

I-Testes Dinâmicos em Endocrinologia

II- Conduta nas Urgências em Endocrinologia

III- Indicação de Imagens em Endocrinologia

Organização: Profa. Dra. Berenice B. de Mendonça

2017

Índice	
I-Índice.....	1
1) Avaliação da Função Hipofisária.....	5
1.a) Teste do GnRH	5
1.b) Teste do TRH.....	5
1.c) Teste de tolerância a insulina (ITT)	7
1.d) Teste combinado.....	7
1.e) Variante do Teste Combinado.....	8
2) Testes Para Avaliar Capacidade de Secreção de Cortisol pelas Suprarrenais.....	8
2.a) Hipoglicemia : Padrão ouro	8
2.b) Teste com ACTH exógeno (Cortrosina) dose 250 ug iv.....	8
2.c) Teste com ACTH exógeno (Cortrosina) dose 1 µg iv.....	8
3) Testes de Liberação do GH	9
3.a) Teste da Clonidina	9
3.b) ITT.....	10
3.c) Teste do Glucagon	10
3.d) Teste de geração de IGF1 e IGFBP3 após GH.....	10
3.e) Testes dinâmicos para avaliar secreção de GH no adulto	11
4) Diagnóstico da Acromegalia	12
4.a) Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) 75g.....	12
5) Testes para avaliação da Secreção de ACTH ou Cortisol.....	15
5.a) Dosagem de cortisol sérico à meia-noite:	15
5.b) Dosagem do cortisol salivar à meia-noite:	15
5.c) Dosagem do cortisol urinário livre	15
5.d) Teste de supressão do cortisol com dexametasona (DEXA) 1 mg via oral.....	15
5.e) Teste de supressão com DEXA - dose baixa - 2 mg/2 dias	16
5.f) Teste de supressão com DEXA - dose alta - 8 mg (2 dias ou overnight).....	17
5.g) Teste de supressão com DEXA 8mg overnight.....	17
5.h) Testes de segunda linha para o diagnóstico diferencial da Síndrome de Cushing	18
5.h.I. Teste do DDAVP	18
5.i.II. Teste do CRH humano	18
5.i) Testes para investigação etiológica da síndrome de cushing ACTH-dependente	18
5.i.I) Teste do CRH (corticotrophin releasing-hormone)	18

5.i.II) Teste do DDAVP	19
5.i.III) Teste do CRH+DDAVP	20
5.i.IV) Cateterismo de seio petroso inferior sob estímulo com DDAVP ou CRH Error! Bookmark not defined.	21
6) Teste da Cortrosina para avaliação de defeitos de síntese de esteróides	22
7) Avaliação laboratorial do eixo gonadotrófico	Error! Bookmark not defined.24
7.a) Teste do GnRH:	Error! Bookmark not defined.24
7.b) Teste de estímulo com aGnRH depot 3,75 mg IM Error! Bookmark not defined.	25
7.c) Teste de depressão com análogo do GnRH	25
7.d) Teste de estímulo com hCG no sexo masculino	26
7.e) Teste de estímulo com hCG no sexo feminino.....	26
8) Testes de estímulo para avaliar secreção da calcitonina	27
8.a) Teste com Pentagastrina:	27
8.b) Teste de Infusão de Cálcio:	27
8.c) Teste combinado de Cálcio + Pentagastrina:.....	27
9) Teste de estímulo de PTH com infusão de bicarbonato	27
10) Prova de Deprivação Hídrica e Teste com Desmopressina	28
11) Protocolo de Investigação e Tratamento do Hiperaldosteronismo Error! Bookmark not defined.	31
12) Testes para diagnóstico de Diabetes mellitus	36
12.a) Teste de tolerância à glicose oral (GTTO)	Error! Bookmark not defined.37
12.b) Outras determinações.....	Error! Bookmark not defined.37
12.c) Teste de tolerância à refeição mista com 500 calorias (60% carboidratos, 20% proteínas e 20% gorduras).....	Error! Bookmark not defined.38
12.d) Diagnóstico de Diabetes mellitus gestacional ...	Error! Bookmark not defined.38
12.e) Diagnóstico precoce do Diabetes mellitus.....	41
13) Teste com TSH Recombinante	Error! Bookmark not defined.42
Orientações para coleta de amostras.....	44
II- Conduta nas Urgências em Endocrinologia	Error! Bookmark not defined.51
1) Cirurgias hipofisárias	Error! Bookmark not defined.52
2) Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH).....	Error! Bookmark not defined.55
3) Complicações Agudas do Diabetes mellitus	Error! Bookmark not defined.57
4) Hipoglicemias.....	Error! Bookmark not defined.62

5) Hiperglicemia Hospitalar	Error! Bookmark not defined.	63
6) Crise Tireotóxica	Error! Bookmark not defined.	71
7) Coma Mixedematoso	Error! Bookmark not defined.	74
8) Insuficiência Suprarrenal	Error! Bookmark not defined.	75
9) Crise Adrenérgica no Feocromocitoma.....	Error! Bookmark not defined.	76
10) Hipercalcemia	Error! Bookmark not defined.	77
11) Hipocalcemia	Error! Bookmark not defined.	78
12) Hipomagnesemia	Error! Bookmark not defined.	81
13) Hipopotassemia Por hiperaldosteronismo	Error! Bookmark not defined.	81
III- Indicação de Imagens em Endocrinologia		83
Hipófise		84
Neuroendócrinologia pediátrica.....		85
Neoplasias Endócrinas Múltiplas		86
Tumores do Pâncreas.....		86
Imagem de Tórax		87
Imagens da Tireóide		91
Imagens da Pelve		96
Glândulas Suprarrenais		90
Diabetes Melito		101
Doenças Ósteo Metabólicas		103
Doença de von Hippel-Lindau		105

I-Testes Dinâmicos em Endocrinologia

Em algumas situações clínicas tornam-se necessários exames dinâmicos para melhor avaliar o funcionamento de uma glândula ou órgão. Determinações isoladas de parâmetros bioquímicos ou dosagens hormonais mostram-se insuficientes para estabelecer um diagnóstico em um grande número de doenças, principalmente aquelas relacionadas ao sistema endócrino. Uma vez que os hormônios agem e interagem entre si de forma retroativa (*feedback* positivo ou negativo), o emprego de testes dinâmicos representa um recurso diagnóstico de grande valia na investigação endocrinológica. Estes testes, também conhecidos como provas funcionais, consistem em avaliações hormonais seriadas, em resposta a algum agente provocativo, seja hormonal, medicamentoso, alimentar ou físico.

1) Avaliação da Função Hipofisária

1.a) Teste do GnRH

Indicação: avaliação dos distúrbios puberais e na avaliação da reserva hipofisária de LH e FSH.

Efeitos colaterais: não há.

Modo de execução: cateterizar veia com *scalp* 19 a 21, mantê-la com solução fisiológica e aplicar 100 µg GnRH em *bolus* após colher o tempo 0'.

Tempos	0'	15'	30'	45'	60'
Dosagens	LH e FSH Estradiol ♀ Testosterona ♂	LH* e FSH	LH* e FSH	LH e FSH*	LH e FSH*

(*) *Pico de resposta*

Interpretação: A resposta depende do sexo e da fase do ciclo menstrual. O FSH em geral responde de forma mais lenta.

1.b) Teste do TRH

Indicação: avaliação da reserva hipofisária de TSH e PRL e no diagnóstico do hipotireoidismo hipotalâmico.

Efeitos colaterais: náuseas, discreta cólica abdominal logo após a injeção em alguns casos.

Modo de execução: cateterizar veia com *scalp* 19 a 21, mantê-la com solução fisiológica e aplicar 200 µg TRH.

Teste do TRH

Tempos	0'	15'	30'	45'	60'	90'
Dosagens	TSH e PRL T3, T4, T4 livre	TSH* e PRL*	TSH* e PRL*	TSH e PRL	TSH** e PRL	TSH** e PRL

(*) Pico de resposta

(**) Pico de resposta no caso de hipotireoidismo hipotalâmico

Interpretação: Em indivíduos normais provoca um rápido aumento no nível sérico de TSH acima de 3-5 vezes (dentro de 30 minutos) e estende-se por volta de 2 a 3 horas. Em pacientes com hipotireoidismo primário há uma resposta exagerada. Em pacientes com hipotireoidismo hipofisário a elevação do TSH após o estímulo está reduzida ou ausente.

1.c) Teste de tolerância a insulina (ITT)

Indicação: avaliação da secreção de GH, cortisol e prolactina estimulada por hipoglicemia.

Contra-indicações: não realizar o teste se o paciente não tiver acesso venoso adequado ou se tiver antecedente de crises convulsivas, doença coronariana ou peso < 20Kg

Cuidados: deve ser realizado **sempre** na presença do médico.

Efeitos colaterais: Hipoglicemia, **coma e crise convulsiva**.

Modo de execução: cateterizar veia com scalp 19 a 21 e mantê-la com solução fisiológica. Aplicar 0,1U de insulina simples por kg/peso (em **acromegalia e Cushing** usar **0,2 U/kg/peso**; em **crianças abaixo de < 30 kg ou com suspeita de hipopituitarismo** utilizar **0,05 U/kg** de insulina simples).

Preparação da medicação: para evitar perda da insulina injetada, aspirar o mínimo de 10 U e completar até 100 U com água destilada (i.e., adicionar 90 U de AD); homogeneizar a solução agitando o líquido dentro da seringa várias vezes deixando a bolha de ar migrar até a ponta da seringa (use o dedo indicador para dar piparotes na seringa e movimentar bem a bolha de ar) para evitar que a dose de insulina fique concentrada no início da seringa;

Exemplo de como calcular a dose:

10 U de insulina simples -----100 U de solução

4 U de insulina ----- x

$x = 4 \times 100/10 = 40$ U de solução a ser aplicada

Desprezar restante da diluição e deixar a seringa identificada preparada com a dose correta de insulina a ser injetada.

CUIDADOS: deixar sempre glicose a 25 ou 50% preparada **antes** da aplicação da insulina, para o caso de hipoglicemia grave, assim como xarope com o equivalente a 15 g de CHO simples, para a correção da hipoglicemia se paciente consciente e bem acordado. O médico deverá permanecer ao lado do paciente durante todo o teste, não deixar paciente adormecer. Se o paciente for criança a mãe deve permanecer ao lado dela. Se

houver **hipoglicemia grave**, aplicar **glicose IV** e oferecer CHO rápida absorção por via oral se consciente, e continuar a coletar o sangue para a dosagem dos hormônios. No caso de hipoglicemia grave e perda do acesso venoso, aplicar **Glucagon IM** (1 amp para adultos, ½ ampola crianças < 20 kg) Anotar no livro da sala de testes e no pedido de exame as intercorrências.

Tempos	0'	15'	30'	45'	60'	90'
Dosagens	GH	GH	GH	GH	GH	GH
	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol
	PRL	PRL	PRL	PRL	PRL	PRL

Interpretação: Em indivíduos normais, a hipoglicemia sintomática (glicemia < 40 mg/dL) estimula a secreção de GH e de cortisol (pico de GH > 5,1 ng/mL e pico de cortisol > 18-20 µg/dL).

1.d) Teste combinado

Indicação: avaliação global da função hipofisária.

Contra-indicações: não realizar o teste se o paciente não tiver acesso venoso adequado, tiver antecedente de crises convulsivas, doença coronariana ou pesar menos do que 20Kg

Efeitos colaterais: Este teste deve ser realizado sempre na presença do médico pelo **risco de coma e crises convulsivas**.

Modo de execução: aplicar insulina já preparada (vide ITT) com 100 µg GnRH diluído em seu diluente próprio e aspirar na mesma seringa 200 µg de TRH que já está em solução.

CUIDADOS: deixar sempre glicose a 25 ou 50% preparada antes da aplicação da insulina, para o caso de hipoglicemia severa. O médico deverá permanecer ao lado do paciente durante todo o teste, não deixar paciente adormecer. Se o paciente for criança a mãe deve permanecer ao lado dela. Se houver **hipoglicemia grave**, aplicar **glicose IV** e oferecer CHO rápida absorção por via oral se consciente, e continuar a coletar o sangue para a dosagem dos hormônios. No caso de hipoglicemia grave e perda do acesso venoso, aplicar **Glucagon IM** (1 amp para adultos, ½ ampola crianças < 20 kg) Anotar no livro da sala de testes e no pedido de exame as intercorrências.

Tempos	-30'	0'	15'	30'	45'	60'	90'
Dosagens	Glicemia	Glicemia	Glicemia*	Glicemia*	Glicemia	Glicemia	Glicemia
	TSH	TSH	TSH*	TSH*	TSH	TSH**	TSH**
	PRL	PRL	PRL*	PRL*	PRL	PRL	PRL
	LH	LH	LH	LH*	LH*	LH	LH
	FSH	FSH	FSH	FSH	FSH*	FSH*	FSH
	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol*	Cortisol*	Cortisol*
	GH	GH	GH	GH	GH*	GH*	GH*

*Pico ou nadir de resposta; **Pico de resposta no caso de hipotireoidismo hipotalâmico

Colher no tempo 0' dosagem basal de T4L, IGF1, IGFBP3, T/E2, DHEAS

1.e) Variante do Teste Combinado

Indicação: em casos nos quais há contraindicação de hipoglicemia realizamos a variante teste combinado.

Efeitos colaterais: sonolência.

Modo de execução: dar GnRH 100 µg + TRH 200 µg + ACTH sintético 250 µg + 0,1 mg/m² de clonidina no tempo 0. A clonidina em adultos não libera GH como nas crianças e, portanto, não é adequada para diagnóstico de deficiência de GH nesta idade.

