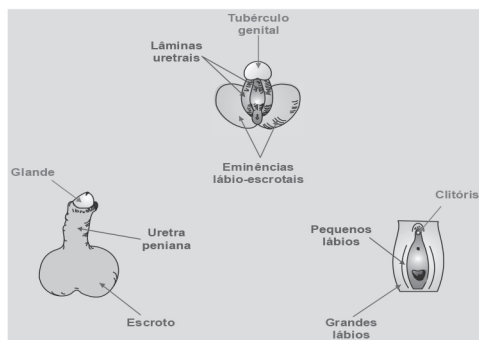
- Mostrar tranquilidade e segurança e empatia
- Falar pouco, neste momento o diagnostico ainda é indefinido e as primeiras palavras são lembradas para sempre
- Comparar a mal formação genital aos outros tipos de malformação congênita
- Ter tempo e disponibilidade para explicar aos pais o que ocorreu no desenvolvimento pré-natal e esclarecer as suas duvidas que são muitas
- Conversar com os pais em ambiente privado sem interrupções sem celulares e bips, etc

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Por que uma criança nasce com genitália atípica? Explicação aos pais

- Para entender porque uma criança nasce com genitália atípica precisamos conhecer como é o desenvolvimento sexual humano
 - O feto masculino e feminino tem a mesma aparência dos genitais internos e externos até os 2 meses de vida intrauterina
 - Nesta fase a presença e interação dos cromossomos (X ou Y), de genes, de hormônios e seus receptores levam a diferenciação da gônada primitiva comum em testículo ou ovário e os hormônios sexuais masculinos iniciam o processo de virilização dos genitais externos e internos
- Utilizo desenho do próximo slide para melhor orientar os pais

Desenvolvimento Sexual em Humanos



Organogênese dos genitais externos

O cariótipo determina o sexo social?

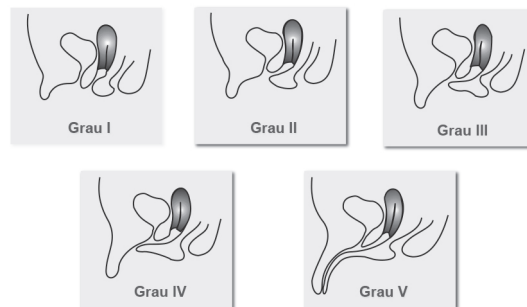
- Não, o cariótipo 46,XY ou 46,XX isoladamente não determinam o desenvolvimento de um individuo masculino ou feminino
 - Um bebe 46,XX que for exposto a níveis elevados de testosterona na vida intrauterina nasce com os genitais externos parcial ou completamente virilizados e pode ser identificado como um menino sem testículos palpáveis
 - Um bebe 46,XY com um defeito na produção metabolização ou ação da testosterona/diidrotestosterona nasce com os genitais parcial ou completamente não virilizados e pode ser identificado como uma menina

AULAS

Causas de genitália atípica em crianças 46,XX Orientação aos pais

- Entender as causas das alterações sexuais é muito importante para decidir se o sexo do bebê será masculino ou feminino e as vantagens e desvantagens de cada sexo social para uma boa qualidade de vida
- A causa mais frequente de genitália atípica em bebês 46,XX é a hiperplasia adrenal congênita virilizante que resulta na produção de hormônio masculino pelas glândulas suprarrenais nas meninas, virilizando seus genitais externos

Virilização dos genitais externos Classificação de Prader



Causas de genitália atípica em crianças 46,XY

- Um bebê 46,XY com alterações na produção ou ação da testosterona e da diidrotestosterona durante os 3 primeiros meses de vida nasce com os genitais incompletamente virilizados e pode ser confundido com uma menina
- Nos bebês 46,XY a causa mais comum de DDS é a alteração do receptor androgênico impedindo ou limitando a ação da testosterona e diidrotestosterona

Orientação aos pais

- Quando o bebê nasce com genitália atípica, a equipe médica do hospital local, por não ser especializada, não pode afirmar qual o diagnóstico de seu bebê, mas certamente serão capazes de cuidar dele com segurança e irão fazer os testes iniciais para o diagnóstico
- Testes mais específicos só poderão ser realizados em grandes centros e serão necessárias visitas constantes a este hospital
- Os pais desempenham um papel fundamental em todo este processo. Com todos os resultados à mão, a equipe multidisciplinar irá discutir com vocês o melhor caminho a ser seguido

Orientação aos pais de uma criança com genitália atípica

- O diagnóstico de DDS requer uma equipe experiente, leva algum tempo e envolve várias etapas e muitos testes. Esta equipe de saúde inclui vários especialistas principalmente médicos endocrinologistas, urologistas/ ginecologistas e psicólogos
- Outros membros da equipe são enfermeiros, geneticistas, neonatologistas, biólogos e técnicos de laboratório
- Esta equipe multidisciplinar geralmente é encontrada em grandes centros em hospitais terciários

Orientação aos pais

- Às vezes, todo o processo, inclusive as decisões que deverão tomar sobre como criar seu bebê, poderá demorar algumas semanas, ou mais tempo
- São muitas as informações a serem absorvidas e nesta fase é importante fazer perguntas e esclarecer todas as dúvidas e a equipe médica deve ter tempo disponível
- É fundamental para o bebê que vocês, pais, estejam junto dele. A mãe deve se recuperar do parto, descansar, aprender a dar banho no recém-nascido e amamentá-lo

AULAS

Orientação da equipe médica

- Orientar equipe médica, enfermagem como se comunicar com a família
 - Por se tratar de situação clínica rara os profissionais da saúde não estão familiarizados com um RN com genitália atípica e devem ter a mesma orientação dos pais
 - Os profissionais devem ser orientados a não dar explicações aos pais além de seu conhecimento

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Orientação aos pais de como informar a família e os amigos

- Como explicar a família e aos amigos a condição clínica da criança?
 - Este é um dos momentos mais difíceis para os pais; a orientação é explicar que o bebe nasceu com uma malformação dos genitais e necessita de fazer alguns exames para definição do sexo social
 - Após a definição do sexo a criança necessitaria de uma plástica dos genitais externos entre os 12- 24 meses de vida

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Orientação dos pais

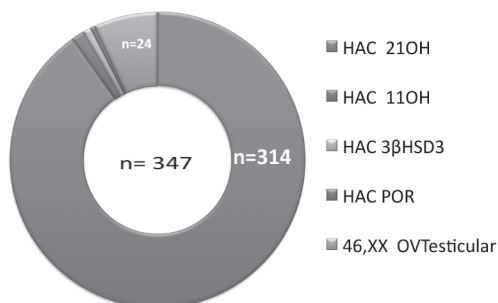
- A certidão de nascimento do bebê pode ser preenchida mais tarde, no caso do Brasil em até 45 dias se a mãe for a declarante.
- Este tempo é suficiente para os pais compreenderem o necessário e discutir com a equipe especializada sobre como educar seu bebê até que o registro possa ser realizado

Diagnostico Diferencial

Paciente com gônadas não palpáveis

DDS 46,XX por deficiência da 21OH, 11 β OH,
3 β -HSD3, POR, P450 aro
46,XX ovario-testicular
46,XY disgenético

DDS 46,XX



Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

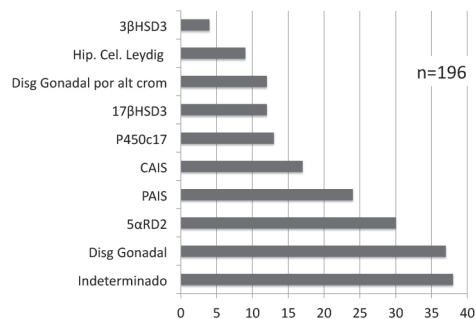
Diagnóstico Diferencial

Paciente com gônadas palpáveis

- DDS 46,XY por defeito na produção, síntese, metabolização ou ação da testosterona/diidrotestosterona
- 46,XX ovário testicular
- 46,XX testicular

AULAS

Etiologia dos 46,XY DDS no HCFMUSP



Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Avaliação Laboratorial

- Avaliação por imagem
 - Ultrassom pélvico, genitografia retrógrada
 - (cistoscopia intra-operatória)
 - RM
- Avaliação citogenética
 - Cariótipo (presença do gene SRY por PCR)
 - FISH

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual Avaliação Laboratorial

- Basal:
 - Sódio e potássio, colesterol
 - LH, FSH, hormônio anti-mulleriano
 - ACTH, 17OHP, 17OHPREG, PROG, DHEAS, androstenediona, cortisol,
 - 11- deoxicortisol, aldosterona, renina
 - TESTO, DHT
- Teste com ACTH
- Teste com hCG
- Determinação dos esteróides urinários
- Análise molecular de genes candidatos

DDS 46,XX

Diagnóstico da HAC-21OH em Recém-Nascido 46,XX Atribuição do sexo social

- Em 60% das meninas afetadas a genitália atípica não foi reconhecida ao nascimento
- 15 meninas afetadas (14%) foram registradas no sexo social masculino
- 12 das 15 meninas (12/15) mantiveram o sexo social masculino

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Dificuldades Comuns no Diagnóstico da HAC-21OH

- Resultado falso-positivo do teste do pezinho
 - Verificar (prematuridade, peso ao nascer, condições da coleta, doenças associadas)
- Resultado falso negativo do teste do pezinho
 - Verificar dia da coleta (coleta ideal após 72 horas de vida)
- Demora na normalização dos valores de 17OHP
 - Dificuldades de coleta, forma não clássica?

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

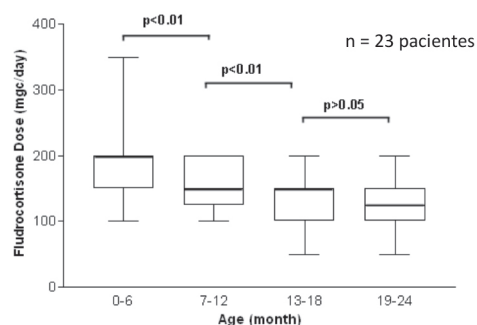
AULAS

Tratamento da Deficiência da 21-Hidroxilase

- Glicocorticoide indicado durante o crescimento
 - Acetato de Hidrocortisona (10-15 mg/m²)
 - Acetato de Cortisona (15-18 mg/m²)
- Dividir medicação em 3 doses
- Na forma perdedora de sal
 - Fludrocortisona (300-500 µg/dia dose única)
 - 1-3 gr de sal VO

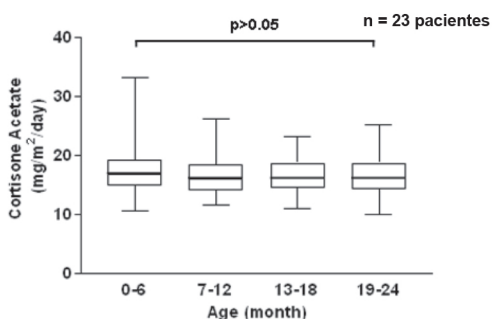
White & Bachega, Sem Reprod Med 2012

Dose de Fludrocortisona na Infância



Gomes & Bachega et al Clinics 2013

Dose de Acetato de Cortisona na infância



Gomes & Bachega et al Clinics 2013

Deficiência da 21-hidroxilase Tratamento durante a Infância

Critério de controle hormonal

- Manter androstenediona e testosterona em níveis pre-puberais
- Normalizar pressão arterial, sódio e potássio
- Evitar suprimir níveis de 17OHP e renina

Deficiência da 21-Hidroxilase Casuística

- **87 pacientes adultos com HAC por def. da 21OH**
 - Idade cronológica = 27,6 ± 9,0 anos
- **Forma clínica**
 - 44 com a forma virilizante simples (VS)
 - 43 com a forma perdedora de sal (PS)
- **Sexo cromossômico e social**
 - 66 pacientes 46,XX (61 com sexo social F)
 - 21 pacientes 46,XY (27 com sexo social M)