Tempos	-15'	0'	15'	30'	45'	60'	90'	120'
Dosagens	TSH	TSH	TSH*	TSH*	TSH	TSH**	TSH**	TSH
	PRL	PRL	PRL*	PRL*	PRL	PRL	PRL	PRL
	LH	LH	LH	LH*	LH*	LH	LH	LH
	FSH	FSH	FSH	FSH	FSH*	FSH*	FSH	FSH
	Cortisol	Cortisol GH				Cortisol GH	GH	GH

(*) Pico de resposta

Colher no tempo 0' dosagem basal de T4L, IGF1, IGFBP3, T/E2, DHEAS

2) Testes Para Avaliar Capacidade de Secreção de Cortisol pelas Suprarrenais

2.a) Hipoglicemia : Padrão ouro

Resposta normal: Cortisol >18-20 µg /dl aos 45, 60 ou 90 min

2.b) Teste com ACTH exógeno (Cortrosina) dose 250 ug iv

Resposta normal: Cortisol >18-20 µg/dL aos 30 ou 60 min

2.c) Teste com ACTH exógeno (Cortrosina) dose 1 µg iv

Resposta normal: Cortisol >18 µg/dL aos 30 min

Preparo da cortrosina:

- A ampola tem 250 µg de ACTH sintético (Cortrosina simples).
- Diluir 1 ampola em 250 mL de soro fisiológico e aplicar 1 mL EV.
- Evitar uso de scalp, aplicar diretamente com agulha ou gelco para evitar perda da medicação que adere ao plástico do scalp. O restante da solução deverá ser desprezado.

Importante: Este teste não tem valor na insuficiência hipofisária de instalação recente como, por exemplo, no pós-operatório imediato de hipofisectomia, aguardar pelo menos 4 semanas após início da doença para fazer o teste.

Debate: cortosina 1 µg × 250 µg no diagnóstico da insuficiência suprarrenal secundária:

-Argumento pró-1 µg: 250 µg de cortosina é estímulo muito superior a produção de ACTH endógeno em resposta ao estresse máximo

-Argumento pró-250 µg: o uso de 1 µg exige manipulação e problemas no preparo da dose e aplicação pode levar a resultados falsamente baixos

Comparação entre as duas doses de ACTH sintético para diagnóstico de insuficiência suprarrenal secundária: Estudo de metanálise mostrou que com especificidade = 95 %, a sensibilidade foi similar com ambas as doses (57% com 250 ug e 61,4% com 1 ug) (Dorin, 2003)

Já em metanálise de 2008, a acurácia com a dose de 1 ug (94%) foi melhor do que com a dose de 250 ug (85%). Neste trabalho, uma resposta do cortisol < 16 µg/dL teve alto valor preditivo positivo para o diagnóstico de insuficiência suprarrenal, independente da dose utilizada.

A exclusão do diagnóstico se obteve com resposta do cortisol > 22 µg/dL com a dose de 1 ug e cortisol > 30 µg/dL com a dose de 250 ug (Kazlauskaite, 2008).

3) Testes de Liberação do GH

Estão indicados em crianças com baixa estatura (score Z altura < - 2) após dosagem basal de IGF-1 e IGFBP3 e na avaliação da reserva hipofisária de GH.

3.a) Teste da Clonidina (nome comercial Atensina[®], comp. de 100, 150 e 200 µg).

Indicação: este teste deve ser o primeiro teste dinâmico a ser realizado para avaliação da secreção de GH em crianças pela sua alta sensibilidade e poucos efeitos colaterais. Este teste é tão potente quanto o teste do ITT. Se a resposta for alterada realizamos o teste combinado. O teste da clonidina não avalia a secreção de cortisol.

Efeitos colaterais: sonolência e hipotensão postural. Não temos observado hipotensão nesta dose. Medir a PA antes e no fim do teste antes de retirar o soro fisiológico. Se for observada hipotensão infundir mais soro fisiológico.

Modo de execução: administrar 0,1 mg/m² de superfície corporal VO

Preparo:

– Dissolver o comprimido em água (+ 2 mL) e agitar bem para ficar em suspensão (o comprimido não dissolve muito bem).

– Colher o tempo 0', dar a medicação ao paciente e verificar se ingeriu toda a medicação sem deixar restos do comprimido no copo. Acrescentar 2 ml de água para aproveitar a medicação totalmente.

Tempos	0'	60'	90'	120'
Dosagens	GH	GH	GH	GH

Resposta normal: GH > 3,2 ng/mL (percentil 5), > 5 ng/mL (percentil 10), respectivamente, em qualquer dos testes, quando dosado por método imunofluorométrico.

3.b) ITT (descrito anteriormente)

3.c) Teste do Glucagon

O glucagon estimula a secreção de GH através da hipoglicemia rebote, que se segue ao estado de hiperglicemia inicial.

Indicação: a sensibilidade do teste é em torno de 60% e pode ser realizado em situações de contra-indicação ao ITT.

Efeitos colaterais: indisposição, náuseas e vômitos e dor. Pode determinar hipoglicemia.

Modo de execução: Aplicar glucagon 1 mg EV em *bolus*.

Tempos	0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'
Dosagens	GH	GH	GH	GH	GH	GH	GH
	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol	Cortisol
	Glicemia	Glicemia	Glicemia	Glicemia	Glicemia	Glicemia	Glicemia

Valor normal: Pico GH > 3,2 µg/L

3.d) Teste de geração de IGF1 e IGFBP3 após GH (revisão Dr Alexander Jorge)

Indicação: diagnóstico de insensibilidade ao GH

Modo de execução: administrar 4 dias consecutivos de GH recombinante humano (hGH) na dose de 0,1 U/kg à noite

- Coleta de sangue basal e na manhã do 5º dia para dosagem de GH, IGF1 e IGFBP3.

Interpretação: no teste de geração elevação < 15 ng/mL de IGF-1 e/ou < 0,4 mg/L de IGFBP3 em relação a valores basais é diagnóstico de insensibilidade ao GH.

Blum *et al.* em 1994 avaliaram os dados clínicos e laboratoriais de 38 pacientes com insensibilidade ao GH e criaram um escore que é utilizado até os dias de hoje para o diagnóstico de insensibilidade ao GH (Blum, 1994).

Os critérios incluem:

1- Baixa estatura grave abaixo de – 3 DP

2- Valores sempre elevados de GH basais

3 e 4- Níveis basais de IGF-1 e/ou IGFB-3 muito baixos para a idade cronológica

5 e 6- elevação < 15 ng/mL de IGF-1 e/ou < 0,4 mg/L de IGFBP-3 no teste de geração

7- Níveis baixos de GHBP

A obtenção de 5 ou mais pontos estabelece o diagnóstico da insensibilidade completa ao hormônio de crescimento, mas outros dados como história familiar, apresentação clínica e estudos moleculares, não incluídos nestes critérios, podem ser usados em casos duvidosos para confirmar ou afastar o diagnóstico. Em nossa experiência, o teste de geração não se mostrou reprodutível e, caso seja negativo, deve ser repetido para confirmação do resultado.

3.e) Testes dinâmicos para avaliar secreção de GH no adulto

A secreção de GH cai progressivamente com a idade, o que está associado com um progressivo aumento de adiposidade, a qual por si só reduz a secreção de GH. Assim, a suspeita clínica de DGH deve ser confirmada por um diagnóstico bioquímico acurado para garantir que pacientes com DGH sejam diagnosticados e tratados de forma adequada.

Indicações: indivíduos portadores de doença, trauma e/ou cirurgia na região hipotálamo-hipofisária e/ou submetidos à radioterapia craniana, pacientes com DGH isolado na infância, com ausência de alteração genética sem alteração anatômica da região hipotálamica hipofisária na RM. Devido à possibilidade de recuperação da função somatotrófica a longo prazo, recomenda-se avaliação do eixo GH/IGF-1 pelo menos 12 meses após trauma craniano.

O **teste de tolerância à insulina (ITT)** continua a ser o padrão-ouro para estabelecer o diagnóstico de DGH em pacientes adultos, com vantagem adicional de avaliação simultânea do eixo corticotrófico (está contra-indicado em pacientes idosos e/ou portadores de cardiopatias e disritmias cerebrais). O teste de estímulo GHRH + arginina (ARG) tem sido considerado a alternativa de escolha.

3.f) Teste GHRH + arginina

Em pacientes com suspeita de lesão hipotálamica, a realização do teste GHRH-arginina pode estimular a hipófise, determinando resposta falsamente negativa para DGH. Adicionalmente, na interpretação do teste de estímulo GHRH + ARG em adultos, os valores de corte normativos do pico de resposta de GH nos testes de estímulo dependem do índice de massa corporal (IMC). Os pacientes com sobrepeso ou com obesidade podem apresentar resultados falso-positivos para DGH e pacientes magros resultados falso-negativos.

Efeitos colaterais: náuseas e vômitos.

Modo de execução: aplicar GHRH: 1-10 µg/kg + Arginina 0,5 g/kg de peso (máximo de 30g) através de infusão EV em 30'.

Tempos	0'	30'	45'	60'	90'
Dosagens	GH	GH	GH	GH	GH

Valor normal: Pico GH > 4,1 µg/L ou, considerando o IMC:

IMC	Diagnóstico de DGH
< 25 kg/m ²	Pico GH > 11 µg/L
25 – 30 kg/m ²	Pico GH > 8 µg/L
> 30 kg/m ²	Pico GH > 4 µg/L

4) Diagnóstico da Acromegalia

Atualização: Dra Raquel S.Jallad e Prof. Marcello D. Bronstein

4.a) Teste de Tolerância à Glicose Oral (TTGO) 75g

Indicação:

Avaliação de pacientes com suspeita de gigantismo ou acromegalia e monitoramento do sucesso do tratamento em casos confirmados.

Normalmente o GH é liberado em pulsos, com os níveis séricos variando amplamente. Assim, amostra única aleatória de GH pode confundir o diagnóstico, já que indivíduos sem a doença podem apresentar níveis de GH compatíveis com gigantismo/acromegalia, principalmente quando pouco elevados.

Em indivíduos normais, a hiperglicemia reduz os níveis de GH para valores indetectáveis. Em pacientes com gigantismo ou acromegalia, essa redução é parcial ou não ocorre devido à hipersecreção autônoma do GH.

Na avaliação após tratamento cirúrgico da doença, o teste deve ser realizado, preferencialmente, após 3 meses do procedimento cirúrgico. Geralmente, o teste de supressão não é indicado na monitorização do tratamento medicamentoso com análogo da somatostatina (que altera as respostas normais de glicose) ou pegvisomant (o que torna os níveis de GH não interpretáveis).

Contra-indicação: Em alguns serviços, o teste é contraindicado quando a glicemia capilar medida antes da sobrecarga de glicose ultrapassa 180 mg/dL. O teste não recomendado em pacientes com doenças agudas intercorrentes (infecções e diarreia etc.).

Efeitos colaterais: ocasionalmente, a sobrecarga de glicose pode provocar náuseas e vômitos e cólica abdominal, sendo estes transitórios.

Procedimento:

- Preparo do paciente:

A Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu os critérios para a realização do TOTG visando minimizar a variabilidade intra- e interindividual:

- A alimentação nos três dias que antecedem o exame deve conter, no mínimo, 150 g de carboidratos por dia.
- Manter a atividade física habitual nos dias que precedem o exame.

- No dia do exame, observar jejum de 8 horas, sendo permitida a ingestão de água, mas não de café.

- Não fumar ou caminhar durante o período do exame.

- Anotar medicações em uso e intercorrências capazes de alterar a glicemia.

- Após conclusão do teste, o paciente poderá se alimentar e fazer uso de medicação se aplicável.

- Coleta de material

Estabelecer um bom acesso venoso e mantê-lo pérvio durante todo o procedimento.

- Aguardar 30 minutos com o paciente em repouso antes de prosseguir como teste, de modo a minimizar o estresse da punção venosa sobre os níveis de GH.

- Administrar uma sobrecarga oral de 75 g de glicose anidra (ou 82,5 g de glicose monoidratada) dissolvidos em 250 mL a 300 mL de água, ingeridos em, no máximo, 5 minutos. Em crianças, a dose é de 1,75 g/kg de peso, até um máximo de 75 g. Suspender o teste se alguma glicose for perdida pelo vômito.

- Colher amostras de sangue em tubo com fluoreto para medida da glicemia plasmática e em tubo seco para dosagem do GH sérico, IGF-1 e insulina

- Os tempos de coleta são: jejum (0) e 30,60,90 e 120 minutos após a ingestão de glicose

- Amostras coletadas: GH, glicemia e insulina no jejum e nos tempos 30,60,90 e 120 minutos. Coleta de IGF-1 no jejum(0)

Tempos Coletas	0'	30'	60'	90'	120'
GH (ng/mL)	X	X	X	X	X
Glicose (mg/dL)	X	X	X	X	X
Insulina (μ U/mL)*	X	X	X	X	X
IGF-1(ng/mL)	X				

* A dosagem de insulina é opcional

Interpretação:

No indivíduos normais o IGF-1 sérico se encontra dentro dos limites normais para a faixa etária e o GH deve suprimir a $<0,4$ ng /mL (embora para a maioria da população normal a resposta esteja provavelmente bem abaixo deste nível - alguns estudos sugerem $<0,2$ ng /mL).

Na acromegalia não há supressão do GH, e, alguns casos, pode haver um aumento paradoxal da GH em resposta à sobrecarga de glicose.

O diagnóstico de acromegalia é confirmado se houver ausência de supressão dos níveis de GH para <1 µg/L, em qualquer tempo, associada com níveis séricos elevados de IGF-1, pareados para idade. Na monitorização do tratamento da acromegalia, os critérios usados como controle da doença são: GH randômico < 1 µg/L ou supressão do GH para $< 0,4$ µg/L no TTGO, associados com IGF-1 normal, pareado para idade. Casos discordantes (presença de supressão de GH associada com IGF-I elevado e ausência de supressão associada com IGF-I normal) devem ser avaliados individualmente na busca de fatores interferentes.

Com ensaios recentes, mais sensíveis, supressão do GH para valores menores que 0,4 ng/dL associado com IGF-1 normal, pareado para idade, exclui o diagnóstico de acromegalia/ gigantismo e pode ser usado como critério de controle da doença após tratamento cirúrgico.

O hormônio do crescimento pode estar elevado nas seguintes condições: estresse, diabetes melito, doença hepática ou renal ou anorexia nervosa, gravidez, uso de medicações contendo estrogênio e adolescência. Nestas situações, os pacientes podem não apresentar supressão do GH com glicose, apesar de não terem gigantismo ou acromegalia.

Sugestão de leitura complementar:

1. Katznelson L, Laws ER Jr, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, Wass JA; Endocrine Society. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014 ;99(11):3933-51.
2. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A consensus on criteria for cure of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(7):3141-8.

5) Testes para avaliação da Secreção de ACTH ou Cortisol

Atualizado por Dra Maria Candida B Villares Fragoso

Testes de rastreamento para diagnóstico de síndrome de Cushing.

5.a) Dosagem de cortisol sérico à meia-noite: a dosagem do cortisol à meia-noite é especialmente interessante na diferenciação entre síndrome de Cushing e estados de pseudo-Cushing (alcoolismo, depressão, obesidade). Foi constatado que raramente pacientes com pseudo-Cushing apresentam cortisol sérico à meia-noite maior que 7,5 µg/dL quando acordado, ou maior que 1,8 µg/dL quando dormindo.

Cuidados: é necessário aguardar 72h da internação para esta dosagem, devido ao estresse da internação.

5.b) Dosagem do cortisol salivar à meia-noite: é um bom teste para diagnóstico de síndrome de Cushing principalmente quando suspeitamos de ciclicidade da produção hormonal.

Recomendações para coleta:

- Não estar em uso de corticoesteróides;
- Não consumir bebida alcoólica 24 h antes da coleta;
- Não comer 60 min antes da coleta;
- Evitar alimentos ácidos e doces 4 h e não escovar os dentes 2 h antes da coleta;
- Lavar a boca com água 10 min antes da coleta;
- Colocar o rolo de algodão na boca movendo-o até que esteja totalmente molhado (2-3 min);
- Colocar o rolo de algodão no tubo plástico interno e vedá-lo com a tampa plástica e encaminhar ao laboratório.

5.c) Dosagem do cortisol urinário livre por cromatografia líquida / espectrometria de massas : Orientar o paciente a desprezar a primeira urina da manhã e coletar todas as outras inclusive a primeira da manhã do dia seguinte e encaminhar ao laboratório (2º andar, bloco 7). O frasco é fornecido ao paciente no 2º andar, bloco 8. Apesar de não interferir no ensaio evitar coletar a urina durante o período menstrual. O paciente necessita coletar pelo menos 3 amostras de urina de 24 hs de (valor referencia: Feminino: 3,0 a 43,0 µg/24 Hs; Masculino: 4,2 a 60,0 µg/24 Horas)

5.d) Teste de supressão do cortisol com 1mg de dexametasona via oral

O teste baseia-se na fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e o “feedback” negativo que a administração exógena de glicocorticoide exerce inibindo a secreção de CRH e ACTH, com consequente redução da produção de cortisol pelas suprarrenais. Na síndrome de Cushing, entretanto, existe uma produção autônoma de cortisol que não é inibida por este mecanismo de *feedback* negativo. Além da síndrome de Cushing, existem algumas situações que também podem apresentar respostas anormais: depressão, alcoolismo, estresse crônico, doença aguda, uremia, elevação de estrógeno e gravidez.

Modo de execução: Administra-se 2 cp de 0,5 mg (1 mg) de dexametasona por via oral entre 23 e 24 horas. Na manhã seguinte, às 8 h, deverá ser realizada a coleta de sangue para dosagem do cortisol sérico. **Destacar no pedido do exame a necessidade de coletar o sangue exatamente às 8h00.**

Interpretação: Considera-se supressão do cortisol após 1 mg de DEXA *overnight* valores inferiores a 1,8 µg/dL com sensibilidade de 98-100%, porém com especificidade em torno de 50%.

Concentrações superiores a 1,8 µg/dL se faz necessário prosseguir na investigação diagnóstica da síndrome de Cushing.

Atenção: o uso crônico de barbitúricos aumenta a metabolização da DEXA e pode resultar em supressão negativa do cortisol.

Mulheres em uso de anticoncepcional oral podem superestimar o valor do cortisol devido ao aumento das proteínas ligadas ao cortisol.

Obs: Os exames de primeira linha para o diagnóstico da síndrome de Cushing são: teste de supressão do cortisol (F) com 1,0 mg de DEXA *overnight*, F salivar as 24 hs (2-3 medidas) e F urinário de 24 hs (2-3 medidas). Estes testes apresentam especificidade e sensibilidade semelhantes. O diagnóstico deve ser considerado quando pelo menos dois testes estiverem inequivocamente alterados.

5.e) Teste de supressão com dexametasona - dose baixa - 2 mg/2 dias

Indicação: diagnóstico de síndrome de Cushing.

Contra-indicações: hipersensibilidade a corticóides, diabetes mellitus descompensado, úlcera péptica, estrongiloidíases

Efeitos colaterais: epigastralgia, raramente.

Modo de execução

- preparo do paciente: jejum de oito horas
- coleta de amostra basal para dosagem de cortisol às 8 horas da manhã
- administração de 0,5 mg de Dexametasona de 6/6 horas a partir das 12 horas do 1º dia do teste até 6 horas do 3º dia
- coleta de amostra às 8 horas do 3º dia (aproximadamente 6 horas após a última dose de dexametasona)

Interferentes: fenitoína, barbitúricos e outros indutores de enzimas microssomais hepáticas que acelerem o metabolismo da dexametasona, lipemia.

Interpretação: **Resposta normal** = supressão do cortisol para valores < 1,8 µg/dL.

Comentários: a dexametasona é um glicocorticóide capaz de suprimir a liberação hipofisária de ACTH e, conseqüentemente, a secreção de cortisol. Na síndrome de Cushing, entretanto, existe uma produção autônoma de cortisol que não é inibida por este mecanismo de *feedback* negativo. Além da síndrome de Cushing, existem algumas situações que também podem apresentar respostas anormais: depressão, alcoolismo, estresse crônico, doença aguda, uremia, elevação de estrógeno e gravidez.

5.f) Teste de supressão com dexametasona - dose alta - 8 mg (2 dias ou overnight)

Indicação: diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e síndrome de ACTH ectópico.

Contra-indicações: hipersensibilidade a corticóides, diabetes mellitus descompensado, úlcera péptica, estrogiloidiase

Efeitos colaterais: epigastralgia, raramente.

Modo de execução

- preparo do paciente: jejum de oito horas
- coleta de amostra basal para dosagem de cortisol às 8 horas da manhã
- administração de 2 mg de Dexametasona de 6/6 horas a partir das 12 horas do 1º dia do teste até 6 horas do 3º dia
- coleta de amostra às 8 horas do 3º dia (aproximadamente duas horas após a última dose de dexametasona)

Interpretação:

- doença de Cushing: supressão do cortisol para valores inferiores a 50% do valor basal.
- síndrome de Cushing (doença adrenal ou ACTH ectópico): não há supressão.

Interferentes: fenitoína, barbitúricos e outros indutores de enzimas microsossomais hepáticas que acelerem o metabolismo da dexametasona, lipemia.

Comentários: este teste é baseado no fato de que adenomas hipofisários mantêm supressibilidade a doses suprafisiológicas de dexametasona, enquanto tumores adrenais e tumores ectópicos produtores de ACTH são totalmente autônomos e não supressíveis. Contudo, 15% dos tumores ectópicos produtores de ACTH, especialmente os carcinóides do pulmão, respondem à dexametasona, ou seja, são supressíveis.

5.g) Teste de supressão do cortisol com 8 mg de dexametasona overnight

Administrar VO 8 mg de dexametasona entre 23h00 e 00h00, e dosagem do cortisol serico no dia seguinte as 8 hs.

Em ambas as situações, o teste baseia-se no pressuposto de que os corticotropinomas, por derivarem de células hipofisárias produtoras de ACTH, possuem receptores de glicocorticóides e assim são susceptíveis à retroalimentação negativa por estes esteroides; a administração de dose alta de dexametasona deve, portanto, provocar redução da secreção de ACTH pelo tumor e, por conseguinte, redução da cortisolemia, o que não ocorreria em tumores extra-hipofisários, como os responsáveis pela síndrome de secreção ectópica de ACTH.

Interpretação: Classicamente, considera-se resposta sugestiva de doença de Cushing a redução do cortisol sérico superior a 50% dos níveis basais. Entretanto, muitos tumores carcinóides ocultos podem exibir supressão dos níveis de ACTH em resposta aos glicocorticóides, mimetizando doença de Cushing, o que limita sua utilização. De fato, estudo recente reavaliando sua eficácia diagnóstica demonstrou acurácia de apenas 71%, aquém da probabilidade pré-teste para a população feminina, o que impõe sérias dúvidas sobre a real utilidade do teste de supressão com dose alta de dexametasona na atualidade.

Alguns autores preconizam valores de queda do cortisol acima de 80% para aumentar a especificidade do teste.

5.h) Testes de segunda linha para o Diagnóstico diferencial da Síndrome de Cushing- ACTH dependente.

Síndrome de Cusing e estados de pseudo Cushing

Um dos maiores desafios no campo da endocrinologia é estabelecer o diagnóstico diferencial entre estas duas entidades clínicas. Embora muitos estudos tenham sido publicados sobre este assunto, nenhum consenso foi alcançado sobre qual teste é o mais acurado para ser utilizado neste diagnóstico diferencial.

5.h.i. Teste do DDAVP

Modo de execução: dose: 10 µg via IV. As ampolas de DDAVP têm 1 mL contendo 4 µg de DDAVP; aplicar 2 e ½ ampolas IV em bolo após as coletas basais.

[illegible]

Interpretação: De acordo com Arnaldi, G e col, no teste do DDAVP foram utilizados dois parâmetros: **F basal >12 ng/dL** (>331 nmol/l) e um **incremento absoluto do ACTH > 18 pg/mL** (>4 pmol/l), com sensibilidade de 96% (82-99) e especificidade de 100% (90-100).

Tirabassi, G et al Clinical Endocrinology (2011) 75, 666–67

5.h.II. Teste do CRH humano

De acordo com Tirabassi, G. et col., no teste do CRH humano foram utilizados dois parâmetros: **F sérico basal > 12 ng/dL** (>331 nmol/l) e um **pico de ACTH plasmático > 54 pg/mL** (> 12 pmol/L) com sensibilidade de 96% (82-99) e especificidade de 100% (90-100). Alternativamente, um **F sérico basal >21 ng/dL** (> 580 nmol/l) e um **pico de ACTH plasmático > 45 pg/mL**, com sensibilidade de 90% (73-97) e especificidade de 83% (65-94). *Tirabassi G At al .J Clin Endocrinol Metabol . 2010. 95 1115-22 891–898*

5.i) Testes para investigação etiológica da síndrome de cushing ACTH-dependente

Debono M, Newell-Price JD.2016 Cushing's Syndrome: Where and How to Find It Front Horm Res. 46:15-27. doi: 10.1159/000443861. Epub 2016 May 17.

5.i.i) Teste do CRH (corticotrophin releasing-hormone)

Indicação: O CRH é o principal hormônio hipotalâmico estimulador da liberação de ACTH pelo corticotrofo normal e tumoral. Assim, o teste do CRH foi criado com objetivo de identificar a Síndrome de Cushing ACTH-dependente de origem hipofisária (deveria responder ao teste) da síndrome de secreção ectópica (não deveria responder).

Modo de execução: CRHh 100 µg EV em bolus

[illegible]

Interpretação: com CRH ovino incremento de ACTH > 50% e F > 20%; com CRH humano, incremento de ACTH > 105% e F > 14% são sugestivos de doença de Cushing.

Os primeiros estudos com o teste, realizados na década de 1990 utilizando **CRH ovino**, demonstraram valores de corte de incrementos de FS e ACTH indicativos de doença de Cushing de 20% e 50% do basal, respectivamente. Trabalhos mais recentes, feitos com **CRH humano** (atualmente a forma mais disponível) mostram que aumento do FS acima de 14% do basal e aumento do ACTH acima de 105% são sugestivos de doença de Cushing, com sensibilidade entre 70 e 85% e especificidade de 100%. O CRH em nosso meio é de difícil acesso (necessita importação do produto) e de alto custo.

5.i.II) Teste do DDAVP (acetato de desmopressina 1-deamino-8-D-arginina vasopressina)

Substitui o teste do CRH no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente.

Indicação: Diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing ACTH-dependente. A Doença de Cushing responde ao teste em 90% dos casos; síndrome da secreção ectópica de ACTH podem responder ao teste em torno de 50-60%. Não está indicado para diagnóstico de hipercortisolismo, pois 30% dos indivíduos normais podem responder ao teste com DDAVP.

Contra-indicação: pacientes com hipocalcemia, foi observada tetania nesta situação.

Efeitos colaterais: Hiperemia conjuntival, sensação de calor.

Modo de execução: dose: 10 µg via IV. As ampolas de DDAVP têm 1 mL contendo 4 µg de DDAVP; aplicar 2 e ½ ampolas IV em bolo após as coletas basais.

Tempos	-30'	0'	15'	30'	45'	60'
Dosagens	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH	Cortisol ACTH

Interpretação: incremento de ACTH > 35% e incremento de cortisol > 20% em relação ao basal.

O DDAVP, ou desmopressina, é um análogo sintético da vasopressina e também um agonista dos receptores de vasopressina do subtipo V2, presentes em corticotropinomas, mas também nos corticotrofos normais.

O teste foi idealizado com objetivo de identificar os corticotropinomas pelo incremento do ACTH e/ou FS após estímulo, o que estaria ausente nos tumores ectópicos. A resposta clássica sugestiva de doença de Cushing (90% dos casos) é um incremento em relação ao basal de 20% para o FS e 35% para o ACTH, após administração IV de 10 mcg de DDAVP.