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Conduas em Emergências Médicas

Informação Médica Vital

Faça uso crônico de GLICOCORTICOIDE

Em caso de vômito e/ou diarreia ou traumas ou doença grave me aplicar imediatamente

Hidrocortisona por via endovenosa ou intramuscular: **100 mg nos adultos** ou **50 mg nas crianças** para evitar choque hipovolêmico

Maiores informações após atendimento da emergência:
www.endocrinologiausp.com.br/emergenciasmedicas

Informação Médica Vital

Faça uso crônico de GLICOCORTICOIDE

Em caso de vômito e/ou diarreia, traumas ou doença grave me aplique imediatamente:

Hidrocortisona por via endovenosa ou intramuscular:
100 mg nos adultos,
50 mg nas crianças
para evitar choque hipovolêmico

Maiores informações após atendimento da emergência:
www.endocrinologiausp.com.br/emergenciasmedicas

link de acesso: www.endocrinologiausp.com.br/emergenciasmedicas

AULAS

Tratamento da HAC por Deficiência da 21OH Transição Infância - Adulto

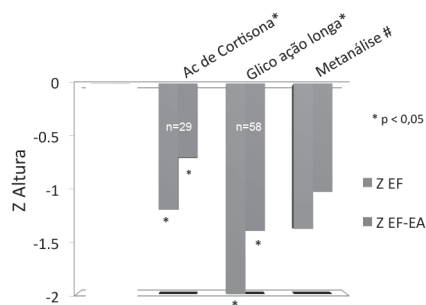
	Crianças	Adultos
Objetivos	Substituir adequadamente as necessidades de corticoides em condições basais e de estresse com controle do hiperandrogenismo	
Glicocorticoides	Ação curta em 3 doses	Ação prolongada dose única noturna
Mineralocorticoides	Sempre na forma PS Eventual na forma VS	Avaliar necessidade de manter
Orientação sobre crises addisonianas	Obrigatória	Obrigatória porém pouco enfatizada
Acompanhamento psicológico	Obrigatório	Obrigatório
Aconselhamento genético		Obrigatório

Estatura Final de Pacientes com a Forma Clássica da HAC 21OH: Efeito do Tratamento Exclusivo com Glicocorticoides de Ação e Longa

	Glico Ação curta	Glico Ação longa	p
n pacientes	29	58	
Idade (anos)	24.4 ± 5.7	29.1 ± 1.0	0.027
Sexo F/M	20/9	40/18	0.1
Z Altura Final	-1.2 ± 1.5	-2.0 ± 1.0	0.014
Z Altura Final – Alvo	-0.7 ± 1.0	-1.4 ± 1.4	0.029
% Z altura < -2,0	25	75	0.04

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Altura Final em Pacientes com HAC 21OH



Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP
Muthusamy et al, JCEM, 2010

DDS 46,XY Sexo social Masculino

Diagnóstico Etiológico dos DDS

- O diagnóstico etiológico dos DDS deve ser estabelecido o mais rápido possível, não apenas pelas dificuldades psicossociais mas também pelo risco de morte por insuficiência suprarrenal ou renal
- Nos DDS 46,XX a etiologia é geralmente definida pelas dosagens hormonais na maioria dos casos (HAC por deficiência da 21OH)
- Nos DDS 46,XY por disgenesia gonadal a etiologia permanece desconhecida mesmo após sequenciamento em larga escala

Importância do diagnóstico molecular em pacientes com DDS

- Aconselhamento genético (CAIS, HAC)
- Para definição da necessidade de tratamento com mineralocorticoides na HAC
- Em pacientes 46,XY com suspeita de deficiência da 5-alfa RD2 considerando que em recém nascidos esta relação pode ser normal

AULAS

Razões para atribuir o sexo social masculino a recém nascidos com deficiência da 5-alfa RD2

- Os homens adultos com DDS por deficiência da 5 5aRD2 apresentem melhor qualidade de vida que os pacientes com sexo social feminino
- Apesar do comprimento peniano ser abaixo de 2 DP, os pacientes referem ter atividade sexual satisfatória
- 60% dos pacientes não castrados na infância e criados no sexo social feminino mudam o sexo social para o masculino na puberdade

Importância do diagnóstico molecular em pacientes com DDS 46,XY

- A investigação de um defeito molecular no gene 5ARD2 é a única situação clínica em que o diagnóstico molecular deve ser realizada antes da atribuição do sexo social em recém-nascidos 46,XY com genitália externa atípica
- Este fato é relevante frente a um recém nascido 46,XY com genitais aparentemente femininos
- Em nosso laboratório este resultado leva cerca de 8 dias

Evolução temporal da atribuição do sexo social masculino em recém nascidos com genitália atípica

- Levantamento da atribuição do sexo social em 554 pacientes do DSD European Registry
- Há um claro aumento do número dos registros no sexo social masculino com o passar dos anos

– Antes 1990	35%
– Entre 1990 and 1999	41%
– Depois 1999	68%
- O impacto desta mudança na saúde destes pacientes deverá ser avaliado no futuro

Kolesinska, Z., et al., Pediatrics, 2014

Conduta no DDS 46,XY durante a Infância

- Tratar o micropenis para adequar o tamanho peniano a faixa etária normal preparando para a masculinização cirúrgica dos genitais externos
- O tratamento pode ser com testosterona ou DHT, e deve ser repetido ate o tamanho peniano atingir comprimento acima de -2 DP. No caso do uso de testosterona a repetição do tratamento pode resultar em avanço da maturação óssea com perda da estatura final
- Correção cirúrgica da genitália atípica
- Acompanhamento clínico e psicológico contínuos

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Diidrotestosterona tópica

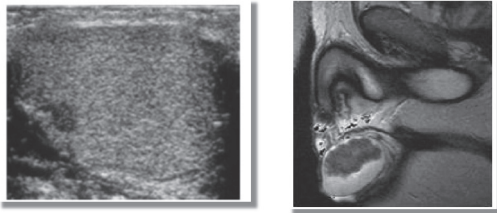
- DHT tópica a 2,5 % com aplicação de 5 a 10 g do gel no abdome ou nas coxas 1x ao dia por 2-3 meses.
- Não deve ser aplicada na área da glândula por conter etanol e irritar a mucosa peniana. Se a aplicação for feita pela mãe ela deverá usar luvas para evitar a absorção do gel
- Vantagem do DHT tópico - permitir o uso de doses mais prolongadas uma vez que não induz ao avanço da idade óssea por não ser aromatizado em estrógeno
- Desvantagem - não é disponível no Brasil, mas pode ser adquirida da França como o nome comercial de Andractin por importadoras brasileiras

Ésteres de Testosterona

- Cipionato de testosterona 50-100 mg por via im, 1 dose a cada 2-3 semanas por 3 meses com nova medida peniana no final do tratamento.
- Esta dose não resulta em avanço da maturação óssea e promove um ganho médio do tamanho peniano de 1,5 a 2 cm.
- O desenvolvimento de pelos pubianos pode ser observado e a mãe deve ser informada a respeito.
- Raramente há desenvolvimento importante dos pelos pubianos mas quando ocorre estes tendem a permanecer após a suspensão do tratamento.

AULAS

Avaliação Ultrasonográfica Anual Restos adrenais Testiculares (TART)



TART: 80% são bilaterais
7/16 pacientes, 18 – 30 anos, 5 deles com oligospermia

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Dúvidas e Perguntas mais Frequentes dos Pais de Pacientes com DDS

- Manutenção do sexo atribuído e orientação sexual
- Tamanho peniano na vida adulta
- Atividade sexual
- Fertilidade

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento HCFMUSP

Diagnóstico Etiológico e Mudança do Sexo Social em Pacientes com DDS 46,XY com Ambiguidade Genital

Diagnóstico	n	Mudança do sexo social	
		(n)	(%)
Defeitos de produção de T	38	2 M > F 4 F > M	15,8
Deficiência de 5 α -RD 2	25	13 F > M	52
PAIS	15	01 F > M	6,7
Total	78	20 (18 M; 2 F)	25,6

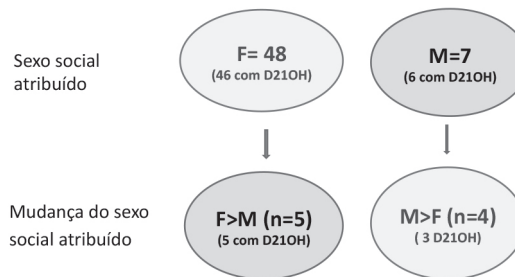
*Teste exato de Fisher

Def. produção de testo vs def. 5 α -reductase 2 ($p = 0,004$)

Def. 5 α -RD2 vs PAIS ($p = 0,005$)

Def. produção de testo vs PAIS ($p = 0,65$)

Pacientes com DDS 46,XX Sexo Social Atribuído e Final



Orientação Sexual no DDS 46,XY e 46,XX

- No total, 95% dos indivíduos com DDS 46,XY e 77% dos pacientes com DDS 46,XX referiram orientação heterossexual
- No grupo com DDS 46,XX, 11,5% referiam orientação bissexual e 11,5% homossexual
- Houve associação significativa da orientação sexual com o grupo etiológico
Predomínio de homo/bissexuais no grupo DDS 46,XX ($p < 0,05$)

Sexo social e orientação sexual

- Houve mudança do sexo social para o sexo masculino em 18% dos pacientes com DDS 46,XY – nenhum deles havia sido castrado na infância, exceto um paciente com PAIS
- No grupo DDS 46,XY houve associação significativa entre a mudança para o gênero masculino e a deficiência de 5 α -RD2
- Todos os pacientes com DDS 46,XX por HAC21OH que mudaram para o sexo masculino (14%), haviam sido tratadas tardiamente e de maneira irregular e apresentaram virilização importante. Nenhuma das pacientes adequadamente tratadas apresentou mudança do sexo social feminino

AULAS

Qualidade de vida dos pacientes com DDS na idade adulta

- Os pacientes com DDS 46,XY e 46,XX apresentaram boa qualidade de vida na idade adulta
- A maioria dos pacientes referiu elevado índice de satisfação com o tratamento mostrando a importância de uma equipe multidisciplinar no tratamento dos distúrbios do desenvolvimento sexual

Distúrbios do Desenvolvimento Sexual Conduta e Necessidades

- Equipe multidisciplinar treinada
- Recursos para o diagnóstico laboratorial
- Rapidez e segurança na definição do sexo social
- Orientar a família quanto ao diagnóstico e evolução da criança na idade adulta
- Respeitar sempre o desejo dos pais

Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, HCFMUSP

Papel do Médico

- Ter disponibilidade e tempo para orientar os pais e profissionais da saúde sobre o DDS
- Esclarecer a criança com DDS terá uma boa qualidade de vida
- Não definir o sexo social sem exames complementares
- Estimular os pais a falarem com a criança sobre sua condição clínica dela sempre que ela solicitar

AULAS

TRATAMENTO DA SÍNDROME DE TURNER

Alexsandra Malaquias

1. INTRODUÇÃO

A síndrome de Turner (ST) é caracterizada pela perda total ou parcial de um dos cromossomos sexuais, resultando na haploinsuficiência de genes importantes para o crescimento e a função ovariana, associada a características físicas típicas em pacientes com fenótipo feminino. Aproximadamente 50% das meninas afetadas apresentam cariótipo 45,X, 20-30% apresentam algum grau de mosaicismos (45,X associado a outra linhagem celular) enquanto o restante apresenta anormalidades cromossômicas estruturais.

Ocorre numa frequência estimada de 1:2500 de meninas nascidas vivas. É uma das anomalias cromossômicas mais comuns, afetando até 3% de todos os conceptos. Apenas 1% desses conceptos sobrevive a termo, justificando porque esta alteração pode ser responsável por até 10% de todos os abortamentos espontâneos.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

O diagnóstico pode ser feito ao nascimento, pela presença de estigmas como linfedema de extremidades; na infância, por baixa estatura; na adolescência, por ausência de sinais de puberdade; ou na idade adulta por problemas de fertilidade. Se o diagnóstico for pré-natal, por alterações no USG (como aumento da translucência nucal ou presença de higroma cístico) ou na amniocentese (na avaliação de gestações de risco), este deve ser sempre confirmado no recém-nascido.

O fenótipo da ST é bastante variável e independente do genótipo, embora pacientes com cariótipo 45,X apresentem fenótipo mais grave que pacientes com mosaicismos para uma linhagem normal. O fenótipo dessa síndrome é caracterizado por fácies característica (ptose, epicanto, orelhas de implantação baixa, baixa implantação de cabelos, *fish mouth*, palato alto, micrognatia, pescoço curto/alado), baixa estatura desproporcional, cardiopatia congênita (valva aórtica bicúspide e coartação de aorta) e falência ovariana.

A baixa estatura é a característica mais comumente encontrada nas pacientes com síndrome de Turner (98%) e é consequência de um retardo de crescimento intrauterino leve, associado a um crescimento lento na infância e à ausência de estirão puberal. Esses fatores em conjunto levam a uma perda média de altura de 20 cm, resultando em uma altura adulta em torno de 143 cm. A principal causa da baixa estatura na síndrome de Turner é a perda de uma cópia do gene *SHOX*, responsável por 2/3 desta perda de altura. O gene *SHOX* encontra-se na extremidade do braço curto dos cromossomos X e Y (região denominada pseudoautosômica 1) e são necessárias as 2 cópias deste gene para o crescimento normal em ambos os sexos.

A falência ovariana é a segunda alteração mais comum na síndrome de Turner e é secundária a uma perda precoce da função ovariana que tem início no período pré-natal com degeneração fibrosa dos folículos ovarianos. Até 1/3 das pacientes pode apresentar puberdade espontânea, principalmente aquelas com algum grau de mosaicismos. Entretanto apenas 50% dessas pacientes evoluem com menarca, a maioria progredindo com falência ovariana precoce. Raramente uma paciente com síndrome de Turner pode engravidar sem intervenção terapêutica, porém na grande maioria das adultas não há mais oócitos saudáveis capazes de fertilização.

Pacientes com síndrome de Turner têm uma taxa de mortalidade três vezes maior que a da população geral, sendo que as doenças cardiovasculares são a principal causa de mortalidade na síndrome de Turner. Além da cardiopatia congênita, o risco de desenvolver hipertensão arterial sistêmica é três vezes maior nas pacientes com Síndrome de Turner do que na população geral, sendo que até 17% das crianças e até 50% das adultas são acometidas. Existe também um risco aumentado de doença isquêmica coronariana (risco relativo – RR 2,8), doença cerebrovascular (RR 3,9) e aneurisma de aorta (RR 23,6).

Autoimunidade pode estar presente em pacientes com qualquer dos genótipos da síndrome de Turner, porém é mais frequentemente encontrada em pacientes com isocromossomo Xq. A tireoidite de Hashimoto é a alteração mais comum, sendo que 44% das pacientes apresentam anticorpos antitireoidianos positivos e até 30% têm hipotireoidismo clínico. Outras alterações mais comuns na síndrome de Turner são a doença celíaca (presente em 6,4% das pacientes vs. 0,5% da população geral), doença de Crohn e retocolite ulcerativa (presentes em 3% das pacientes vs. 1% da população geral), diabetes mellitus tipo 1 (RR 11,6) e alopecia aerata.

AULAS

As pacientes com síndrome de Turner têm alta prevalência de intolerância à glicose (10 a 30 %) e DM2. Isto é causado por uma redução na sensibilidade à insulina, que pode estar presente desde a infância. Além disso, têm maior tendência à obesidade e uma alta prevalência de hipercolesterolemia, especialmente por aumento de LDL. É comum as pacientes apresentarem aumento nas enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatase alcalina, γ GT), em geral sem repercussão clínica. Este aumento às vezes está relacionado com a presença de esteatose hepática, que pode acompanhar o quadro de obesidade.

Trinta a cinquenta por cento das pacientes têm malformações do pavilhão auricular e implantação baixa das orelhas, o que favorece a recorrência de otite média aguda e progressão para mastoidite ou colesteatoma e perda auditiva condutiva. Pode ocorrer também perda auditiva neurosensorial, mais frequente na idade adulta, embora possa ser diagnosticada a partir dos 6 anos de idade.

Malformações renais podem estar presentes em um terço das pacientes com Síndrome de Turner, sendo as principais: rim em ferradura, duplicidade pielo-calicial e anomalias na artéria renal. Desta forma, deve ser solicitado USG rins e vias urinárias na avaliação inicial de todas as pacientes.

Além de doença celíaca e doenças inflamatórias intestinais, as pacientes com síndrome de Turner têm também risco aumentado de sangramento por telangectasias intestinais, que podem aparecer como causa de anemia ferropriva sem sangramento aparente até casos raros de hemorragia digestiva baixa importante.

As pacientes com síndrome de Turner têm comportamento e inteligência normais, exceto algumas pacientes com cromossomo X em anel, que podem apresentar déficit cognitivo. No entanto, frequentemente apresentam algumas características como dificuldade de coordenação visuoespacial e em matemática, timidez, ansiedade e baixa autoestima.

3. TRATAMENTO

Os consensos de tratamento da ST mais recentes recomendam o início do tratamento com rhGH na dose de 0,15UI/kg/d tão logo a criança apresente desaceleração no crescimento, o que costuma ser observado no início da infância. A altura adulta costuma ser melhor quanto mais precoce o início do tratamento, mas em média há um ganho de 7 cm, com altura adulta em torno de 150 cm.

Na prática clínica, o diagnóstico da ST é feito tardiamente, quando a eficácia do tratamento com rhGH é controversa. A maioria das pacientes com baixa estatura que ainda apresentam possibilidade de crescimento (ou seja, com idade óssea menor que 14 anos) é tratada com rhGH e tem o início da indução puberal postergado.

A indução da puberdade deve ser iniciada idealmente ao redor dos 12 anos de idade cronológica, com dose baixa de estrógeno (se for utilizado estrogênios equinos conjugados – Premarin – iniciar com 0,07 a 0,15mg/d) e progressão da dose a cada 6 meses até a dose plena (0,625 a 1,5mg/d). Após 2 anos de estrógeno ou após o primeiro sangramento espontâneo, acrescentar progesterona durante 10-12 dias no mês. Evitar usar contraceptivos orais para indução da puberdade porque, nesses compostos, as doses de estrógenos são altas e os progestágenos podem impedir o desenvolvimento normal das mamas e útero.

As pacientes que tenham cariótipo com moiasacismo para uma linhagem celular com Y (45,X/46,XY ou com marcador originário do Y) têm risco aumentado de desenvolverem um gonadoblastoma, devendo ser submetidas a gonadectomia profilática assim que possível.

As pacientes com síndrome de Turner devem manter acompanhamento regular. Anualmente, devem ser avaliados peso, pressão arterial, função tireoidiana, glicemia de jejum, perfil lipídico, funções hepática e renal e deve ser feita avaliação ginecológica. Todas as pacientes com síndrome de Turner devem fazer ecocardiograma no momento do diagnóstico, devendo ser encaminhadas para acompanhamento com cardiologista sempre que for detectada qualquer alteração.

A cada 3 a 5 anos, devem ser solicitados ecocardiograma, densitometria óssea e audiometria. As alterações encontradas devem ser avaliadas pelo especialista e de forma mais frequente. A hipertensão deve ser tratada agressivamente nestas pacientes, uma vez que é o principal fator de risco tratável para dilatação e dissecção de aorta.

AULAS

RECOMENDAÇÕES BIBLIOGRÁFICAS:

1. Sybert, V.P., McCauley, E. Turner's Syndrome. NEJM 2004; 351:1227-38.
2. Elsheikh, M., Dunger, D.B., Conway, G.S., Wass, J.A. Turner's Syndrome in Adulthood. Endoc Rev 2002; 23(1):120-40.
3. Gravholt CH. Clinical practice in Turner syndrome. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005 Nov;1(1):41-52.
4. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. J Clin Endocrinol Metab 2007 Jan;92(1):10-25.
5. Schoemaker, M.J., Swerdlow, A.J., Higgins, C.D., Wright, A.F., Jacobs, P.A. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. JCEM 2008; 93(12):4735-42.
6. Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2010 Apr;95(4):1487-95.
7. Ross JL, Quigley CA, Cao D, Feuillan P, Kowal K, Chipman JJ, et al. Growth hormone plus childhood low-dose estrogen in Turner's syndrome. N Engl J Med 2011 Mar 31;364(13):1230-42.
8. Bettendorf M, Inta IM, Doerr HG, Hauffa BP, Mehls O, Ranke MB. Height gain in Ullrich-Turner syndrome after early and late growth hormone treatment start: results from a large retrospective German study and potential basis for an individualized treatment approach. Horm Res Paediatr 2013;80(5):356-62.
9. Lee MC, Conway GS. Turner's syndrome: challenges of late diagnosis. Lancet Diabetes Endocrinol 2014; 2: 333-38.

AULAS

HIPOPITUITARISMO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NA CRIANÇA E NA TRANSIÇÃO PARA O ADULTO

Luciani R. Carvalho

HIPOPITUITARISMO: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO NA CRIANÇA E NA TRANSIÇÃO PARA O ADULTO

1. Definição de hipopituitarismo

Condição em que a hipófise não produz 1 ou mais hormônios.

2. Etiologia

Pode ser congênita, neoplásica, vascular, inflamatória, infecciosa, pos radiação como segue em detalhes na tabela 1.

Tabela 1 - Causas da deficiência hormonal

Congênita	Deficiência isolada Deficiência múltipla	Mutações no KAL, DAX-1, GnRH, GH1, receptor GHRH e do TRH Mutações POU1F1, PROP1, HESX1, LHX3, LHX4, OTX2, SOX2, SOX3, GLI2, KAL1, FGF8, PAX6, IGSF1, ARNT2, NFKB2, IFTN172, GPR161, CDON
Neoplásica	Adenomas hipofisários Tumores peri-hipofisários	Funcionante e não funcionante Craniofaringioma, Cisto da bolsa de Rathke, meningioma, glioma, tumor de células germinativas, metástases (mama, renal e bronquio), histiocitose das células de langerhans
Vascular	Infarto	Síndrome de Sheehan, apoplexia hipofisária, Aneurismas
Inflamatória/ Infiltrativa		Sarcoidose, Granulomatose de Wegner, Granuloma célula gigante, hipofisite linfocitária, hemocromatose
Infecção		Tuberculose, sífilis, micoses
Pos-irradiação		Hipofisária, nasofaringeana, craniana
Miscelânea		Sela Vazia Trauma

AULAS

3. Diagnóstico clínico

Os sinais e sintomas resultam dos hormônios comprometidos e a deficiência de cada eixo hormonal depende da velocidade de comprometimento, severidade da deficiência hormonal seja total ou parcial, isolada ou combinada. Tabela 1. O diagnóstico de deficiência do hormônio de crescimento (DGH) na infância é feito através de parâmetros clínicos, laboratoriais e radiológicos. Na avaliação clínica, o paciente se apresenta com baixa estatura (Z-score menor que -2 ou Delta Z score $TH > 1,5$), baixa velocidade de crescimento (VC) e atraso de idade óssea.