Entretanto, aproximadamente 30% das pessoas normais e 20 a 50% dos tumores ectópicos apresentam resposta do FS no teste do DDAVP, o que compromete expressivamente a acurácia diagnóstica. Estudo recente se propôs a reavaliar a acurácia diagnóstica do teste, com um número de pacientes superior ao utilizado nos primeiros estudos da década de 1990, e mostrou baixíssima acurácia diagnóstica (por volta de 50%), o que contraindica seu uso como ferramenta de auxílio ao diagnóstico diferencial entre doença de Cushing e síndrome do ACTH ectópico.

Obs: o teste realizado após administração de dexametasona (2 mg overnight) retira o efeito do estresse sobre os níveis de cortisol e ACTH, podendo auxiliar na interpretação da resposta ao DDAVP quando o paciente está sob estresse. No entanto, não recomendamos por apresentar o inconveniente de perdemos a avaliação basal das concentrações de ACTH e cortisol no dia do teste, que são importantes principalmente para afastar a síndrome de Cushing iatrogênica e hormoniogênese periódica verificada em alguns casos de síndrome de Cushing. Este teste associado à dexta overnight ainda está em fase de estudo.

5.i.III) Teste do CRH+DDAVP

Indicação: Na tentativa de aumentar a acurácia dos testes isolados, foi proposto um teste combinado com os dois secretagogos de ACTH.

Modo de execução: Utilizando 100 mcg de CRH humano e 10 mcg de DDAVP, Newell-Price et al. mostraram melhora da acurácia diagnóstica em relação aos testes de CRH e DDAVP isolados

Interpretação: valores de corte dos incrementos de FS e ACTH de 38% e 350%, respectivamente.

Obs: Porém, estes achados não foram confirmados posteriormente por outros autores, de forma que o teste combinado CRH+DDAVP não é rotina da maioria dos centros.

5.i.IV) Cateterismo de seios petrosos inferiores sob estímulo com DDAVP 10 µg IV ou com CRH uma ampola de 100 ug IV

Atualização: Maria Candida B Villares Fragoso

Indicação: o cateterismo dos seios petrosos *inferiores* com coleta simultânea de sangue para dosagem de ACTH está indicado nos casos de Cushing ACTH-dependente sem imagem hipofisária na RM ou com imagem menores de 6 mm. É um exame padrão-ouro para identificar a origem da produção de ACTH na síndrome de Cushing ACTH-dependente.

Preparo para o exame:

- a) O teste só tem valor se a doença estiver **em atividade**. Para confirmar a atividade da doença colher urina de 24 horas para dosagem de cortisol urinário ou coleta de cortisol sérico à meia-noite cinco dias antes do teste e verificar resultado antes do exame. Se o cortisol urinário estiver normal ou baixo e cortisol sérico < 5 µg/dL às 24 h, suspender o exame.
- b) Anteriormente ao teste, solicitar exames laboratoriais necessários para Radiologia Intervencionista: Ht/Hb, hemograma completo, ureia, creatinina, glicemia, coagulograma.
- c) Preencher requisição de procedimento disponível na Radiologia Intervencionista (APAC);
- d) Verificar, com antecedência, se há DDAVP na enfermaria da Endocrinologia e se está dentro do prazo de validade.

- e) Separar tubos de ACTH (12 tubos roxos ou 15 tubos, caso o teste seja prolongado para o teste do DDAVP), tubos de prolactina (6 tubos amarelos) e tubos para cortisol (4 tubos amarelos em caso de realização do teste do DDAVP). Identificá-los com nome do paciente e localização de onde o material está sendo colhido (SPD = seio petroso direito; SPE = seio petroso esquerdo e periferia) com os respectivos tempos. Para facilitar identificação, usar canetas tipo retroprojeter de cores diferentes para cada região e escrever nas etiquetas de código de barra do próprio tubos que serão imersos em gelo.
- f) Avisar equipe do Laboratório de Hormônios (2º andar, Bloco 6) – LIM42 (responsável pela recepção do material) sobre a realização do cateterismo. Na manhã do dia do exame, passar no laboratório para buscar o isopor com gelo e estante para os tubos.

Modo de execução: no dia do teste preparar 10 µg de DDAVP injetável. Cada ampola tem 4 µg de DDAVP em 1 mL de solução; portanto preparar 2,5 mL da medicação em seringa estéril e manter no gelo até administração da medicação.

As coletas de sangue devem ser simultâneas e controladas por pelo menos 2 médicos para auxiliar na coleta de sangue. O radiologista documenta radiograficamente se o cateter está bem posicionado nos seios petrosos e a imagem deve ser analisada para afastar hipoplasia de um dos seios o que pode influir na interpretação do exame. A imagem de radiografia deverá ser anexada ao caso do paciente e o laudo do radiologista sobre a situação dos seios petrosos inferiores e do cateter deverá ser anotado pelo médico clínico que acompanha o exame para posterior análise do resultado do teste.

Colher amostras simultâneas de sangue após cateterização dos seios petrosos direito, esquerdo e de veia periférica em cada tempo conforme a tabela:

Prolongamento das coletas para teste do DDAVP se necessário							
Tempos	0'	3'	5'	10'	30'	45'	60'
SPD	ACTH PRL	ACTH	ACTH	ACTH PRL			
SPE	ACTH PRL	ACTH	ACTH	ACTH PRL			
Periferia	ACTH PRL Cortisol*	ACTH	ACTH	ACTH PRL	ACTH* Cortisol*	ACTH* Cortisol*	ACTH* Cortisol*

*Colher apenas em caso de prolongamento para teste do DDAVP

Levar os tubos de ACTH dentro de um isopor grande contendo gelo moído disponível no Laboratório de Hormônios (2º andar, Bloco 6). **Atenção: não colocar os tubos de coleta de prolactina e cortisol no gelo para não formar fibrina. Deixá-los em estante a parte em temperatura ambiente.**

Interpretação:

Diante de um gradiente de ACTH central/periferia > 2 antes do estímulo com DDAVP e > 3 após estímulo com DDAVP → indica tumor hipofisário secretor de ACTH (doença de Cushing).

A indicação do lado do tumor deve ser interpretada com cautela devido a anomalias de drenagem dos seios petrosos e com muito mais cautela em pacientes previamente submetidos à cirurgia hipofisária. Para considerar que existe lateralização a relação entre os seios deve ser maior do que 1,4.

A coleta do hormônio prolactina tem ajudado também na interpretação da lateralização uma vez que este hormônio não é estimulado pelo DDAVP ou CRH. Ainda é controverso o uso de rotina da dosagem de PRL no cateterismo de seios petrosos inferiores.

Baseado em alguns trabalhos da literatura, pode-se considerar que:

- Um gradiente PRL Central/Periferia $> 1,8$ indica cateterização adequada dos seios petrosos inferiores.
- Enquanto que um gradiente central ajustado, calculado da seguinte forma ACTH central:PRL central/ACTH periférico:PRL periférico, deve ser interpretado como: $< 0,7$ maior probabilidade de secreção ectópica de ACTH e valores $> 1,3$ sugestivos de doença de Cushing.
- **Referências bibliográficas:**
- 1 - Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. 2001 Glucocorticoids & Adrenal Androgens. In: Greenspan FS & Gardner DG, editors. Basic & Clinical Endocrinology. Guanabara Koogan; 334-376
- 2 - Orth, DN. 1995 Cushing Syndrome. N Engl J Med; 332:791-803
- 3 - Findling JW, Raff H. 2001 Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am; 30:729-747.
- 4- Machado MC, Fragoso MC e col. 2016 Recommendations of the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism for the diagnosis of Cushing's disease in Brazil. Arch Endocrinol Metab.
- 5- Barbot M¹, Trementino L et al. 2016. Second-line tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Pituitary. 19(5):488-95. doi: 10.1007/s11102-016-0729-y.

6) Teste da Cortrosina para avaliação de defeitos de síntese de esteróides

O teste da cortrosina, além de avaliar a reserva suprarrenal, identifica defeitos de síntese da 21-hidroxilase, 11-hidroxilase ou 3- β -hidroxiesteroide desidrogenase. Os valores basais podem sugerir o defeito enzimático, porém há pacientes com defeito de síntese com níveis basais normais.

Indicação: avaliação da reserva suprarrenal e dos defeitos de síntese da esteroidogênese suprarrenal

Cuidados: Em mulheres adultas com ciclos menstruais realizamos o teste na fase folicular para evitar interferência da secreção de esteróides pelo corpo lúteo (comparar resultados com padrão de resposta normal determinado nesta fase); se a paciente estiver em amenorréia realizar o teste em qualquer data.

Modo de execução:

Medicação: ACTH sintético (Cortrosina simples 0,25 mg (25 U) EV)

Tempos: -30', 0', 60' (é importante ter 2 basais para afastar efeito do estresse)

Dosagens: LH, FSH, PRL, Testosterona, Testosterona livre, SHBG, DHEAS, Estradiol e Progesterona no tempo 0'.

A dosagem de Progesterona é importante para confirmar se a paciente está na fase folicular.

Para a avaliação da reserva suprarrenal basta a dosagem de cortisol e aldosterona

- Dosar Prog, 17OHPreg, 17OHP, Androstenediona, 11-deoxicortisol (composto S) e cortisol, em todos os tempos.

7) Avaliação laboratorial do eixo gonadotrófico
--

Atualização: Vinicius Nahime Brito

7.a) Teste do GnRH:

Indicação: avaliação dos distúrbios puberais.

Modo de execução:

Cateterizar veia com butterfly 19 a 21, mantê-la com SF e aplicar 100 ug GnRH em bolo após colher o tempo 0'.

Tempos: 0' 15' 30' 45' 60'

Dosar LH e FSH em todos os tempos e no tempo 0' dosar: Estradiol nas meninas e Testosterona nos meninos

Tabela 1- Valores de corte para o diagnóstico de ativação do eixo HHG:

Hormônio	Sexo	
	Masculino	Feminino
LH basal (U/L) ECLIA*	0,3	0,3
LH pico (U/L) ECLIA	5	5
Testo (ECLIA) ng/dL	12	
E2 (ECLIA) pg/mL		17

ECLIA: eletroquimioluminescência

Os valores de LH basal > 0,3 U/L dispensam a realização do teste de estímulo com GnRH.

Os valores de LH basal < 0,3 U/L não excluem o diagnóstico de puberdade precoce central (PPC) permanecendo a necessidade de realizar o teste de estímulo com GnRH.

Os valores de pico de LH > 8 U/L em meninas e meninos após teste de estímulo com GnRH indicam ativação do eixo gonadotrófico. A relação LHP/FSHP não se mostrou superior ao pico de LH para estabelecer o diagnóstico de PPC.

7.b) Teste de estímulo com aGnRH depot 3,75 mg IM

Indicação: O aGnRH depot pode ser utilizado para avaliar a ativação do eixo gonadotrófico. Em crianças, este teste pode substituir o teste com GnRH agudo nas crianças com diagnóstico clínico de PPDG ou com níveis puberais de LH. A dosagem 2 horas após a mediação avalia a adequação do tratamento hormonal conforme Tabela 2.

Tabela 2- Teste de estímulo com leuprolida depot

Tempos	LH	FSH	E2/Testo
Basal	X	X	X
2 hs após leuprolida depot	X	X	
24 hs após leuprolida depot*	X	X	X

*A dosagem de estradiol e testosterona 24 hs após leuprolida depot poder ser útil para caracterizar a presença de ovotestes.

Estradiol 24 hs após aGnRH > 80 pg/mL pode ser criterio adicional para diagnóstico de PPC. (ref. Freire AV et al, Clin Endocrinol 2013)

Tabela 3- Valores de LH dosados por ECLIA para diagnóstico e monitorização do tratamento da puberdade precoce dependente de gonadotrofinas em meninas

	Diagnóstico		Monitorização da ativação do eixo gonadotrófico	
	Teste clássico GnRH	2 hs pós leuprolide Depot*	Teste clássico GnRH	2 hs pós leuprolide depot
LH (U/L)				
Basal	> 0,3	> 0,3	< 0,3	< 0,3
Pico	> 5	> 8	< 2,3	< 4

OBS: Pelo método quimioluminescência (ICMA) ou eletroquimioluminescência (ECLIA), utilizados atualmente no Laboratório de Hormônios, valores de LH basal > 0,3 U/L e pico após teste de estímulo clássico com GnRH exógeno > 5 U/L ou > 8 U/L dosado 2 horas após análogo de GnRH depot em ambos os sexos indicam ativação do eixo gonadotrófico. Referencia: Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis and treatment of central precocious puberty. Lancet Diabetes Endocrinol 2016

INIBINA B e HORMONIO ANTI-MULLERIANO (AMH) basal

AMH (hormônio anti-mulleriano) e Inibina B: glicoproteínas sintetizada pelas células de Sertoli nos testículos no sexo masculino e pelos folículos ovarianos no sexo feminino.

A Inibina B é um marcador da função gonadal em homens e mulheres. Está elevada nas seguintes situações: síndrome de hiperestimulação dos ovários, síndrome dos ovários policísticos e tumor das células da granulosa do ovário. Está diminuída nas seguintes situações: menopausa, criptorquidia, hipo e azoospermia.

AMH no sexo masculino está elevado durante todo o período pré-puberal e declina no início da puberdade, quando há aumento da secreção de testosterona, inibindo desta forma a secreção de AMH, que se mantém baixa durante a vida adulta. No sexo feminino, o AMH uma pequena quantidade de AMH é secretada pelas células ovarianas da granulosa logo após ao nascimento.

Aplicações clínicas do AMH sérico: anormalidades da genitália externa, micropênis e microfalus, criptorquidismo, disgenesia gonadal, distúrbios da diferenciação sexual, diagnóstico diferencial entre atraso puberal e hipogonadismo hipogonadotrófico, avaliação de reserva ovariana, falência ovariana, tumor ovariano de células da granulosa.

7.c) Teste de depressão com análogo do GnRH

Indicação: Identificar origem dos andrógenos em pacientes com hiperandrogenemia.

Modo de execução:

Medicação: acetato de leuprolida 3,75 mg, im. 1 ampola a cada 4 semanas por 3 meses.

Coletas: no dia de cada aplicação e 4 semanas após a última aplicação.

Protocolo básico: LH, estradiol, testosterona.