Tabela 2 - Sinais e sintomas relacionados a deficiências hormonais na criança

Deficiência hormonal	Apresentação	Sinais e Sintomas
GH	Crianças	Retardo de crescimento, baixa estatura, aumento da adiposidade
Gonadotrofinas	Crianças	Puberdade atrasada
TSH	Crianças	Retardo de crescimento
ACTH	Aguda Crônica	Fatiga, Fraqueza, tontura, náusea, vômitos, níveis baixos de PA. Canseira, palidez, anorexia, náusea, perda de peso, mialgia, hipoglicemia
Prolactina		Falência na lactação

4. Diagnóstico Laboratorial

A investigação laboratorial da DGH baseia-se na análise direta da secreção do GH ou, indiretamente, por dosagens do fator de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) e de sua principal proteína ligadora (IGFBP-3), cujas concentrações séricas são dependentes da ação do GH. O teste padrão ouro para estimulação da secreção de GH é o teste de tolerância à insulina (ITT) induzindo a níveis glicêmicos abaixo de 40 mg/dL e os valores de GH $< 3,3$ ng/ml em ensaio utilizando anticorpos monoclonais são indicativos de DGH. A grande maioria dos trabalhos da literatura considera como diagnóstico de déficit de GH na infância valores de pico de GH $< 7-10$ mg/L. Em nosso serviço utilizamos o critério de GH $< 3,3$ mg/L após testes estimulatórios utilizando ensaio Imunofluorimétrico. O teste ITT está contra indicado em casos de epilepsia e insuficiência coronariana. Testes alternativos encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 - Diagnóstico laboratorial das deficiências hormonais

Eixo Hormonal	Dosagens Basais	Testes provocativos
Corticotrófico	Cortisol ($< 3,0$ no basal faz o diagnóstico), ACTH normal ou baixo	ITT, Teste da cortrosina ($F > 18$ afasta insuficiência de cortisol), Teste do glucagon
Tireotrófico	T4 livre, TSH	Teste de estímulo com TRH
Gonadotrófico	LH, FSH, Testosterona (M)/ Estradiol (F)	Teste de estímulo com LHRH
Somatotrófico	IGF-1, IGFBP3	ITT, teste de estímulo com GHRH + arginina, teste de estímulo com glucagon
Prolactina	Prolactina	Teste de estímulo com TRH

AULAS

5. Diagnóstico de Imagem

A realização de rotina de Rx de sela túrcica nas crianças que iniciam investigação para DGH, pode reconhecer pacientes com processos expansivos selares com calcificação como no caso dos craniofaringiomas. Recomenda-se a realização de ressonância da região hipotálamo hipofisária para avaliar integridade anatômica das estruturas essenciais para secreção do GH, apenas após a confirmação da deficiência de GH pelos testes de liberação. Em situações de dúvida diagnóstica, a presença de grandes processos expansivos intrasselares (craniofaringioma) ou imagem de neurohipófise ectópica apresentam alto valor preditivo para a presença de DGH. Achados como microadenomas ou sela parcialmente vazia, além de relativamente comuns, não são evidências da presença de DGH e a presença de imagem normal não afasta DGH.

6. Tratamento

Reposição do eixo somatotrófico se faz com hormônio de crescimento (GH): Na infância a dose recomendada é 0,1U/kg/dia (3U=1 mg), na puberdade 0,15 U/kg/dia (3U=1 mg), fase de transição: dose individualizada 0,5-3 U/dia baseado na normalização do IGF1 que deve estar entre 0 e +2 DP.

Reposição do eixo corticotrófico: Os Mineralocorticóides são raramente necessários. Em situações de estresse aumentar a dose de reposição. Monitorar clinicamente, pois as dosagens de cortisol sérico, urinário ou ACTH não são úteis.

Tabela 4 - Opções de reposição do eixo corticotrófico infância e adolescência

Glicorticóide	Dose
Acetato de hidrocortisona	10-12 mg/m ² /dia v.o dividido em 2x Crise aguda: hidrocortisona 100 mg IV em <i>bolus</i> , seguida de 50 mg 6/6hs com reposição volêmica
Acetato de cortisona	12-15 mg/ m ² dia v.o dividido em 2x

Reposição do Eixo Tireotrófico: L-tiroxina: 0,7-2 µg/Kg/dia v.o. A reposição deve ser iniciado APÓS avaliação da função adrenal. Se coexistem hipotireoidismo e hipoadrenalismo, o tratamento isolado do hipotireoidismo pode piorar a deficiência de cortisol.

Reposição do Eixo Gonadotrófico:

Tabela 5- Opções de reposição do eixo gonadotrófico e indução de fertilidade

Sexo	Opções
Masculino	Ésteres de testosterona 200-250 mg IM 14/14 dias ou Undecanoato de testosterona IM 3/3 meses. Gel transdérmico 5-10 mg/dia.
Feminino	Estrógenos conjugados (0,6 – 1,25 mg); etinil-estradiol (10-20 µg); 17-β-estradiol (1-2 mg) e gel transdérmico de estradiol (0,5 a 1 mg/d) associado a acetato de medroxiprogesterona (5-10 mg ao dia) ou noretisterona (0,7-1 mg) ou outros agentes progestágenos.
Ambos	Esquemas de indução de fertilidade: uso de hCG e FSH recombinante, ou bomba de infusão de GnRH (se deficiência for de origem hipotalâmica).

AULAS

AVALIAÇÃO NO PERÍODO DE TRANSIÇÃO PARA FASE ADULTA

Denomina-se fase de transição o período que compreende o fim do crescimento linear e a maturidade corporal completa. Essa fase se acompanha de mudanças físicas e psicológicas e implica o período de 6 a 7 anos após fechamento da idade óssea. A fase adulta corresponde ao período posterior à fase de transição. Deve-se retestar o paciente com diagnóstico de DGH quando a velocidade de crescimento < 2 cm/ano e/ou Idade óssea ≥ 17 anos (99% alt. Adulta), ≥ 15 anos (99% alt. adulta).

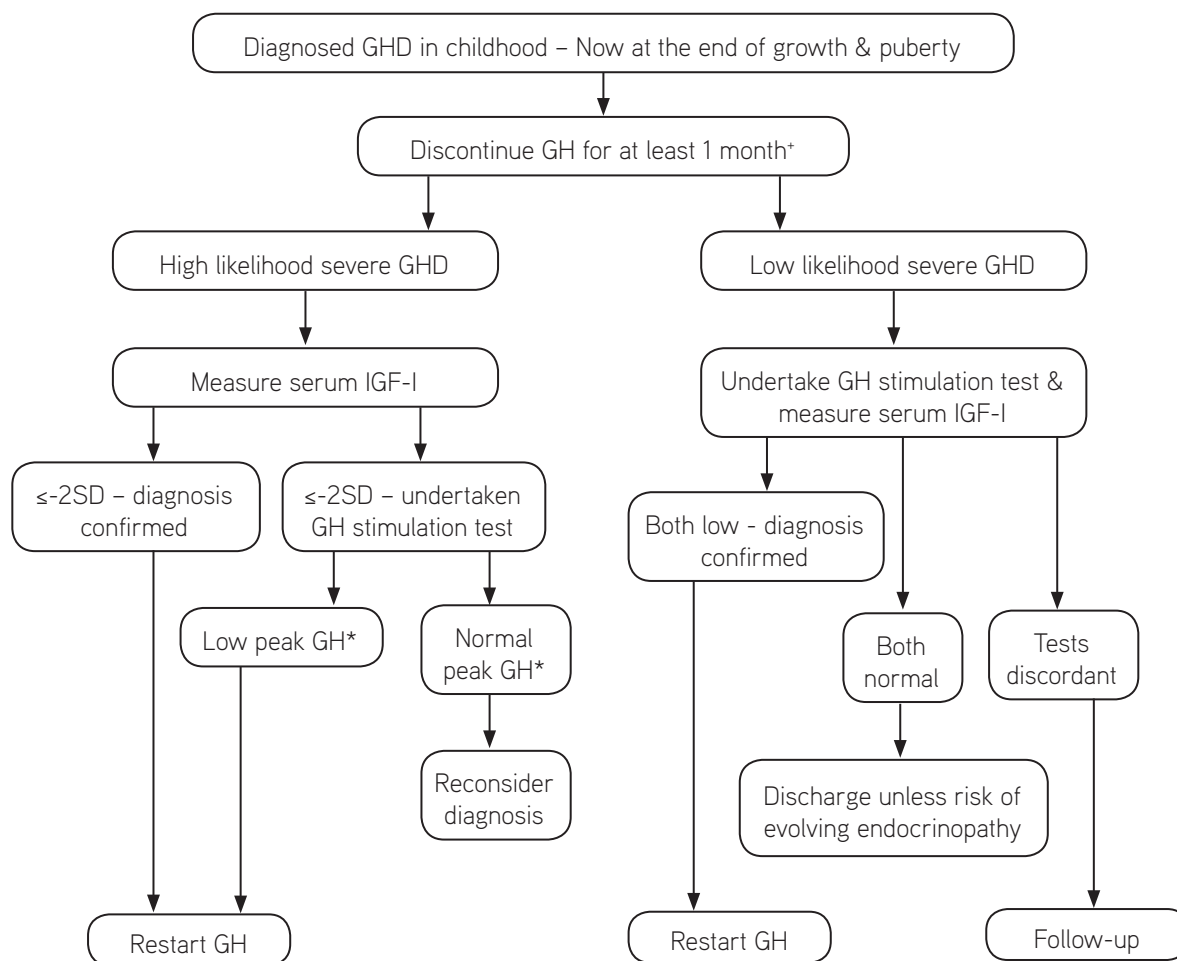


Figura 1- Algoritmo para reavaliação da DGH de início da infância após término do crescimento linear ou fase de transição (Molitch ME *et al*, JCEM, 2006; Ho KK *et al*, Eur J Endocrinol, 2007)

DEFICIÊNCIA DE GH DE INÍCIO NA INFÂNCIA

- High likelihood severe GHD-Alta probabilidade de DGH pacientes com Mutações reconhecidas (Defeito genético), deficiência de 3 ou + hormônios hipofisários, Lesões embrionárias causando deficiências hormonais hipofisárias múltiplas, Lesões orgânicas/danos estruturais irreversíveis (craniofaringioma), Irradiação prévia, Transecção de haste e neurohipófise ectópica. IGF-1 baixo pelo menos 1 mes sem GH é suficiente para documentar DGH sem teste de estímulo.
- Low likelihood severe GHD-Baixa probabilidade de deficiência de GH em pacientes com DGH isolada idiopática, pobre resposta ao tratamento de GH.

AULAS

TRATAMENTO DA PUBERDADE PRECOCE CENTRAL COM ANÁLOGOS DE GnRH DEPOT

Dr. Vinicius Nahime Brito

Uma vez estabelecido o diagnóstico clínico e hormonal de puberdade precoce central (PPC) progressiva, os análogos de GnRH de ação prolongada (a-GnRH) constituem o tratamento clínico de escolha. Os a-GnRH são produtos sintéticos desenvolvidos a partir do decapeptídeo GnRH, que competem com o GnRH endógeno. Os a-GnRH caracterizam-se por modificações químicas envolvendo aminoácidos em posições específicas (6 e 10), que resultam em moléculas com maior afinidade e estabilidade de ligação ao receptor de GnRH, além de maior potência e meia-vida mais prolongada devido a resistência a degradação pelas proteases. O sítio de ação de tais agentes é hipofisário, levando a uma redução do número de receptores do GnRH na hipófise (*down-regulation*). Vários a-GnRH estão disponíveis para o tratamento da PPC, sendo o acetato de leuprorrelina e a triptorrelina, os mais utilizados.

Os a-GnRH são disponíveis para administração intramuscular ou subcutânea e implantes subdérmicos (histrelina). As diferenças entre as posologias de a-GnRH estão resumidas no Quadro 1. No Brasil, há disponibilidade das apresentações para uso mensal (3,75 mg e 7,5 mg) ou trimestral (11,25 mg). O uso do acetato de leuprorrelina na dose de 3,75 mg (via subcutânea ou intramuscular) a cada 28 dias, tem sido amplamente utilizada, com bons resultados em relação ao bloqueio puberal e ganho estatural. Os a-GnRH de aplicação trimestral, (acetato de leuprorrelina 11,25 mg) representam uma opção mais confortável para o paciente com PPC, aprovados no Brasil para tratamento da PPC. Os implantes subdérmicos ainda não estão disponíveis no Brasil.