Protocolo opcional: incluir os demais hormônios esteroides.

Interpretação:

LH < 0,6 U/L e estradiol < 30 pg/mL → indica supressão adequada do eixo

Testosterona

- < 30 ng/dL ou queda > 50% do valor basal → origem ovariana
- 30 ng/dL e queda < 50% do valor basal → origem suprarrenal
- 30 ng/dL e queda > 50% do valor basal → origem mista

Observação: Não há padronização na literatura sobre o valor de testosterona significativo de depressão.

20% das pacientes suprimem o LH com 1 ampola, 50% com 2 ampolas e 98% com 3 ampolas.

Teste com hCG

Nas últimas décadas, diversos protocolos (com variações na quantidade, no número e no intervalo entre as doses) utilizaram hCG purificado a partir da urina de mulheres grávidas ou na pós-menopausa (u-hCG). Entretanto, o u-hCG não está mais disponível no mercado. Atualmente, dispomos do hCG recombinante (r-hCG). (Ovidrel®, 6500 UI) e ainda não há padronização para esta preparação.

7.d) Teste de estímulo com hCG no sexo masculino

Indicação: Avaliar a função das células de Leydig em pacientes com genitalia ambígua. Diagnóstico diferencial dos distúrbios do desenvolvimento sexual 46,XY: afasta defeito de síntese de testosterona e deficiência de 5 alfa-redutase tipo 2.

Modo de execução:

Em indivíduos pós-púberes utilizamos dose única de hCG 6000 U IM.

Dosagens: PROG, 17OHP, 17OHPreg, Androstenediona, Testo, DHT, E2

Tempos basal e 48 e 72 horas após hCG

Em caso de crianças com genitália ambígua ou em adultos com hipogonadismo hipogonadotrófico realizamos o teste crônico 50 à 100 U/Kg/dose por 4 doses a cada 4 dias e colhemos 1 basal e 72 e 96 horas após a 4a dose. Se a criança tiver criptorquidia, aplicar a dose a cada 7 dias por 6 semanas, também para terapêutica da criptorquidia e colhemos o sangue 72 e 96 horas após a última dose

Obs: dosar sempre os níveis de hCG no tempo 48 ou 72 hs após estímulo para verificar se a medicação foi aplicada corretamente.

7.e) Teste de estímulo com hCG no sexo feminino

Indicação: Avaliar na fase folicular as células da teca e na fase lútea a função do corpo lúteo. Utilizado no passado no diagnóstico da síndrome dos ovários policísticos, porém pouco utilizado atualmente.

Modo de execução:

O teste é realizado com 1 dosagem basal e durante 3 dias do uso de 5000 U de hCG diariamente, associado a DEXA para afastar componente suprarrenal.

8) Testes de estímulo para avaliar secreção da calcitonina

8.a) Teste com Pentagastrina:

Cuidados: Este teste deve ser realizado sempre na presença do médico.

Contra-indicação: Este teste não deve ser realizado em pacientes hipertensos, cardiopatas e idosos.

Efeitos colaterais: Dor epigástrica e vômitos, com duração de 1 minuto. Risco de arritmia e bradicardia.

Modo de execução:

Medicação: Infusão endovenosa (em 5 segundos) de pentagastrina na dose de 0,5 µg/kg.

Dosagem de calcitonina nos tempos 0, 2, 5 e 10 minutos após a infusão.

8.b) Teste de Infusão de Cálcio:

Cuidados: Medir e anotar PA e FC antes de iniciar o teste.

Contra-indicação: Este teste não deve ser realizado em pacientes com hipercalcemia (risco de arritmia cardíaca) e bradicardia (FC <50 bpm).

Efeitos colaterais: onda de calor pelo corpo todo e náuseas com duração de 1 minuto e bradicardia. Em caso de bradicardia grave, aplicar atropina EV na dose de 0,5-1,0 mg IV; repetir a cada 5 minutos se necessário. Dose máxima de atropina = 0,03-0,04 mg/kg. 1 ampola de atropina tem 0,25 mg. Realizar ECG de urgência.

Modo de execução:

Medicação: Infusão endovenosa em 1 minuto de cálcio na dose de 2 mg íon cálcio/kg. Para o cálculo devemos ter em mente que uma ampola de 10 mL de gluconato de cálcio a 10% tem 93 mg do íon Cálcio.

Dosagem de calcitonina nos tempos 0, 2, 5 e 10 minutos após a infusão.

8.c) Teste combinado de Cálcio + Pentagastrina:

Cuidados: Este teste deve ser realizado sempre na presença do médico.

Efeitos colaterais: Risco de arritmia e bradicardia.

Modo de execução:

Injeta-se o cálcio e em seguida, a pentagastrina e determina-se a calcitonina basal e após o estímulo duplo; esse teste provoca, em geral, um estímulo maior da calcitonina.

Em nosso meio utilizamos o estímulo com cálcio isoladamente, pela maior disponibilidade da medicação, por ser um estímulo eficaz e com menos efeitos colaterais do que o teste combinado.

A resposta normal a esses estímulos depende da metodologia utilizada e do kit utilizado para dosagem de calcitonina.

9) Teste de estímulo de PTH com infusão de bicarbonato

Atualização: Regina M Martin

Referência: Endo Journal 2003, 50(5), 545-551.

Indicação: Avaliação de reserva paratireoideana, nos casos de suspeita de hipoparatiroidismo e também na suspeita de hiperparatiroidismo primário subclínico.

A infusão aguda de pequena quantidade de bicarbonato de sódio causa uma discreta e transitória elevação do pH sérico com consequente queda dos níveis de cálcio iônico que é estímulo para a liberação de PTH.

Cuidados: Este teste deve ser realizado sempre na presença do médico. Não realizar o teste em indivíduos com hipocalcemia sintomática. Suspender o uso de cálcio e/ou vitamina D no dia do teste.

Efeitos colaterais: O teste é seguro, havendo alguns relatos de parestesias transitórias. No caso de reações adversas, administrar gluconato de cálcio 10% 1 ampola IV em 10 min; por este motivo, o teste é feito somente quando há supervisão médica.

Modo de execução:

- Infundir solução de bicarbonato de sódio 8,4% (35 ml/m² de superfície corporal) durante 2 minutos, em acesso venoso periférico.

Tempos: 0 min, 3 min, 5 min, 10 min e 30 min.

Dosagens: cálcio total, cálcio iônico e PTH

Exames basais: fósforo, magnésio, creatinina e 25OHvitD

Resposta esperada: aumento precoce dos níveis de PTH (até 10 min) com rápido retorno aos níveis iniciais. As dosagens de cálcio tendem a cair e demoram mais a se normalizar

Interpretação:

Nos indivíduos normais há um incremento de PTH superior a 2 vezes o valor basal.

Pacientes com reserva de PTH reduzida/hipoparatiroidismo: incremento de PTH reduzido ou abolido.

Pacientes com hiperparatiroidismo primário: incremento inferior a 2 vezes nos níveis de PTH; resposta costuma ser achatada.

Na presença de hipomagnesemia, a resposta do PTH pode estar prejudicada.

10) Prova de Deprivação Hídrica e Teste com Desmopressina

Indicação: Investigação de Diabetes Insipidus, realizado na enfermaria. Avaliação indireta da secreção do hormônio antidiurético (ADH) através da análise da capacidade de concentração urinária em resposta a um aumento da osmolalidade plasmática, com subsequente avaliação da capacidade de concentração renal em resposta ao ADH exógeno (DDAVP ou desmopressina). Referência: Peter H. Baylis. Vasopressin, Diabetes Insipidus, and Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. Endocrinology, editado por Leslie J. De Groot

Modo de execução:

A) Fase de Preparação:

A ingestão hídrica na noite que precede o teste é permitida, porém deve-se orientar o paciente para não ingerir água excessiva neste período. Evitar cafeína e nicotina

B) Fase de Desidratação:

Iniciar a prova às 8 horas, pesando o paciente e coletando sangue e urina para osmolalidade e medida do volume urinário desta micção

Dieta seca e restrição de líquidos por 8 horas (solicitar dieta seca anteriormente a nutricionista). Pesas o paciente a intervalos de 2 horas.

Coletar urina para Osm U medir o volume urinário a cada 2 horas e coletar sangue para Osm P no fim da dieta seca.

Interromper o teste se a perda de peso exceder 5% do peso inicial ou a sede for intolerável e medir Osm U e plasmática

Observar o paciente para evitar ingestão oculta de líquidos

C) Fase da Desmopressina (DDAVP):

Injetar 1 µg de DDAVP intramuscular ou iv, ou 10 µg intranasal

Coletar por 4 horas a urina para determinar o volume e Osm U

Permitir ao paciente beber até 1,5 a 2 vezes o volume de urina eliminado durante a fase de desidratação se sede for intolerável

Interpretação:

Em indivíduos normais a OsmU é de 2 a 4 vezes a Osm P sendo que a Osm P normal é de 285 a 295 mOsm/kg e após o DDAVP, a Osm U não se eleva acima de 10%.

Pacientes com polidipsia primária respondem similarmente ao indivíduo normal.

Pacientes com DI central severo apresentam após a desidratação, baixa Osm U (<300 mOsm/kg) e alta Osm P (>295 mOsm/kg) e concentração urinária maior que 750 mOsm/Kg após a administração de DDAVP, porém esta concentração pode não ser obtida se a medula renal não estiver com seu gradiente de concentração normal o que frequentemente acontece nos pacientes com poliúria acima de 4 litros/dia.

Pacientes com DI nefrogênico grave não elevam a Osm U >300 mOsm/kg tanto após a desidratação quanto após DDAVP. Os defeitos parciais de DI, tanto central como nefrogênico, nem sempre podem ser identificados por este teste.

Resumo da Prova de Concentração

8:00 hs: iniciar dieta seca que deve ter sido solicitada a nutricionista no dia anterior

Horário	Dosar	Dosar
8 hs	Osm U	Osm S as 8:00 hs
8-10 hs	Osm U	
10-12 hs	Osm U	
12-14 hs	Osm U	
14-16 hs	Osm U	Osm S as 16hs
16:00hs:	Aplicar DDAVP 10 ug intranasal ou 1 ug iv. ou im	
16-20 hs	Osm U	

11- Protocolo de investigação e tratamento do hiperaldosteronismo primário

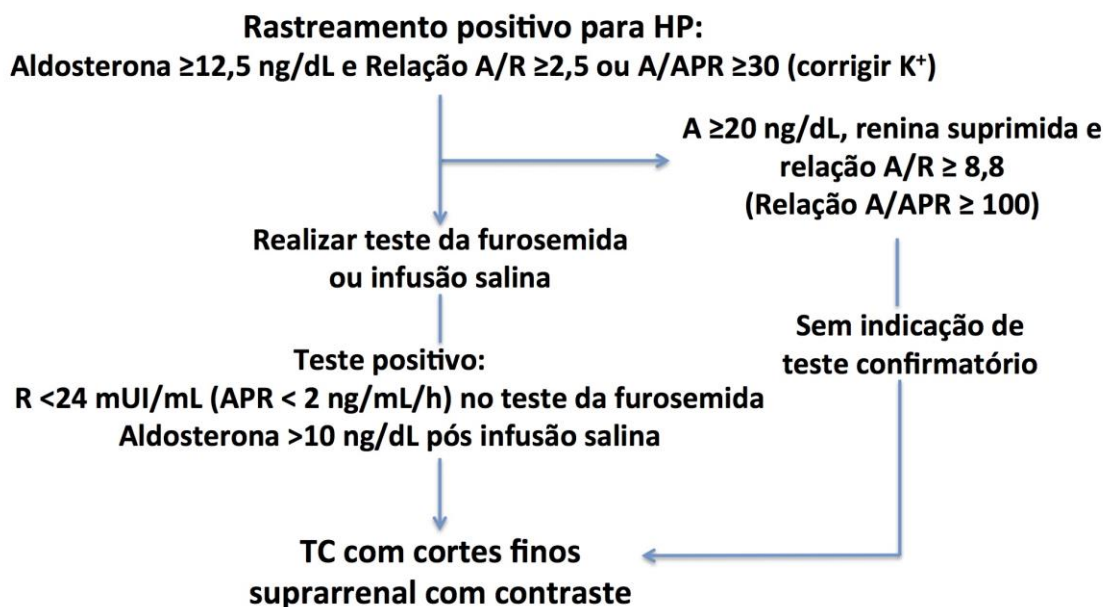
Atualização: Madson Q Almeida, Maria Candida V Fragoso

1 – Indicações de investigação de hiperaldosteronismo primário (HP)¹:

- HAS e hipocalemia espontânea ou induzida por terapia com diurético;
- HAS e incidentaloma de suprarrenal;
- PA >150x100 mmHg em 3 ocasiões diferentes;
- HAS resistente (ausência de controle na vigência de 3 drogas – sendo uma das drogas diurético);
- HAS controlada (<140x90 mmHg) na vigência de 4 drogas anti-hipertensivas;
- HAS associada a apnéia obstrutiva do sono;
- HAS e história familiar de HAS ou doença cerebrovascular em indivíduos jovens (<40 anos)
- HAS em parentes de 1º grau de pacientes com hiperaldosteronismo primário.

2 – Como deve ser feita a investigação inicial?

- Dosar aldosterona (A) e renina (R) após o paciente ter deambulando por no mínimo 2 horas e após estar sentado por 5 a 15 min. Esta recomendação tem como objetivo aumentar a sensibilidade da renina suprimida. No entanto, a não deambulação do paciente por 2h antes da coleta não contra-indica a coleta.
- Não é necessário decúbito para a coleta de sangue. Antes da coleta, corrigir a hipocalemia e não restringir o sal da dieta.
- Quando a R for dosada diretamente a conversão para atividade plasmática de renina (APR) deve ser feita dividindo-se o valor da renina por 12 para fazer a relação A/APR.
- Dosar Na⁺ em urina de 24h em todos os pacientes com renina suprimida.
- Se A ≥12,5 ng/dL com relação A/R ≥2,5 ou relação A/APR ≥30, o rastreamento é considerado positivo para HP.