Conduta no HC: Iniciamos o bloqueio puberal com a-GnRH de uso mensal (3,75 mg a cada 28 dias) nos 3 primeiros meses. Reavaliamos o controle clínico e hormonal e migramos para a posologia trimestral (11,25 mg) nos pacientes bem controlados. Esta conduta visa minimizar os efeitos colaterais e obter a supressão mais rápida o eixo gonadotrófico. Nos casos em que o controle clínico e hormonal não foi alcançado, recomenda-se manter a posologia mensal. Em alguns casos, pode haver necessidade de doses mensais mais elevadas de a-GnRH (7,5 mg a cada 4 semanas). O início do tratamento com os a-GnRH de uso trimestral (11,25 mg) também pode ser utilizado (Figura 1).

Os efeitos colaterais dos a-GnRH de ação prolongada incluem: sangramento vaginal após a primeira dose, cefaléia, náuseas, sintomas vasomotores devido ao hipo-estrogenismo. Reação alérgica local pode ocorrer em 3 a 13% dos pacientes, resultando na formação de abscessos estéreis no local de aplicação da injeção e conseqüente falha da absorção do medicamento e da supressão hormonal desejada. Nessas situações o seu uso deve ser descontinuado, e o acetato de medroxiprogesterona ou acetato de ciproterona pode ser uma alternativa, porém com eficácia inferior à dos a-GnRH. Aumento do percentual de massa gorda durante o tratamento é relatado.

Clinicamente, o tratamento deve resultar na regressão ou estabilização dos caracteres sexuais secundários, normalização da velocidade de crescimento e da maturação óssea. A avaliação hormonal durante o tratamento com a-GnRH inclui as dosagens dos esteróides sexuais e preferencialmente do LH após estímulo com GnRH-a. A utilidade do valor de LH basal no controle do tratamento com a-GnRH é questionável. Na nossa experiência, os valores séricos de LH basal em valores pré puberais $\leq 0,3$ UI/L (medido por quimioluminescência- ICMA ou eletroquimioluminescência -ECLIA) e esteróides sexuais suprimidos, indicam controle adequado. Recomenda-se a avaliação em condição basal a cada 3 meses, e dosagem de LH após a-GnRH a cada 6 meses. Valores de LH após a aplicação do acetato de leuprorrelina 3,75 mg ou 11,25 mg $< 4,5$ UI/L (dosados por quimioluminescência ou eletroquimioluminescência) indicam bom controle hormonal. Utilizamos a coleta de LH 2 horas após a aplicação do a-GnRH. No entanto, este tempo de coleta pode variar entre 40 a 180 minutos após a medicação. A idade óssea deve ser avaliada anualmente durante o tratamento, ou semestralmente nos casos com controle inadequado.

A idade cronológica de suspensão do tratamento deve ser considerada analisando conjuntamente a idade óssea, o perfil psicológico e o desejo do paciente e dos pais. Os melhores resultados de estatura adulta são obtidos com a suspensão do tratamento na idade cronológica de 11 anos e idade óssea entre os 12 e 12,5 anos nas meninas e entre 13 e 13,5 anos nos meninos. A menarca ocorre em tempo variável (6-18 meses) após a suspensão do tratamento.

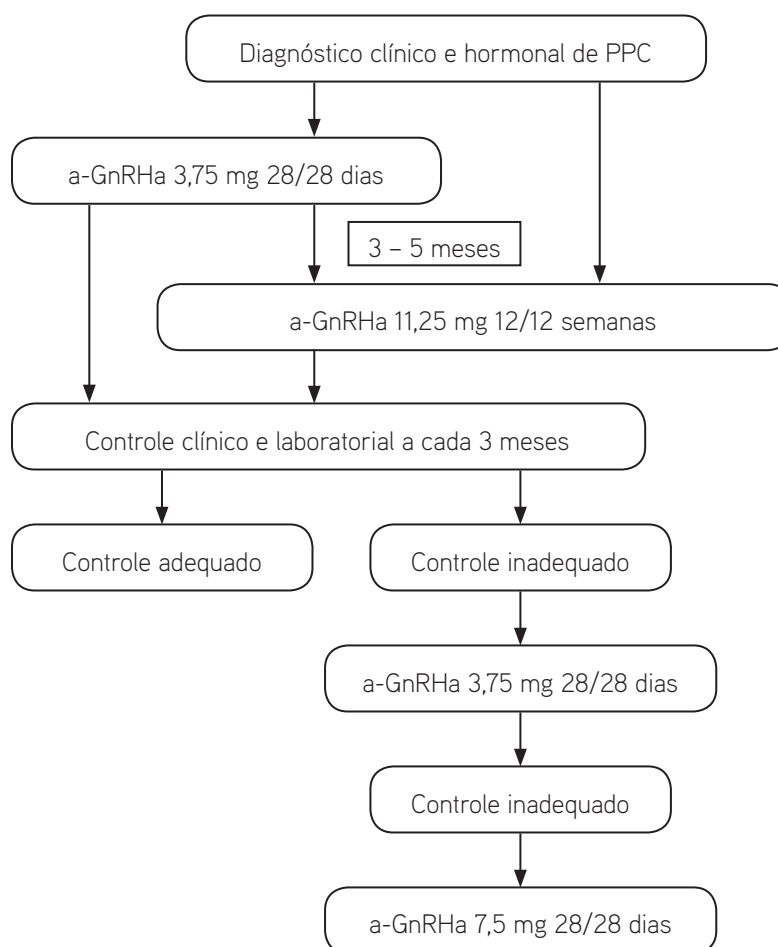
AULAS

Quadro 1. Comparação entre as diferentes posologias de a-GnRH

Posologia	Mensal (3,75 / 7,5 mg)	Trimestral* (11,25/ 22,5/ 30 mg)	Implantes anuais (Histrelina 50 mg)
Frequência	4/4 sem	12/12 sem	12-24 meses
Pico de concentração sérica	4h	4-8h	1 mês
Início de supressão hormonal	1 mês	1 mês	1 mês
Vantagens	Posologia e eficácia comprovados	< número de aplicações e melhor aderência	Nenhuma injeção
Desvantagens	Dor local; aderência subótima	Dor local	Necessita procedimento cirúrgico

No Brasil, estão disponíveis as posologias mensais (3,75 mg e 7,5 mg) e trimestrais (11,25 mg).

Figura 1. Fluxograma de tratamento da PPC com a-GnRH *depot*



AULAS

LEITURA RECOMENDADA

1. Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016
2. Badaru A, Wilson DM, Bachrach LK, et al. Sequential comparisons of one-month and three-month depot leuprolide regimens in central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1862-7.
3. Brito VN, Latronico AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Update on the etiology, diagnosis and therapeutic management of sexual precocity. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52:18-31.
4. Carel JC, Eugster EA, Rogol A, et al. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics* 2009;123:e752-62.
5. Macedo DB, Cukier P, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty. *Arq Bras Endocrinol Metabol*;58:108-17.
6. Fuld K, Chi C, Neely EK. A randomized trial of 1- and 3-month depot leuprolide doses in the treatment of central precocious puberty. *J Pediatr*;159:982-7 e1.
7. Lee PA, Klein K, Mauras N, Lev-Vaisler T, Bacher P. Title: 36-Month Treatment Experience of 2 Doses of Leuprolide Acetate 3-Month Depot for Children With Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab*:jc20134471.

AULAS

PROLACTINOMAS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Dra Andrea Glezer

- Reconhecer o prolactinomas como frequente causa de hiperprolactinemia não fisiológica
- Diagnóstico diferencial de hiperprolactinemia

Fisiológicas	Gestação, amamentação
Farmacológicas	Antipsicóticos, antidepressivos, opióides, cocaína anti-hipertensivos (verapamil, metildopa) Medicações gastrointestinais (metoclopramida, domperidona) estrógenos
Doenças gerais	Insuficiência renal, hepática
Endocrinopatias	Hipotireoidismo
Adenomas de hipófise	Prolactinomas Acromegalia, corticotrofinomas
Desconexão de haste	Tumores, lesões infiltrativas, pós-operatório, radioterapia
Estímulo nn. Intercostais	Cirurgia, herpes zoster
Macroprolactinemia	
Idiopática	

O prolactinomas representa o tumor hipofisário mais frequente, perfazendo cerca de 60% dos casos. Sua prevalência é de 0,4% na população geral e de até 70% entre mulheres com amenorréia e galactorréia. Incidência: 27 casos/1.000.000/ano e prevalência: 44-62 casos/100.000 habitantes. Mais de 99% são benignos, 60% são microadenomas e 40% macroadenomas. A maior incidência dos prolactinomas ocorre em mulheres entre 20 e 50 anos.

O quadro clínico é composto por galactorréia, que atinge 30 a 80% das mulheres, sendo rara em homens; hipogonadismo hipogonadotrófico; redução da libido; infertilidade; perda de massa óssea e, efeito de massa (cefaléia, alteração visual, etc) nos casos de macroadenomas.

A dosagem de prolactina deve ser realizada na presença de galactorréia, mulher com ciclos anovulatórios, em oligo/ amenorréia (primária ou secundária), homens com disfunção erétil e hipogonadismo hipogonadotrófico, Infertilidade e na presença de tumor hipofisário. Após confirmação de hiperprolactinemia, exclusão de gestação, uso de medicações relacionadas à hiperprolactinemia, insuficiência renal ou hepática, hipotireoidismo primário, deve-se realizar a ressonância magnética da região selar.

Os objetivos do tratamento são: promover a normalização dos níveis séricos de prolactina e o estado de eugonadismo, bem como a diminuição tumoral para melhora do efeito de massa. O tratamento de escolha é o medicamentoso, por sua eficácia, segurança e possibilidade de remissão tumoral. Os agonistas dopaminérgicos disponíveis no Brasil são a bromocriptina e cabergolina. A bromocriptina ainda é a droga de escolha na indução da gestação. Exceto nesta ocasião, a cabergolina, por ser agonista específico do receptor de dopamina subtipo 2, mais eficaz, de maior facilidade posológica e melhor tolerância, é a droga de escolha. Em doses de até 2 mg semanais, promove normalização da prolactina sérica em cerca de 90% dos casos, bem como redução tumoral em mais de 80% dos casos. Dentre os efeitos colaterais mais comuns estão: náuseas, cefaléia e hipotensão postural. Quanto à valvopatia, descrita em portadores de doença de Parkinson em doses de até 3 mg ao dia, a maioria dos estudos não apontaram associação nas doses para hiperprolactinemia com doença valvar clinicamente significativa. Por não ser uma questão totalmente fechada, em nosso serviço, fazemos a vigilância ecocardiográfica periódica. Com o tratamento medicamentoso, cerca de 20% dos pacientes podem manter normoprolactinemia com a suspensão da medicação. A redução gradual da medicação deve ser realizada quando houver normoprolactinemia, redução tumoral em mais de 50%, nos casos de tumores localizados a distância segura do quiasma óptico e sem invasão para selar, preferencialmente após dois anos de tratamento. A vigilância é necessária uma vez que a recorrência é maior no 1º ano após a suspensão da medicação.

AULAS

Em 10 a 20% dos casos, os pacientes apresentam resistência ao tratamento medicamentoso, sendo o principal mecanismo a baixa densidade tumoral de receptores. D2. A frequência de resistência ao tratamento medicamentoso é maior em pacientes do sexo masculino e com tumores com invasão paraselar. Uma causa rara de resistência tardia que deve ser lembrada é a malignização tumoral. As estratégias terapêuticas nos pacientes resistentes são: aumento de dose da medicação, debulking, radioterapia e quimioterapia.