3 – Quais drogas hipotensoras interferem na coleta de aldosterona e renina?

- A espironolactona e outros diuréticos devem ser suspensos por no mínimo 4 semanas;
- Na investigação inicial, não é necessário suspender outras drogas anti-hipertensivas;
- O nível de K sérico deve estar normal e a ingesta de sódio liberada;
- Se a A < 20 ng/dL e renina não estiver supressa: substituir as drogas hipotensores por hidralazina, verapamil ou alfa-bloqueadores (prazosina ou doxazosina) por 2 semanas e realizar nova dosagem de A e R. Caso o paciente necessite de uma quarta droga, optamos por iniciar clonidina. Muitas vezes, não é possível clinicamente substituir as drogas hipotensoras por hidralazina, verapamil ou alfa-bloqueadores, já que essas medicações são hipotensores menos potentes).

4 – Quando o teste confirmatório é necessário?

- Os pacientes com A ≥ 20 ng/dL com relação A/R $\geq 8,8$ ou relação A/APR ≥ 100 não necessitam de testes confirmatórios;
- É necessário corrigir a hipocalemia antes da realização do teste confirmatório, já que o estímulo para liberação de aldosterona pode agravar a hipocalemia.

5 – Quais testes confirmatórios podem ser realizados?

- O teste da furosemida atualmente é nossa primeira escolha. A sobrecarga salina está muitas vezes contra-indicada nos pacientes com HAS refratária ou hipervolemia, mas pode ser realizada caso o teste da furosemida seja inconclusivo. O teste do captopril é uma terceira alternativa, mas tem uma reprodutibilidade ruim.
- **Teste da furosemida:** administrar furosemida 40 mg EV e colher renina após 2h de deambulação. O teste é considerado positivo se a APR for <2 ng/ml/h ($R < 24$ mUI/mL). Pacientes com HAS essencial podem ter renina supressa, mas o nível de aldosterona é na maior parte dos casos $<12,5$ ng/dL e a renina desbloqueia após a administração da furosemida.
- **Teste da sobrecarga salina:** dosar aldosterona após a infusão de 2L de SF 0,9% em 4h. A $<5,0$ ng/dL exclui o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário; A entre 5 e 10 ng/dL é inconclusivo e A >10 ng/dL confirma o diagnóstico.
- **Teste do captopril:** administrar 50mg de captopril oral após o paciente ter permanecido sentado ou em pé por pelo menos 1 hora, e dosar R, A e cortisol nos tempos 0, 60 e 120 min. O teste é considerado positivo se não houver queda $>30\%$ da A ou se A >12 ng/dL. Como aldosteronomas podem responder ao ACTH, se houver queda dos níveis de cortisol, a variação percentual do cortisol deve ser deduzida da variação percentual da A.

6 – Quando indicar o cateterismo de veias suprarrenais para diagnóstico etiológico do HP?

- Após a confirmação do diagnóstico de HP, todos os pacientes devem realizar uma tomografia computadorizada (TC) de cortes finos das suprarrenais com contraste. O objetivo é avaliar a presença de nódulos, excluir o diagnóstico de carcinoma cortical da suprarrenal (se tumor > 4 cm) e já avaliar a anatomia das veias suprarrenais para a possibilidade de indicação de cateterismo de veias suprarrenais.
- O cateterismo de veias suprarrenais está indicado nas seguintes situações: 1) TC de suprarrenais normal; 2) TC de suprarrenais com espessamento ou nódulos bilaterais; 3) Se lesão suprarrenal unilateral em pacientes com diagnóstico da HAS após 40 anos em virtude da maior prevalência de incidentaloma de suprarrenal nesta faixa etária.

- Não indicamos cateterismo de veias suprarrenais em indivíduos com diagnóstico da HAS antes dos 40 anos, HP grave (A >20ng/dL, renina supressa e hipocalcemia) e lesão unilateral inequívoca (>1 cm) sem espessamento na suprarrenal contralateral.

7 – Protocolo do cateterismo das veias suprarrenais:

7.1 - Agendamento: Marcar sempre as quintas com a Dra. Aline Cristine Barbosa.

7.2 - Início do procedimento: O cateterismo não deve começar após as 12h para que as amostras não sejam entregues no laboratório após as 16h.

7.3 - Marcação dos tubos: O residente responsável pelo caso deve levar os tubos a serem utilizados já devidamente etiquetados:

- Dosagem de cortisol plasmático rápido para avaliar adequação da cateterização da veia suprarrenal direita (VSD): um tubo de tampa roxa com EDTA com etiqueta marcada **VSD e Periferia**;
- Dosagem de cortisol e aldosterona em soro da VSD, veia suprarrenal esquerda (VSE) e da veia cava inferior (VCI): 2 tubos de plástico com gel de tampa vermelha para a **VSD**, 2 tubos para a **VSE** e 2 tubos para a **VCI**.

7.4 – Estímulo com cortrosina: Diluir 250 µg de cortrosina em 250 mL de SF 0,9% e infundir 50-100 ml/hora, com início 30 minutos antes do cateterismo e durante todo o exame.

7.5 – Dosagem rápida de cortisol plasmático: Após a cateterização da VSD, devemos coletar da VSD e VCI um tubo de tampa roxa com EDTA para dosagem de cortisol rápida e 2 tubos de plástico com gel de tampa vermelha para dosagem de cortisol e aldosterona séricos. Os tubos de tampa roxa etiquetados com VSD e VCI serão levados até o Laboratório de Hormônios (PAMB 2 andar, Bloco 6). No LIM42, a funcionária Neide Alves ou Poline recepcionará as amostras para fazer a centrifugação. Após a centrifugação, a funcionária Márcia Ester ou Luciana Leopoldino fará a análise e informará o resultado ao residente. Esse processo dura aprox. 30 min. Enquanto aguarda o resultado, a radiologista intervencionista prossegue com a cateterização da VSE e coleta de um tubo de plástico com gel de tampa vermelha para dosagem de cortisol e aldosterona séricos. Se a relação do cortisol na VSD/VCI for ≥ 5 , a cateterização da VSD foi adequada e o cateterismo é encerrado. Após o final do cateterismo, o residente encaminhará os tubos de plástico com gel de tampa vermelha etiquetados com VSD, VSE e VCI para o Laboratório de Hormônios. Se a relação do cortisol na VSD/VCI for < 5 , a cateterização da VSD foi

inadequada e a radiologista intervencionista realizará mais uma tentativa de cateterização com coleta de sangue para dosagem de cortisol rápido (repetindo o processo).

7.6 – Interpretação do resultado:

- Após estímulo com ACTH, a relação do cortisol da VSD ou E/VCI deve ser ≥ 5 ;
- Determinar o quociente aldosterona/cortisol (aldosterona normalizada);
- **Lateralização:** gradiente ≥ 4 entre as determinações da duas veias suprarrenais, sendo que no lado não-dominante a aldosterona é menor ou igual à da veia cava inferior;
- **Bilateralidade:** gradiente entre as suprarrenais é < 3 e a relação de aldosterona normalizada das veias suprarrenais com a veia cava inferior é ≥ 1 ;
- Um gradiente entre 3 e 4 é geralmente inconclusivo, mas pode ser conclusivo se a relação da aldosterona normalizada contra-lateral/VCI $< 0,5$, indicando uma supressão contra-lateral.

8 – Teste de supressão com dexametasona:

- Indicado para investigar hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide (Familiar tipo 1) em pacientes com hiperaldosteronismo primário e história de início de HAS antes dos 20 anos ou história familiar de HAS e doença cerebrovascular antes dos 40 anos;
- Administrar dexametasona 0,5 mg a cada 6h por 48h e dosar aldosterona às 8h do terceiro dia. Valores de aldosterona < 5 ng/dL sugerem o diagnóstico de hiperaldosteronismo supressível por glicocorticoide;

9 – Quando investigar hipercortisolismo?

- Investigar hipercortisolismo subclínico se o paciente com HP tiver nódulo unilateral $> 2,5$ cm ou hiperplasia macronodular bilateral;
- Solicitar ACTH, DHEAS, teste de depressão com 1 mg de dexametasona, cortisol salivar a meia-noite e cortisol urinário livre de 24h.

10 – Se indicação de tratamento cirúrgico:

- Abordagem cirúrgica laparoscópica;
- Tratamento clínico prévio com espironolactona até desbloquear a renina/APR (entre 3-4 semanas) antes da adrenalectomia a fim de evitar hipoaldosteronismo transitório no pós-operatório;

- Cura da HAS em 18% dos pacientes na nossa Instituição, embora todos os pacientes apresentem uma melhora significativa no controle pressórico com redução do número de drogas anti-hipertensivas.

11 – Coleta de DNA periférico e tecido tumoral:

- Coletar DNA de todos os pacientes com diagnóstico de HP;
- A coleta de DNA ambulatorial é realizada na sala de teste do ambulatório de Endocrinologia (PAMB 5 andar, Bloco 4B, sala 13) no período das 8 às 11h de segunda a sexta;
- O paciente deverá ser encaminhado portando o termo de consentimento livre e esclarecido assinado e o pedido médico em receituário para coleta de DNA com a hipótese diagnóstica de HP;
- Será realizada a coleta de sangue periférico para extração de DNA (2 tubos roxos de hemograma contendo 5 mL de sangue).
- As datas das cirurgias devem ser comunicadas com antecedência à Equipe da Endocrinologia para a programação da coleta de tecido tumoral imediatamente após exérese da lesão com armazenamento em nitrogênio líquido e meios de cultura.

Referências

- 1.Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2016;101:1889-916.
- 2.Young WF, Stanson AW, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, van Heerden JA. Role for adrenal venous sampling in primary aldosteronism. Surgery 2004;136:1227-35.
- 3.Choi M, Scholl UI, Yue P, et al. K⁺ channel mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas and hereditary hypertension. Science 2011;331:768-72.
- 4.Nanba K, Tamanaha T, Nakao K, et al. Confirmatory testing in primary aldosteronism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2012;97:1688-94.
- 5.Rossi GP, Barisa M, Allolio B, et al. The Adrenal Vein Sampling International Study (AVIS) for identifying the major subtypes of primary aldosteronism. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2012;97:1606-14.
- 6.Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A, et al. Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. Nat Genet 2013;45:440-4, 4e1-2.
- 7.Funder JW, Carey RM, Fardella C, et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 2008;93:3266-81.

12) Testes para diagnóstico de diabetes mellitus

Atualização: Dra Maria Elizabeth Rossi

Indicação: Indicados no diagnóstico de diabetes mellitus

12.a) Teste de tolerância à glicose oral (GTTO)

Compreende a dosagem da glicemia em jejum e 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose por boca (ou 1,75 g/kg de peso até 75 g para crianças).

É realizado em jejum de 12 horas, após 3 dias de dieta rica em carboidratos (amido e açúcares). Durante o teste, o paciente deve ficar em repouso, não pode estar doente, com infecções e não deve fumar, tomar café ou usar medicamentos antes ou durante o teste. O teste pode ser complementado com as dosagens de insulina e peptídeo C nos tempos zero e 2 hs

Interpretação: A tolerância normal à glicose (ausência de diabetes) é definida para os valores de glicemia no jejum e 2 hs após a carga de glicose abaixo de 100 e de 140 mg/dL respectivamente (Tabela 1). No indivíduo assintomático, o diagnóstico deve ser sempre confirmado com nova coleta de sangue.

Tabela 1: Diagnóstico do Diabetes mellitus

Categorias:	Glicemia Jejum (mg/dL)	Glicemia 2 hs após 75 g de glicose VO (mg/dL)	Glicemia Casual (mg/dL)	Hemoglobina glicada (%)
Normal	<100	<140		<5,7%
Glicemia de jejum alterada (IFG)	100 a 125	< 140		5,7-6,4%
Tolerância à glicose diminuída (IGT)		≥140 e < 200		
Diabetes mellitus	≥ 126 *	≥ 200	≥200 (sintomático)	>6,5%**

*necessita nova medida para confirmação

** HPLc

Tanto o IGT quanto o IFG, definidos como pré-diabetes, apresentam implicações clínicas por estarem associados à maior frequência de doença cardiovascular em relação à tolerância normal à glicose

12.b) Outras determinações

Hemoglobina glicada: Resulta da ligação da hemoglobina A (HbA) com açúcares, sendo a fração A1c a mais importante- compreende 80% da HbA total. Valor normal da HbA1c: 3-6%. Mede o controle integrado de glicemia nas últimas 8-12 semanas. Valores elevados confirmam o diagnóstico. A HbA1c é medida muito útil para aferir a adequação do tratamento. Valores acima de 6,5% fazem o diagnóstico de diabetes e entre 5,7 a 6,4% o de pré-diabetes.

Este teste não é indicado para diagnóstico em situações que alterem esta determinação, como: deficiência de ferro, anemia hemolítica, hemoglobinopatias, malignidade, insuficiência hepática e renais graves.

Frutosamina- proteína glicada, principalmente albumina, que reflete o controle glicêmico dos últimos 7-14 dias. Útil em portadores de algumas hemoglobinopatias (que alteram a determinação de HbA1c) e na avaliação precoce do efeito de terapias.

Glicosúria. - A presença glicosúria é sugestiva de diabetes e requer confirmação com dosagem sanguínea. Está geralmente presente nas glicemias elevadas, acima de 180 mg/dl, mas depende ainda do estado de hidratação do paciente e de doenças renais.

As medidas da frutamina e da glicosúria não são adequadas para o diagnóstico de diabetes leve ou IGT. São úteis no controle da eficácia do tratamento do diabetes.

12.c) Teste de tolerância à refeição mista com 500 calorias (60% carboidratos, 20% proteínas e 20% gorduras) Este teste é utilizado em pesquisas clínicas

Indicações: avaliar o metabolismo de carboidratos e lipídeos durante as refeições. Este teste tem sido usado em estudos clínicos para verificar a resposta de insulina, glicose e lipídeos em jejum e pós-prandial. O teste pode ser complementado com dosagens de glucagon e pró-insulina.

Instruções: O paciente deve vir em jejum de 12 horas e chegar as 7:00 hs no hospital.

Tabela 2 - Teste de tolerância à refeição mista com 500 calorias

Exames	Tempos (min)				
	0	60	120	180	240
Hb glicada-HbA1c	X				
Glicose	X	X	X	X	X
Insulina	X	X	X	X	X
Peptidio-C	X	X	X	X	X
Exames-Feitos no LIM-18*					
Ácidos graxos livres	X	X	X	X	X
Pro-insulina	X	X	X	X	X
Glucagon	X	X	X	X	X
GLP-1	X		X		X

*Exames Eventuais - LIM 18 (avisar Grcy tel 3066 7259)

Marcar com antecedência o teste, e solicitar as refeições junto ao serviço de nutrição- Nutricionista Cristina - tel: 3069-6230 e 3069-6332 ramal 220.

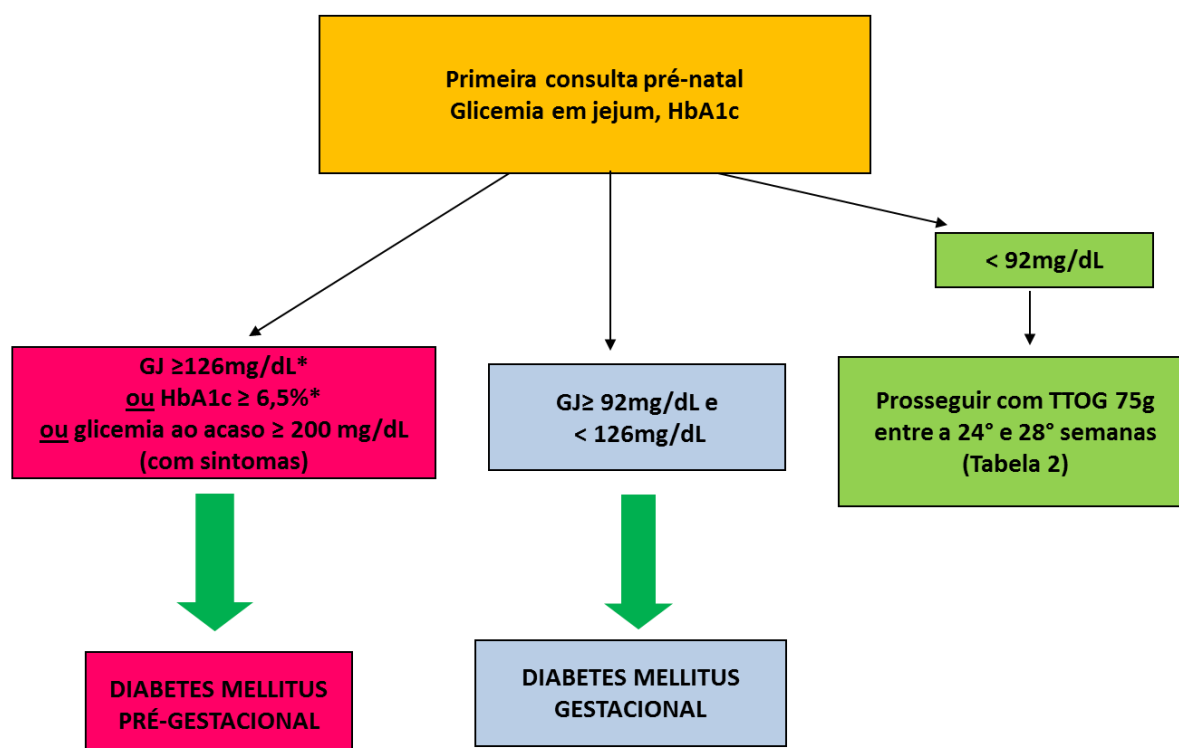
12.d) Diagnóstico de diabetes mellitus gestacional

(Atualização Dra Milena Teles)

Por muitos anos o conceito de **diabetes mellitus gestacional** (DMG) foi “qualquer grau de intolerância à glicose detectada ou reconhecida pela primeira vez durante a gestação”. Não era levada em consideração a possibilidade de alteração da glicemia prévia a gestação. Com o aumento da prevalência de condições como a obesidade e sedentarismo, a prevalência de diabetes do tipo 2 (DM2) em mulheres em idade fértil se elevou consideravelmente. Com isso, o número de casos de gestantes com DM2 não reconhecido também cresceu.

Sendo assim, de acordo com estudo mais recente, o International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG), novos critérios diagnósticos para diabetes gestacional foram propostos, apesar de não ser consenso mundial. A sugestão é que o rastreamento se inicie ainda na primeira consulta pré-natal (**ver algoritmo**) A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) e a Associação Americana de Diabetes (ADA), atualmente, seguem estes mesmos critérios (Tabela 2) Entretanto, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a National Institute of Health (NIH) adotam outros valores de referência.

Algoritmo para diagnóstico de diabetes mellitus gestacional



Interpretação

Teste de 75 g de glicose para avaliação de DMG: compreende a dosagem da glicemia em jejum, 1 hora e 2 horas após a ingestão de 75 g de glicose por boca. É realizado em jejum mínimo de 8 horas e no máximo de 14 horas, após 3 dias de dieta rica em carboidratos (mínimo de 150 gramas por dia).

Tabela 2. Critérios para o diagnóstico de *diabetes mellitus* gestacional com teste de 75g de glicose

Tempo de coleta	OMS	NIH/2012*	IADPSG/2010 ADA/2011, SBD/2011**
Jejum	-	95 mg/dL	92 mg/dL
1 hora	-	180 mg/dL	180 mg/dL
2 horas	140 mg/dL	155 mg/dL	153 mg/dL

*para o diagnóstico de DMG pelo menos duas das três dosagens de glicemia devem apresentar os valores acima.

**um valor alterado já confirma o diagnóstico.

12.d) Teste de tolerância à refeição mista com 500 calorias (60% carboidratos, 20% proteínas e 20% gorduras)

Indicações: avaliar o metabolismo de carboidratos e lipídeos durante as refeições. Este teste tem sido usado em estudos clínicos para verificar a resposta de insulina, glicose e lipídeos em jejum e pós-prandial. O teste pode ser complementado com dosagens de glucagon e pró-insulina.

Instruções: O paciente deve vir em jejum de 12 horas e chegar as 7:00 hs no hospital.

Tabela 2 - Teste de tolerância à refeição mista com 500 calorias

Exames	Tempos (min)				
	0	60	120	180	240
Hb glicada-HbA1c	X				
Glicose	X	X	X	X	X
Insulina	X	X	X	X	X
Peptidio-C	X	X	X	X	X
Exames-Feitos no LIM-18*					
Ácidos graxos livres	X	X	X	X	X
Pro-insulina	X	X	X	X	X
Glucagon	X	X	X	X	X
GLP-1	X		X		X

*Exames Eventuais – solicitar autorização do LIM 18 e avisar a funcionária Greycy (tel 3066 7259)

Interpretação

Resultados em adultos com tolerância normal à glicose

Variável	Pico	Varição em relação ao basal	Retorno ao basal
Glicose	45-60min	↑ 25-30%	2-3h
Insulina	60 min	↑ 7-10x	4-5h
Pró-insulina	60 min	↑ 3-4x	4-5h
GLP1	60min	↑ 15-20%	4- 5h ou mais
Glucagon	15-30 min	↑ 15-20%	4-5h ou mais
Triglicérides	120 min	↑ 50-60%	após 5h
FFA	nadir em 2-3h	↓ 3-4x	4-5h

Marcar com antecedência o teste, e solicitar as refeições junto ao serviço de nutrição- Nutricionista Cristina - tel: 3069-6230 e 3069-6332 ramal 220.

Referência Bibliográficas:

Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2016

Standards of Medical Care in Diabetes-2017. Diabetes Care:40(suppl 1)

12.e) Diagnóstico precoce do diabetes mellitus

A aferição da glicemia de jejum ou do GTTO, a cada 3 anos, está indicada em indivíduos com risco de desenvolver diabetes, a saber:

a) pessoas acima de 45 anos

b) Nos mais jovens, se tiverem história familiar de diabetes ou algum fator de risco predisponente para a síndrome pluri-metabólica como obesidade, hipertensão, dislipidemia, microalbuminúria, doença cardiovascular, uso de drogas hiperglicemiantes (corticosteróides, diuréticos tiazídicos, betabloqueadores).

c) Portadores de pré-diabetes: IFG, IGT ou diabetes gestacional prévio, ou mulheres que tenham tido filhos com peso acima de 4 kg ao nascimento, portadoras de ovários policísticos ou grupo étnico de alto risco.

d) Em crianças, com IMC > percentil 85 para idade e sexo, associado a 2 outros fatores de risco como história familiar de diabetes, sinais de resistência à insulina (dislipidemia, acantose nigricans, hipertensão arterial ou ovários policísticos), história materna de diabetes ou diabetes gestacional.

13) Teste com TSH Recombinante

Atualização Dra Suemi Marui

A medicação Thyrogen® (TSH humano recombinante) pode ser usada no seguimento dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide.

Indicações: Seu uso se aplica principalmente nos pacientes que apresentam contra-indicação para suspensão da levotiroxina, como paciente muito idoso, ou cardiopata, ou para pacientes com impossibilidade de elevação do TSH, como os portadores de doença hipofisária.

Cuidados: Não é recomendado seu uso em pacientes com metástases craniana e coluna, pelo risco de edema e hemorragia.

Efeitos colaterais: cefaléia e náuseas (mais frequentes), sintomas de IVAS (febre baixa, astenia), tontura e dor (no local das metástases) e dor no local da aplicação com erupção cutânea.

Modo de execução: Aplicar Thyrogen® 0,9 mg por dia, por dois dias consecutivos IM (conforme Figura 1).

Iniciar o teste sempre as segundas feiras. Colher sangue basal para dosagem de TSH, T4 livre, tireoglobulina e anticorpos anti-Tireoglobulina.

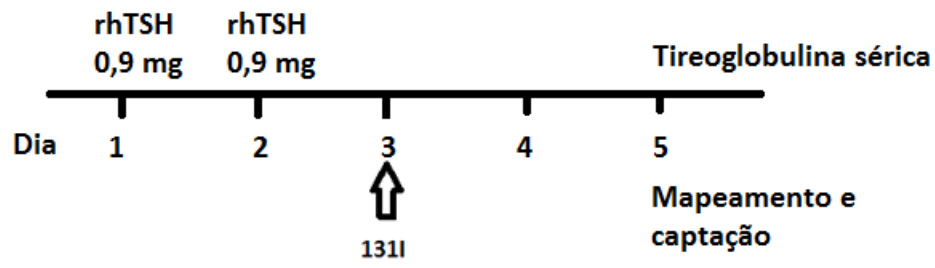
A subida do TSH ocorre no 3º dia (24 horas após a segunda aplicação) e os valores são geralmente > 50 mU/L.

No 5º dia (sexta-feira) (72 horas após a 2ª aplicação) mede-se o valor de tireoglobulina sérica. Neste momento o TSH está pouco elevado ou até mesmo normal. Não existe padronização para outras doses de Thyrogen® com o propósito de seguimento de carcinoma diferenciado da tireóide. Não há padronização para crianças.

Thyrogen ® é fornecido como 1 kit, contendo 2 ampolas.

Modo de aplicação: Adicionar 1,2 ml de água esterilizada ao pó contido no frasco, girar o frasco delicadamente até dissolução completa, pegar **1,0 ml** da solução reconstituída de Thyrogen® (equivale a injetar **0,9 mg** de TSH Recombinante) intramuscular.

Este teste pode ser realizado em conjunto com a Pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) com ¹³¹I. Este procedimento é marcado pelo Serviço de Medicina Nuclear. A dose do radioisótopo é dada 24 horas após a segunda dose de Thyrogen®. A captação é feita no 5º dia, juntamente com a coleta de sangue (Figura abaixo).