O tratamento cirúrgico leva à remissão tumoral em 90% nos microadenomas e 50% nos macroadenomas, com recorrência de 18% e 33%, respectivamente. As indicações de cirurgia são: opção terapêutica em microadenomas bem visualizados e não invasivos, intolerância e/ou resistência ao tratamento medicamentoso, apoplexia com sintomas visuais, fístula líquórica e tração quiasmática com piora visual.

A radioterapia é raramente indicada, Promove normoprolactinemia em cerca de 30% dos casos em 5 a 15 anos e é utilizada na intenção de controlar o crescimento tumoral em casos nos quais outros tratamentos falharam.

A quimioterapia com o uso da temozolamida é indicada nos casos de carcinoma e de adenomas agressivos/invasivos, sem resposta aos tratamentos descritos acima. Cerca de 60% dos casos apresentam resposta hormonal e/ou tumoral. Como o prolactinoma é uma causa de infertilidade, em muitos casos as pacientes vêm com desejo de tratamento para a gestação. Em pacientes com micro e macroadenomas restritos à sela túrcica, o agonista dopaminérgico deve ser suspenso assim que a gestação for confirmada e a paciente deve ser reavaliada trimestralmente apenas quanto à cefaléia e/ou alterações visuais. Na suspeita de crescimento tumoral com repercussão clínica, que ocorre em até 3% dos casos, deve-se realizar ressonância sem contraste, e reintroduzir o agonista dopaminérgico. Nos casos de macroprolactinomas invasivos, especialmente próximos ao quiasma óptico, um especialista deve ser consultado e ponderar quanto à possibilidade de manutenção do tratamento durante a gestação. A paciente deve ser monitorada a cada um a três meses, incluindo a avaliação neuroftalmológica. O crescimento com repercussão clínica pode chegar a 30% nesses casos. Na suspeita de crescimento, ressonância sem contraste também deve ser realizada, e confirmando-se, reintroduzir o tratamento medicamentoso. Na falha desse, a cirurgia deve ser realizada preferencialmente no segundo trimestre. As pacientes devem ser reavaliadas em até três meses após o parto. A amamentação não é permitida naquelas que utilizaram medicação durante a gestação.

AULAS

ACROMEGALIA: REVISÃO DO TRATAMENTO CLINICO ATUAL

Dra. Raquel Jallad

O tratamento da acromegalia tem por objetivos; melhora do quadro clínico, normalização dos níveis hormonais, controle ou redução do volume tumoral e restauração da expectativa de vida normal.

Atualmente, existem três classes distintas de medicamentos para tratamento da acromegalia: agonistas dopaminérgicos; análogos da somatostatina e antagonista do receptor do hormônio do crescimento (GH). Para a atuação das duas primeiras classes de medicamentos, é necessária a presença de receptores funcionais específicos no adenoma hipofisário secretor de GH. A ação do antagonista do receptor do GH independe das características moleculares do adenoma, pois atua bloqueando a ação do GH a nível periférico.

AGONISTA DOPAMINÉRGICO

Os agonistas dopaminérgicos se constituem na primeira classe de drogas usadas no tratamento da acromegalia. Os dois agonistas dopaminérgicos disponíveis para uso na prática clínica são a bromocriptina e a cabergolina. Esta última é o agonista dopaminérgico mais utilizado.

A cabergolina apresenta como vantagens custo econômico relativamente baixo e administração via oral. O tratamento tem sido indicado em duas circunstâncias: como monoterapia ou em tratamento combinado, principalmente com análogos da somatostatina. Normalização hormonal é observada em apenas um terço dos pacientes tratados com a cabergolina monoterapia. Em pacientes com persistência de níveis séricos discretamente elevados de IGF-I (< 1,3 vezes o limite superior do normal para a idade) com análogos da somatostatina, a adição de cabergolina proporciona normalização hormonal em 40-50% dos pacientes. A melhor resposta clínica aos agonistas dopaminérgicos foi relacionada com presença de níveis séricos elevados de prolactina PRL antes do tratamento e com presença de imuno-histoquímica GH/PRL, dados que sugerem co-secreção GH/PRL. No entanto, os estudos mais recentes não têm confirmado estas correlações. A eficácia do tratamento com agonistas dopaminérgicos está provavelmente relacionada com a expressão do receptor da dopamina tipo 2 no tumor. Este receptor se encontra expresso tanto em adenomas mistos GH/PRL, como em adenomas puros secretores apenas de GH.

ANÁLOGOS DA SOMATOSTATINA

Os análogos da somatostatina (AS) exercem sua ação na célula através de sua ligação a receptores específicos (SSTR), inibindo a produção de GH e também a proliferação de células tumorais. Foram descritos cinco subtipos de SSTR (SSTR1-5). Nos somatotropinomas há predominância da expressão dos SSTR 2 e 5. Os dois AS disponíveis para uso na prática clínica são a octreotida e a lanreotida, AS de primeira geração. Eles têm uma elevada afinidade de ligação para SSTR2, menos afinidade para o SSTR5 e menor afinidade para o SSTR3.

Meta-análises de estudos com pacientes tratados AS de primeira geração (não selecionados e selecionados) mostram controle hormonal em 30 a 65% dos pacientes e redução do volume tumoral em 20 a 50% dos pacientes. Não há correlação entre a resposta bioquímica e redução do tumor.

Alguns tumores podem apresentar ausência ou menor expressão dos subtipos de SSTR, bem com expressão de receptores com mutações. Assim, estes tumores tendem a mostrar resistência parcial ou total aos AS de primeira geração. Recentemente, um novo AS foi desenvolvido, pasireotídeo (SOM230). Ele apresenta uma afinidade mais ampla de ligação aos SSTR. Alta afinidade para SSTR5, afinidade relativamente elevada para os subtipos SSTR2 e 3 e uma menor afinidade para o SSTR1. Desta forma, ele pode ser uma opção de tratamento nos pacientes com resistência aos AS tradicionais.

A aprovação do pasireotídeo para tratamento da acromegalia se baseou em dois estudos clínicos, cujo principal parâmetro de eficácia foi a percentagem de pacientes alcançarem níveis de GH < 2,5 mcg/L e IGF-1 dentro dos limites normais para idade. No final de ambos os estudos, os doentes foram seguidos numa fase de extensão do estudo, com uma duração máxima de 14 meses.

O primeiro estudo com a duração de 12 meses incluiu 358 pacientes, sem tratamento prévio para acromegalia. O pasireotídeo e octreotídeo LAR foram administrados como tratamento primário e a comparação entre a eficácia dos dois foi avaliada ao final de 24 semanas de tratamento. Nesta avaliação foi observado que 31% dos pacientes que receberam pasireotídeo LAR (55 pacientes em 176) responderam ao tratamento, em comparação com 19% dos pacientes que receberam octreotídeo (35 pacientes em 182).

AULAS

O segundo estudo incluiu 198 pacientes cuja doença não tinha sido controlada adequadamente com cirurgia ou com outro tratamento prévio da acromegalia. O pasireotida LAR foi comparado com os AS de primeira geração (octreotida ou lanreotida) de ação prolongada, ao fim de 24 semanas de tratamento. Na avaliação foi observado que 15 % dos pacientes que receberam 40 mg de pasireotida LAR (10 pacientes em 65) e 20 % dos pacientes que receberam 60 mg de pasireotida LAR (13 pacientes em 65) responderam ao tratamento, em comparação com nenhum dos 68 pacientes que receberam octreotida ou lanreotida.

Os períodos de extensão de ambos os estudos confirmaram os benefícios a longo prazo do pasireotida LAR em pacientes com acromegalia.

ANTAGONISTA DO RECEPTOR DA HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

É um análogo do GH humano, que foi geneticamente modificado para ser um antagonista do receptor do GH. O pegvisomant liga-se aos recetores da

hormona de crescimento na superfície das células, impedindo a ligação da hormona de crescimento e interferindo assim com a transdução do sinal intracelular da hormona de crescimento

Esta é a mais recente classe de medicamentos no tratamento médico da acromegalia. Ele é um análogo do GH humano, que foi geneticamente modificado para ser um antagonista do receptor do GH. Para utilização clínica, a molécula é peguilado para aumentar a meia-hora biológica

Até o momento, o único medicamento pertencente à esta classe é o pegvisomanto (PEG). Ele inibe a ação do GH nos seus receptores em todos os tecidos, ocorre redução da produção de IGF-I, mas atua na redução do tamanho do tumor. Portanto, as dosagens de GH não podem ser usadas na avaliação hormonal de resposta ao tratamento. A dose do pegvisomanto deve ser titulada para que os níveis de IGF-I fiquem no meio da faixa normal para idade, evitando-se assim a instalação de uma deficiência de GH. O PEG encontra-se disponível para aplicação subcutânea uma vez ao dia. A administração subcutânea diárias do PEG, pode proporcionar normalização de IGF-I em mais de 90% dos pacientes. Estudos avaliando administração semanal, bem como a combinação do PEG com AS também observaram taxas semelhantes de normalização do IGF-I.

A possibilidade de aumento do volume tumoral durante este tratamento é controversa. Alguns estudos sugerem que a combinação PEG+AS é uma opção atraente, uma vez que há bloqueio do receptor de GH combinado à supressão do crescimento tumoral.

O pegvisomanto tem como potencial indicação, pacientes que desenvolvem alteração do metabolismo dos carboidratos com uso dos AS.

A principal razão para o uso limitado de pegvisomanto até agora é, provavelmente, os custos elevados.

AULAS

CURSO DE ATUALIZAÇÃO NA PRÁTICA CLÍNICA DE ENDOCRINOLOGIA AMBULATORIAL

Profa Dra Maria Candida Barisson Villares Fragoso

Unidade de Suprarrenal

Unidade de Neuroendocrinologia

Laboratório de Hormônios e Genética Molecular LIM/42 do Hospital das Clínicas da FMUSP

Disciplina de Endocrinologia e Metabolologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SÍNDROME DE CUSHING - DOENÇA DE CUSHING

INTRODUÇÃO

Harvey Cushing em 1932 descreveu pela primeira vez uma paciente de 23 anos com sinais clássicos de hipercortisolismo. Cerca de três quartos século após a sua descrição, a síndrome de Cushing ainda permanece para a equipe de médicos (endocrinologista, neurocirurgiões, radiologistas e patologistas) um desafio para estabelecer o diagnóstico e a terapêutica adequada.

A síndrome de Cushing (SC) apresenta taxa de mortalidade, de aproximadamente 50% em 5 anos, sendo as infecções bacteriana e oportunista e as complicações cardio-vasculares as principais causas de mortalidade. A SC exógena é a causa mais comum na prática clínica e resulta da administração crônica e excessiva de glicocorticóide que tem potente ação anti-inflamatória. A SC endógena se caracteriza pela perda do ritmo de secreção circadiana do ACTH e cortisol, e da perda parcial da supressão do cortisol em resposta a glicocorticóides. O termo *síndrome de Cushing* é utilizado para descrever todas as causas de SC, enquanto o termo *doença de Cushing* refere-se apenas aos casos de SC de origem hipofisária (tumor hipofisário produtor de ACTH). Pseudo-Cushing refere-se à condição clínica cuja manifestação fenotípica e dinâmica hormonal é semelhante à SC, estando associada principalmente aos indivíduos com depressão primária, obesidade exógena e alcoolismo. Entretanto, nesta condição, o "estado cushingóide" desaparece após o tratamento da depressão, da obesidade, e com a abstinência do álcool. A Tabela 1 apresenta as diferentes etiologias da SC, que pode ser classificada em dependente e independente de ACTH. O hipercortisolismo dependente de ACTH acomete cerca de 80% dos casos da SC, destes 85% são relacionados à doença de Cushing e 15% associados aos diferentes tipos de tumores ectópicos produtores de ACTH. Raramente também podem produzir CRH e ou ACTH e CRH. A doença de Cushing é a causa mais comum da síndrome de Cushing endógena a partir de 6 anos de idade. No período pré-adolescência há maior prevalência pelo sexo masculino e ao redor da adolescência a prevalência entre os sexos se iguala e na fase adulta a doença de Cushing é 8 vezes mais freqüente no sexo feminino. Cerca de 90% corresponde a microadenoma hipofisário (< 10 mm) e muito raramente apresentam-se como característica de invazibilidade para selar ou compressão quiasmática.

A SC ACTH-independente é sempre de origem adrenal, apresenta menor freqüência (10 a 15% dos casos de SC) e resulta da hipersecreção de cortisol pelos tumores adrenocorticais benignos ou malignos, pelas hiperplasias adrenais (micro ou macronodulares) e associado a síndromes raras tais como: síndrome de McCune Albright (displasia óssea, manchas café au lait e puberdade precoce); complexo de Carney (doença familiar mixomas, lentigineas, tumores de testículo, hipófise e hiperplasia micronodular pigmentosa primária) e MEN1 (neoplasia endócrina tipo 1).

Portanto, a primeira etapa frente a um paciente com suspeita clínica de SC, é confirmar o hipercortisolismo. Uma vez estabelecido o estado de hipercortisolismo endógeno, o diagnóstico diferencial entre SC ACTH-dependente e SC ACTH-independente deve ser determinado utilizando ensaios sensíveis para dosagens do ACTH.

AULAS

Avaliação clínica

Os principais sinais e sintomas secundários ao hipercortisolismo incluem: fâcies arredondada e pletórica, obesidade central, giba, preenchimento das fossas supra-claviculares, estrias violáceas, hirsutismo, acne, pele atrófica, equimoses aos mínimos traumas, escurecimento da pele (se ACTH dependente), fraqueza muscular, hipertensão arterial. História de ganho de peso, intolerância à glicose ou diabetes mellitus, alterações psiquiátricas, osteoporose, infecções recorrentes e alterações da função gonadal. No grupo pediátrico/adolescente há comprometimento significativo da velocidade de crescimento e do desenvolvimento puberal, frente ao hipercortisolismo.

O exame clínico dos pacientes com SC não permite estabelecer o diagnóstico etiológico da doença, entretanto nos pacientes que apresentam aumento da pigmentação cutânea e de mucosas sugere SC ACTH-dependente, já os pacientes com lentigíneas, mixomas cutâneos, sugerem o diagnóstico de complexo de Carney (SC ACTH-independente).

Avaliação Hormonal para diagnóstico de síndrome de Cushing

Cortisol – As concentrações hormonais basais do cortisol sérico não auxiliam na definição diagnóstica da SC endógena.

TESTES DE PRIMEIRA LINHA

1) Perda do ritmo circadiano do cortisol - O cortisol salivar coletado às 24hs é uma alternativa para cortisol sérico a meia noite. Há correlação entre as concentrações do cortisol sérico livre e do salivar. Cortisol salivar acima de 0,13 mg\100 mL (valor normal é estabelecido em cada laboratório) mensurados a meia noite são indicadores de SC. As amostras podem ser armazenadas por até 7 dias, e não há interferência com volume da secreção salivar. A coleta do cortisol sérico às 24 hs, necessita que o paciente esteja internado. Se o cortisol sérico for maior que 7,5 mg\dl com o paciente acordado e maior que 1,8mg\dl com o paciente dormindo, confirma-se a perda de ritmo de secreção do cortisol. Falso (+) = stress da internação, a coleta deve ser feita após 48 hs da internação. Falso (-) = SC leve ou cíclico.

2) Cortisol urinário (Fu) – Este teste apresenta baixa sensibilidade e requer pelo menos 3 ou 4 amostras coletadas. A especificidade também é baixa, havendo certa interposição de valores entre indivíduos com obesidade, depressão e síndrome dos ovários policísticos. A coleta inadequada é fator limitante deste teste. Entretanto se os níveis de cortisol urinário forem 4 vezes acima do limite superior do método, a SC é altamente provável. Deve-se checar a função renal. Falso (+) em torno de 5,6% nos casos de pseudo-Cushing e pacientes em uso de carbamazepina. Falso (-) = 3,3 % coleta inadequada. Valores de Fu acima 320mg\24 hs são sugestivo de SC e atualmente com a utilização da cromatografia líquida / espectrometria de massas os valores de referencia do cortisol não ligado 3,0 a 43,0 µg/24.

3) Teste de supressão do cortisol com baixas doses de dexametasona overnight - Este teste é frequentemente utilizado como screening e consiste na administração de no máximo 1,0 mg de dexametasona via oral (10mcg\Kg ou 0,3 mg\m²) entre 23 e 24hs (*overnight*) e coleta do cortisol sérico no dia seguinte às 8 hs. Níveis hormonais do cortisol sérico acima de 1,8ug\dl após o teste de supressão *overnight* são consistentes com perda da retroalimentação negativa do eixo hipotálamo-hipófise. A especificidade deste teste é de 87%. A falta de supressão do cortisol neste teste pode estar relacionada a níveis plasmáticos inadequados de dexametasona devido à má absorção ou ao aumento do clearance da medicação. Algumas drogas podem reduzir a concentração plasmática da dexametasona, acelerando seu metabolismo tais como: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina determinando um resultado falso-negativo no teste de supressão da secreção do cortisol sérico após administração de dexametasona. Outro interferente comum é o estrogênio, o qual aumenta a globulina que se liga ao cortisol dando um falso valor elevado do cortisol pós-supressão com dexametasona. Falso (+) = pseudo-Cushing.

AULAS

TESTE DO DDAVP NO DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE PSEUDO CUSHING E SÍNDROME DE CUSHING

Recentemente Tiranabassi e col avaliram um grupo de pacientes com síndrome de Cushing leve, e pacientes com pseudo Cushing (PC). Utilizando-se o DDAVP (1 D amino-desmopressina) na dose de 10ug ev, os autores consideram como critério para selecionar os pacientes com SC um cortisol basal maior ou igual a 12 ug/dL e um incremento absoluto de ACTH acima de 4 pmol/L, com sensibilidade e especificidade de 90.3% e 91.5% respectivamente. O teste de DDAVP através de uma combinação de parâmetros permitiu a discriminação efetiva do CD do PC mesmo em indivíduos com hipercortisolismo leve.

AValiação hormonal para diagnóstico diferencial da SC ACTH dependente ou independente

1) Dosagem do ACTH - O diagnóstico diferencial da SC ACTH-dependente e independente baseia-se primariamente nos níveis plasmáticos de ACTH. Os níveis basais de ACTH apresentam-se normais ou elevados na SC ACTH-dependente e suprimidos na SC ACTH-independente. O ACTH é rapidamente degradado no plasma pelas proteases, para evitar esta degradação, o sangue deve ser coletado em tubos contendo EDTA, colocados no gelo e rapidamente levados ao laboratório para serem centrifugados. Somente com o uso de ensaios para dosagem de ACTH mais sensíveis e com alta reprodutividade (método IRMA, com nível de sensibilidade de detecção de ACTH < 5,0 pg/mL) somado a repetidas dosagens de ACTH, com valores abaixo do limite inferior da normalidade, e concomitante incremento da produção de cortisol, indicam fortemente a hipótese diagnóstica da SC ACTH- independente.

Valores plasmáticos de ACTH normais ou elevados sugerem SC-dependente de ACTH, A desmopressina, análogo sintético da vasopressina (DDAVP), é um secretagogo sintético do ACTH e dosagens seriadas de ACTH e cortisol são indicadas para estabelecer o diagnóstico diferencial da SC ACTH dependente e independente, entretanto apresenta acuracia inferior ao CRH. Uma vez que cerca de 40% dos tumores ectópicos produtores de ACTH podem responder ao estímulo da desmopressina.

2) Teste de supressão da secreção do cortisol sérico após altas doses de dexametasona - No teste de supressão da secreção do cortisol sérico após administração de dexametasona realiza-se uma coleta de cortisol sérico basal e administra-se 8,0 mg (nas crianças a dose é de 80 mcg/kg/dia, dose máxima de 8,0 mg) vo de dexametasona entre 23 e 24hs e coleta-se uma amostra de cortisol sérico às 8:00 hs da manhã do dia seguinte à tomada da medicação. A supressão dos níveis de cortisol sérico pós-dexametasona menores do que 50% em relação ao valor basal é sugestivo de doença de Cushing (57-100% de especificidade e 57-92% de sensibilidade). A ausência de supressão sugere doença adrenal ou síndrome ectópica. Alguns autores sugerem para aumentar a sensibilidade e especificidade utilizar supressão de 80% do cortisol em relação aos valores basais (100% de especificidade e 92% de sensibilidade).

3) Teste de estímulo com CRH - O CRH estimula a liberação de ACTH pelos corticotrófos da pituitária anterior. A maioria dos tumores hipofisários e raros tumores ectópicos (8-9%) respondem à administração de CRH exógeno com incremento plasmático de ACTH e cortisol.

No teste de estímulo com CRH ovino ou humano, realizam-se coletas para dosagens de ACTH e cortisol basais (tempo 0 minuto) e após à injeção iv de 100 ug em bolus (1,0 ug/Kg de peso) de CRH nos tempos 15, 30, 45, e 60 minutos. Os pacientes com SC ACTH-dependente (doença de Cushing) geralmente apresentam incremento acima de 105 % nos níveis de ACTH e de 14% nos níveis de cortisol em relação aos valores basais no teste de estímulo com CRH humano (sensibilidade 86-93% e 91-95%, especificidade 95-100% e 88-91% respectivamente para ACTH e cortisol). A ausência de resposta ao teste sugere SC ACTH-independente. Entretanto, cerca de 8 -10% dos pacientes com doença de Cushing podem apresentar falso negativo no teste do CRH, indicando uma limitação deste teste no diagnóstico diferencial da SC.

O teste do CRH em geral é bem tolerado, podendo ocorrer leve rubor facial, sensação de gosto metálico, náusea, hipotensão e dispnéia, taquicardia transitória como efeitos colaterais.

As dificuldades para a obtenção do CRH comercialmente em nosso país limitam a utilização deste teste na rotina diagnóstica. Assim, em nosso meio o teste de estímulo com CRH, tem sido substituído pelo teste de estímulo com DDAVP (desmopressina- análogo sintético da vasopressina).

AULAS

4) Teste de estímulo com DDAVP - A administração intravenosa da desmopressina incrementa a secreção de ACTH em 80 a 90 % dos pacientes com doença de Cushing e raramente em indivíduos normais, SC ectópica, ou com pseudo-Cushing. No teste de estímulo com DDAVP, realizam-se coletas para dosagens ACTH plasmático e cortisol sérico basais (no tempo 0 minuto) e após à injeção iv de 10 µg de DDAVP nos tempos 15, 30, 45, e 60 minutos. Os pacientes com SC ACTH-dependente (doença de Cushing) geralmente apresentam incremento acima de 35% nos níveis de ACTH e de 20% nos níveis de cortisol em relação aos valores basais do teste de estímulo com DDAVP, entretanto cerca de 26% dos pacientes com doença de Cushing podem não responder a este teste. (sensibilidade 77% e 84%, especificidade 73% e 83% respectivamente para ACTH e cortisol). Cerca de 60% dos pacientes com secreção ectópica de ACTH podem responder ao teste do DDAVP. A ausência de resposta ao teste de estímulo com DDAVP sugere SC ACTH-independente. O teste de estímulo com DDAVP tem menor acurácia do que o do CRH para diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente. O teste do DDAVP em geral é bem tolerado de fácil acesso e baixo custo e com efeitos colaterais pouco significativos, consistindo de dor abdominal, náuseas, rubor facial e hiperemia conjuntival. Recomenda-se restrição na oferta de água no dia do teste para evitar intoxicação hídrica.

5) Cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores sob estímulo com CRH ou DDAVP para dosagem de ACTH - O CBSP é o teste mais acurado para o diagnóstico diferencial dos pacientes com SC ACTH-dependente, cuja imagem hipofisária à RM não apresenta lesão ou apresenta nódulos pequenos (< 6 mm) e os testes dinâmicos não responsivos. A hipófise drena para o seio petroso via seio cavernoso, sendo assim a presença de gradiente nos valores de ACTH, coletados simultaneamente dos seios petrosos inferiores e periferia, no paciente que apresenta hipercortisolismo, ou seja, não está em disormonogênese periódica. As amostras de sangue devem ser coletadas simultaneamente dos dois seios petrosos e da periferia nos tempos 0, e 3, 5 e 10 min após estímulo com CRH ou DDAVP.

O gradiente central/periferia dos níveis basais de ACTH em torno de 2\1 ou após estímulo com CRH ou DDAVP mais do que 3\1 são indicativos de doença de Cushing. A análise das séries publicadas indica que este teste apresenta mais de 96% de sensibilidade e 100% de especificidade. Esta técnica não apresenta grande valor para localização do tumor baseando-se na lateralização, apresentando índices de 30% de falso-positivos.

RADIOLOGIA

Quando se suspeita de SC ACTH-dependente, a RM da sela túrcica será o próximo passo para confirmar a presença do adenoma hipofisário. O microadenoma não apresenta realce após a injeção de contraste, tal como ocorre com a haste e o tecido normal, aparecendo como um foco de sinal reduzido. Entretanto 5% dos microadenomas absorvem o gadolínio, mostrando-se isointensos com o tecido normal, sendo às vezes identificados na imagem pré-contraste. A TC de abdômen pode identificar em um terço dos casos adrenais hiperplasiadas. A TC de tórax nos pacientes com suspeita de secreção ectópica de ACTH e a cintilografia com (111 In)- pentetrotide, podem ser útil para a localização do tumor.

Uma vez estabelecido o diagnóstico da síndrome de Cushing ACTH-independente, o exame radiológico inicial deve ser a tomografia computadorizada de abdômen (TC).

TRATAMENTO DA DOENÇA DE CUSHING

O tratamento cirúrgico é a principal opção terapêutica da SC, tanto para os tumores corticotróficos, quanto para as causas adrenais e da SEA. Na falha desse tratamento ou na sua impossibilidade, seja por falta de condições clínicas, recusa à cirurgia ou não localização do tumor, várias opções são consideradas para controlar o quadro de hipercortisolismo, principalmente o tratamento medicamentoso e a adrenalectomia bilateral. Para a DC, também são opções a radioterapia (convencional ou conformacional).

Ao contrário do tratamento clínico dos prolactinomas com os agonistas dopaminérgicos, não há medicamento que possua tal eficiência no controle da secreção hormonal e na redução das dimensões tumorais na DC. Classicamente, o tratamento medicamentoso pode ser dividido em três grupos de acordo com o mecanismo de ação: drogas que inibem a esteroidogênese adrenal (exemplos: cetoconazol, metirapona, mitotane e etomidato); drogas que inibem a secreção de ACTH (exemplos: agonistas dopaminérgicos e análogos da somatostatina); e antagonista do receptor de glicocorticóide (mifepristone/RU-486).

AULAS

Recentemente, outro análogo da somatostatina (pasireotida) com maior atuação no subtipo 5 do receptor de somatostatina (SSTR5), que é o subtipo mais expresso nos tumores corticotróficos, tem sido utilizado em pesquisas (fase 2) para o tratamento clínico da DC (Boscaro *et al.*, 2009). Além disso, estudos recentes tem proposto tratamento medicamentoso combinado com bons resultados mais somente a curto prazo (80 dias a 12 meses, respectivamente): pasireotida + cabergolina + cetoconazol e cabergolina + cetoconazol. Portanto, diferentemente de outros tumores hipofisários funcionantes (acromegalia e prolactinoma) onde existe um fluxograma de tratamento mais bem estabelecido, não há o mesmo para o tratamento da SC ACTH-dependente, especialmente na DC. O tratamento com drogas é indicado para melhorar as condições clínicas do paciente, para que possa ser submetido ao procedimento cirúrgico. As drogas utilizadas com resposta variável no controle do hipercortisolismo que inibem a esteroidogênese são: mitotane, metapirona, cetoconazol, aminoglutemida. Atualmente alguns trabalhos têm demonstrado bons resultados com o uso da cabergolina, um derivado da ergolina com potente ação dopaminérgica. O tratamento cirúrgico da doença de Cushing consiste de cirurgia transesfenoidal para microadenomas (< 10 mm) e eventualmente via transcraniana para os macroadenomas (≥10 mm) com invasão supra-selar. Cerca de 60 a 80% dos pacientes permanecem curados, dependendo da experiência do neurocirurgião. O tratamento com radioterapia convencional ou radio-cirurgia estereotáxica, radiação estereotáxica fracionada, braquiterapia com ítrio-90 ou ouro, tem sido utilizadas quando há insucesso na segunda cirurgia. A adrenalectomia bilateral pode ser necessária para o tratamento definitivo do hipercortisolismo, entretanto, 8 a 30% dos pacientes podem desenvolver síndrome de Nelson (tumor hipofisário + ACTH > 1000 pg/mL) num período variável de meses até 13 anos após a adrenalectomia bilateral. A reposição de glicocorticóide e mineralocorticóide (hidrocortisona vo 20 mg ao acordar e 10 mg 'as 14 hs, ou meticorten vo 5,0 mg cedo e fludrocortisona de 50 a 100 ug vo cedo) é imperativa. Temos indicado ultimamente, para os pacientes que não obtiveram cura após duas cirurgias transesfenoidais e não respondem ao tratamento medicamentoso, a adrenalectomia unilateral e após um mês radioterapia esterotáxica a fim de evitar a síndrome de Nelson e a insuficiência adrenal definitiva.

REFERÊNCIAS

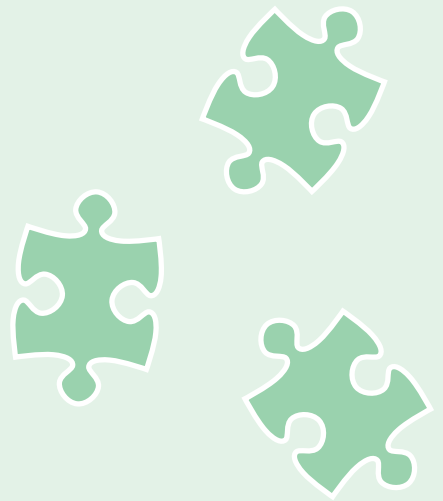
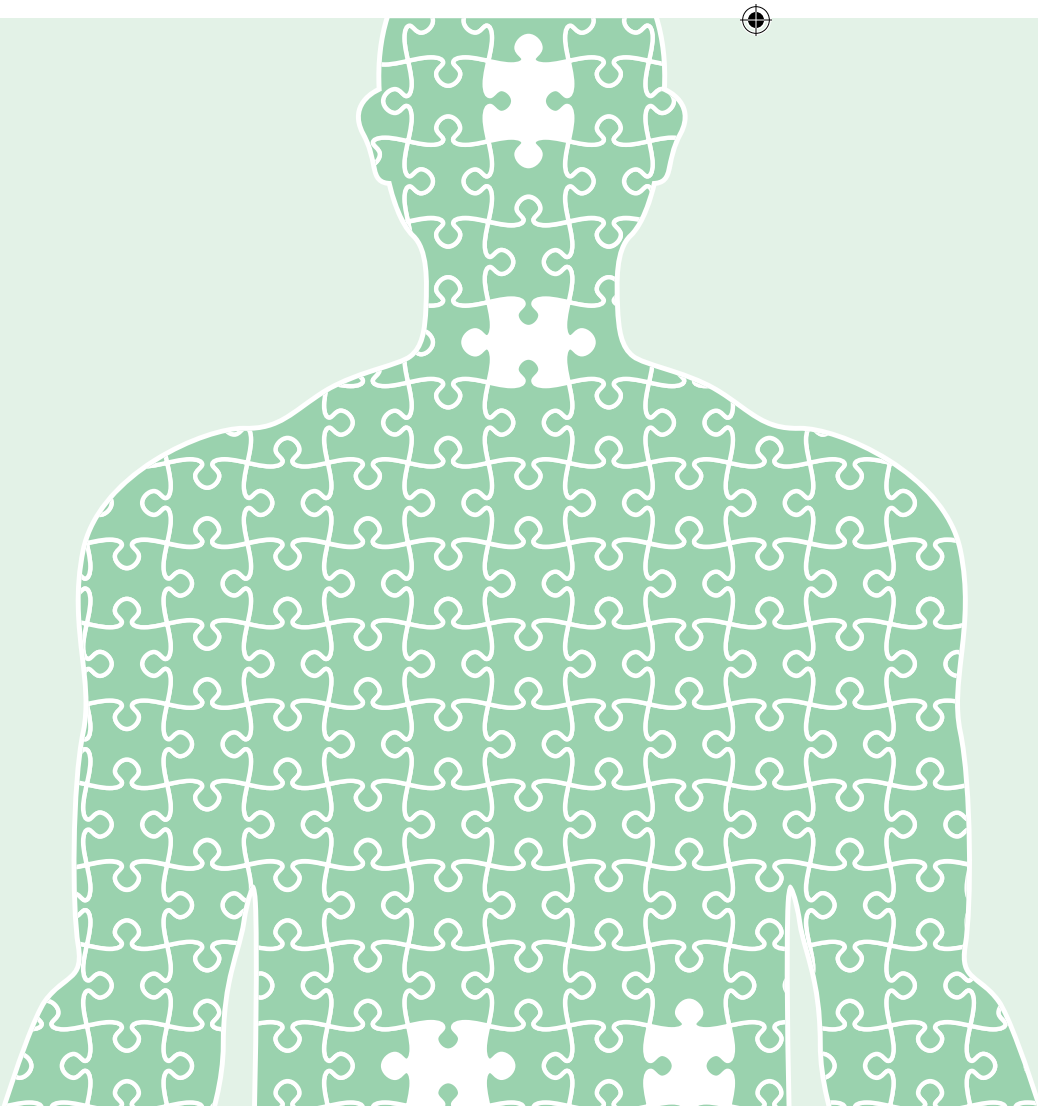
1. **New-Price J.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo- Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19(5):647-672.
2. **Arnaldi G.** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5593-5602.
3. **Aiba M.** Primary adrenocortical micronodular dysplasia: enzyme histochemical and ultrastructural studies of two cases review of the literature. *Hum Pathol* 1990; 21:503-511.
4. **Lacroix A.** Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001;22:75-110.
5. **Carney JA.** The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985; 64:270-283.
6. **Findling JW.** Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23:511-537.
7. **New-Price.** Optimal response criteria for human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1640-1645.
8. **Malerbi DA.** The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 38:463-472.
9. **Miller JW.** The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1993; 14 (4):443-458.
10. **Ilias I.** Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion: Twenty years' experience at the National Institute of Health 2005; 90(8): 4955-4962.
11. **Tirabassi G.** Use of the Desmopressin Test in the Differential Diagnosis of Pseudo-Cushing State from Cushing's Disease *Eur J Endocrinol* 2010 163: 9-13.
12. **Nieman L** The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *JCEM* 2008 93: 1526-1540; doi:10.1210/jc.2008-
13. **M Boscaro** Treatment of Pituitary-Dependent Cushing's Disease with the Multireceptor Ligand Somatostatin Analog Pasireotida (SOM230): A Multicenter, Phase II Trial *JCEM* 2009 94: 115-122; doi:10.1210/jc.2008-1008
14. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;23(5):607-23. doi: 10.1016/j.beem.2009.06.001. **Cushing's disease.** Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J.
15. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Feb;23(2):R131-42. doi: 10.1530/ERC-15-0541. Bilateral adrenalectomy in the 21st century: when to use it for hypercortisolism?

ANOTAÇÕES

Programa

ANOTAÇÕES





Realização