Laboratório de Hormônios e Genética Molecular da Disciplina de Endocrinologia Localização: PAMB-2º andar bloco 6

Tel. da recepção do Laboratório: 2661- 6148

Tel. secretária do Laboratório: 2661-7512

Acesso ao manual de exames: <http://www.dlc.edm.org.br> – **manual de exames** (para verificar exames disponíveis, condições de coleta, valores normais e prazo de liberação e valores normais)

Orientação para coleta de sangue para dosagens hormonais

Exames colhidos em tubo de tampa vermelha de 6 mL com gel

Nemônico	Nome do exame
COMPS	11 Desoxicortisol
17 PRE	17-Hidroxipregnenolona
17OHP	17-Hidroxiprogesterona
25VD	25-Hidroxivitamina D
ADIP	Adiponectina
ALDO	Aldosterona
D4	Androstenediona
IA2	Anticorpo Anti-Tirosina Fosfatase
GAD	Anticorpo Anti-Descarboxilase do Ácido Glutâmico
TRAB	Anticorpo Anti-Receptor de TSH
IAA	Anticorpo Anti-Insulina
CALC	Calcitonina
F	Cortisol
DHEAS	Dehidroepiandrosterona Sulfato
DHT	Dihidrotestosterona
INIB	Inibina B
IGF1	Insulin-Like Growth Factor
IGFBP3	Insulin-Like Factor Binding Protein
LEP	Leptina
ANTTPO	Anticorpo Anti-Peroxidase
ANTITG	Anticorpo Anti-Tireoglobulina
Exames colhidos em tubo de tampa vermelha de 6 mL com gel	

Nneumonico	Nome do exame
E2	Estradiol
SHBG	Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais
GH	Hormônio do Crescimento
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
LH	Hormônio Luteinizante
INS	Insulina
PPC	Peptídeo C
MPRL	= Macroprolactina
PROG	Progesterona
PRL	Prolactina
SUBA	Subunidade Alfa dos Hormônios Glicoprotéicos Hipofisários
TESL	Testosterona Livre
TESTO	Testosterona
TGA	Tireoglobulina
PTH	Paratormônio
TSH	Hormônio Tireo-Estimulante
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina Livre
T3	Triiodotironina
ANTI21OH	Anticorpos Anti 21-Hidroxilase
CROMA	Cromogranina A
ESTRONA	Estrona
TBG	Globulina Ligadora da Tiroxina
PROIN	Pró-Insulina
1,25vd	1, 25-Hidroxivitamina D

Exames que necessitam de coleta especial

- **MITO= Mitotano** (tubo azul escuro com heparina sódica)
- **Glucagon e Renina** = 1 tubo tampa roxa –Temp. ambiente
- ACTH**: 1 tubo plástico tampa roxa com EDTA 4 mL, no gelo.
- Renina**: Tubo de plástico tampa roxa com EDTA de 4 mL. (Temp. Ambiente)
- Vasopressina (ADH)**: Tubo de plástico tampa roxa com EDTA de 4 mL, no gelo.
- Dosagem de Calcitonina, PTH e Tireoglobulina** em lavado de punção de nódulo cervical. Após punção do nódulo e realização das laminas lavar a agulha de punção em 1 mL de solução salina e colocar no gelo.
- Osteocalcina, CTX e P1NP**: 1 tubo de plástico tampa roxa com EDTA, em temperatura ambiente, CTX deve ser colhida até as 9:00 horas pelo ritmo circadiano.
- FGF-23**: 1 tubo plástico tampa roxa com EDTA, no gelo.
- Catecolaminas Plasmáticas**: pegar tubo especial no Laboratório Clínico no Ambulatório do InCor; para realizar a coleta; manter tubo no gelo pré e pós-coleta, envolto em saco plástico para evitar hemólise pelo gelo; o paciente deverá estar em repouso por 1 hora e em jejum.
- VMA, Catecolaminas e Metanefrinas Urinárias**: Desprezar a primeira urina e colher da segunda até a primeira urina do dia seguinte inclusive; armazenar urina na geladeira em frasco escuro ou envolto em papel. Encaminhar ao Bloco 7 do Laboratório Central para ser enviado ao InCor para dosagem.
- Cortisol Urinário livre**: urina de 24 horas (marcar volume total no tubo e no pedido).
Obs: Colocar a data no tubo e na requisição do dia da coleta e não do dia do encaminhamento ao laboratório.
Observação 1- Todas as amostras colhidas no gelo necessitam centrifugação refrigerada (4°C por 5 min/3000rpm).
- Cortisol salivar** – Salivete – coletor disponível no Lab de Hormônios 2 andar bloco 6.

Observação 2: Os soros ficam armazenados no laboratório por apenas 3 dias após a liberação dos resultados.

Coleta de Exames Citogeneticos e Moleculares

1-Coleta de material para Cariótipo e FISH

Colher 3 ml de sangue em 1 tubo a vácuo, estéril contendo heparina, identificado com o nome do paciente; caso não disponha de tubo estéril com heparina, pode ser colhido o sangue em seringa estéril heparinizada, e a seringa deve ser vedada ou com tampa própria ou com agulha com rolha de cortiça ou borracha. Neste último caso, ter cuidado de fixar o embolo com esparadrapo para evitar perda da amostra. Não congelar a amostra, mante-la em geladeira a 4 C e encaminhar ao laboratório o mais rapidamente possível após a coleta, em isopor contendo gelo normal.

2-Coleta de material para extração de DNA

Sangue: 8 mL de sangue distribuídos em 2 tubos de hemograma, no gelo identificados com o nome do paciente. Pedir consentimento informado do projeto de pesquisa antes da coleta para estudo molecular

Líquido amniótico: 10 mL de líquido amniótico em tubo seco, (não colocar anti-coagulante) no gelo.

3-Coleta de DNA em SWAB oral

Para coleta de DNA de pacientes ou familiares que vivem distantes de São Paulo ou de crianças pequenas sem acesso venoso. A quantidade de DNA obtida é bem menor em células da mucosa oral.

Bochechar com água 5 vezes para limpar bem a boca e cuspir.

Colocar um papel toalha ou guardanapo limpo em cima da mesa e abrir os tubinhos com tampa. Abrir os pacotes de escovinhas (swabs utilizados para coleta citológica) com cuidado, deixando por cima do papel para não contaminar. Não deixar encostar nada na escovinha em nada, nem nas mãos.

Pegar 1 escovinha e esfregar por dentro da bochecha, fazendo movimentos circulares 10 vezes e colocar dentro de 1 tubo. Cortar com uma tesoura o cabinho rente à escova com o cuidado de não encostar a tesoura na escova de modo que a tampinha do tubo feche e a escovinha fique dentro

Repetir o procedimento mais 2 vezes com as outras duas escovas, utilizando a outra bochecha.

Colher 3 tubos com 3 escovinhas dentro de cada eppendorf

Exames Terceirizados

Exames que não são realizados no laboratório podem ser realizados em laboratórios terceirizados para fins diagnósticos e com justificativa, pois são geralmente de alto custo.

Mnemônico	Nome do Hormônio
1,25 vit D	1,25 vitamina D
ADH	Hormônio antidiurético
Anti-21OH	Anticorpo anti 21 hidroxilase
Corticosterona	Corticosterona
DHT	Diidrotestosterona
E1	Estrona
17OHPreg	17-hidroxipregnenolona
IAA	Anticorpo anti-insulina
Mitotano	
Proinsulina	
Metanefrinas plasmáticas	
IGG4	
Dosagem de sulfonilureia	
Glucagon	
Cromogranina	
Anticorpo antireceptor de insulina	

Funcionamento da Sala de Testes do Serviço de Endocrinologia

5º andar PAMB 4B- Telefone 2661-6745

A sala de testes tem como objetivo realizar os testes dinâmicos indicados pelos médicos da disciplina tanto nos pacientes do SUS quanto nos de convênio ou particulares. Dispõe de espaço para a realização de 7 testes diariamente pela manhã às 7:30h (com exceção às terças-feiras, dia em que a sala está reservada para leitura dos glucosímetros e realização da dextro). O tempo máximo para agendamento tem sido de 2 semanas.

Exames basais serão coletados a pedido médico em condições especiais e cada caso deve ser avaliado pela enfermeira responsável pela sala de testes.

A coleta de sangue para protocolos de pesquisa deverá ser solicitada por escrito chefe da sala de testes (Dra Maria Candida V Fragoso) anexando um resumo do projeto, indicando o número e tipo de coletas, de acordo com o formulário de protocolos disponíveis na sala de testes antes de início do protocolo.

Orientação aos médicos

1- Os exames devem ser agendados na presença da enfermagem

2- Preencher o livro de solicitações de teste com clareza ou seja:

- Identificar o paciente com etiqueta

- Preencher todos os dados solicitados no caderno

- Carimbar e assinar o livro de agendamento

- Deixar a requisição de testes dinâmicos (disponível nos consultórios e na sala de teste) carimbada e assinada com os nomes dos hormônios e tempos de coleta claros e legíveis, com pelo menos mais 3 etiquetas.

- Em caso de exames de bioquímica e hormônios é necessário fazer duas requisições já que as amostras são encaminhadas para 2 laboratórios diferentes.

Os rótulos dos tubos são feitos pelas funcionárias com base nas informações do livro e tempos incorretos resultarão em coletas incorretas. Os tempos dos testes devem seguir a apostila de testes da clínica que está junto do livro para ser consultada. Tempos de coleta diferentes do padronizado deverão ser justificados junto a comissão da sala de testes. No caso do teste não estar na apostila, favor entregar a comissão o protocolo do teste com uma solicitação de inclusão na nova apostila.

2- Ao agendar o teste orientar o paciente para chegar até as 7:30 horas impreterivelmente, em jejum, e procurar a sala de teste.

3- Após 12:00h, caso seja necessário coleta de sangue ou no caso de testes prolongados, que ultrapassem este horário, todos os procedimentos deverão ser realizados pelo médico, que ficará responsável pela sala.

- No caso de testes que necessitem de cálculo e preparo de medicação e que poderão causar mal-estar e alterações nos pacientes (ITT, clonidina, infusão de cálcio e bicarbonato e teste combinado) deverão ser agendados na segunda-feira quando haverá um médico escalado responsável pelos cálculos e pela supervisão do paciente. Para os testes que exigem supervisão médica forem agendados fora das segundas-feiras o médico

que agendou deverá estar presente. Para os demais testes a administração da medicação será feita pela enfermeira. O paciente agendado para o teste já estará com sua veia punccionada para a coleta dos tempos basais antes da chegada do médico, portanto é absolutamente necessário que o médico que agendou o exame compareça a sala de testes para evitar que o paciente seja punccionado sem a realização do teste. As intercorrências durante os testes (ex perda da veia, hipotensão, hipoglicemia grave que necessitou de infusão de glicose, etc devem ser **anotadas no livro de agendamento dos testes** e num **receituário para o paciente levar ao seu médico**.

5- A realização de glicemia capilar e administração de insulina, somente será feita sob solicitação médica por escrito (prescrição), de médico do Serviço de Endocrinologia. Para a administração de outros medicamentos, o paciente deverá ser encaminhado, com a prescrição para o hospital dia.

6- As intercorrências com os pacientes no ambulatório serão atendidas por quaisquer dos médicos presentes e o encaminhamento do paciente (Hospital dia ou PS) deverá seguir as orientações já definidas para o ambulatório.

Funcionários da Sala de Testes da Disciplina de Endocrinologia:

Médicos responsáveis pela sala de testes

Responsável: Maria Cândida Villares Fragoso

Co-responsável: Larissa Gomes

Enfermeiras responsáveis pela sala de teste

Francisca Alves Macedo

Maria Tereza dos Santos Carvalho

Auxiliares de Enfermagem

Renata Barreto Teixeira

Milena Ferreira de Lemos Oliveira

Rosana Vieira Coutinho

Selma Georgino Ambrosio

II- Conduta nas Urgências e Emergências em Endocrinologia

Organização: **Sharon Nina Admoni** (Médica ex-preceptora da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo)

Colaboradores: **Patrícia Helena Zanoni, Daniel Fiordelisio de Carvalho, Leila Suemi Harima Letaif** (Médicos Ex-Preceptores da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo)

Consultoria: este capítulo foi realizado baseado na experiência clínica de médicos assistentes da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, com complementação da literatura listada

Dra. Berenice Bilharinho de Mendonça

Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dra. Ana Cláudia Latronico Xavier

Professora Titular da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dra. Márcia Nery

Médica-assistente, Chefe da Unidade de Diabetes, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dra. Maria Adelaide Albergaria Pereira

Médica-assistente, Chefe da Unidade de Endocrinologia Geral, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dr. Marcello D. Bronstein

Professor Livre-docente e Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dr. Malebranche Berardo Carneiro da Cunha Neto

Médico-supervisor, Unidade de Neuroendocrinologia, Divisão de Neurocirurgia, HCFMUSP

Dra. Nina Rosa Castro Musolino

Professora Colaboradora e Médica-assistente, Divisão de Neurocirurgia, HCFMUSP

Dr. Pedro Henrique S. Côrrea

Médico-assistente, Chefe da Unidade de Doenças Ósteo-Metabólicas, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dra Regina Matsunaga Martin

Médica-assistente, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dra Suemi Marui

Médica-assistente, Chefe da Unidade de Tireóide, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dr. Meyer Knobel

Professor Livre-docente, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Dr. Nicolau Lima Neto

Médico-assistente, Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP

Introdução

A endocrinologia é uma especialidade que trata principalmente de doenças de caráter ambulatorial. As emergências endocrinológicas, com exceção daquelas relacionadas à descompensação do diabetes mellitus, são raras. Entretanto, estas condições são potencialmente graves e devem ser prontamente reconhecidas e tratadas, muitas vezes antes da confirmação diagnóstica.

As orientações a seguir não visam discutir a fisiopatologia ou etiologia das emergências endocrinológicas, mas sim fornecer orientações práticas para seu pronto tratamento com a finalidade de evitar complicações.

1) Cirurgia hipofisária

A cirurgia hipofisária constitui a base de tratamento da maioria dos tumores hipofisários – acromegalia, cushing e tumores não funcionantes. Nesta região, também são encontrados outros tumores potencialmente cirúrgicos, como craniofaringeomas, meningiomas, cordomas de clivus etc.

A condução do caso no intra e pós-operatório deve ter como focos evitar, diagnosticar e tratar as possíveis complicações inerentes ao procedimento, além de averiguar a eficácia da cirurgia.

Sendo assim, para o manejo das complicações pós-cirúrgicas, pode-se dividir os adenomas em **produtores e não produtores de glicocorticoide**.

No primeiro grupo (produtores de glicocorticoide) a **reposição de glicocorticoide** no pós-operatório é mandatória, tendo em vista a alta probabilidade de insuficiência suprarrenal subsequente.

Já no segundo grupo (não produtores de glicocorticoide), a possibilidade de insuficiência suprarrenal é estimada com base na avaliação clínica, laboratorial e radiológica realizada no pré-operatório e no grau de manipulação e sangramento que ocorreram na cirurgia.

Outra preocupação que se deve atentar no pós-operatório de cirurgia hipofisária refere-se à **lesão de neuro hipófise/haste** e da região hipotalâmica – que pode ser transitória ou definitiva – com conseqüente atordoamento da liberação de hormônio anti-diurético (ADH). Neste momento, pode ocorrer um padrão de liberação conhecido como **trifásico** (embora nem sempre as três fases estejam presentes):

- Inicialmente Diabetes Insipidus (DI),
- Seguido de Síndrome de Secreção Inapropriada de ADH (SIADH),
- Novamente DI.

Por apresentar este padrão e devido ao fato de a mudança de uma fase para outra ser relativamente rápida, é importante a **observação atenta da diurese e da natremia e natriurese do paciente**.

Na internação:

- **Solicitar:** T4 livre, cortisol, DHEAS e sódio para todos e atualizar dosagem dos hormônios que o tumor produz ou induz a produção (ex: GH e IGF-1 em acromegálicos).

Na alta hospitalar – no 5º pós-operatório dosar

- Cortisol e sódio para todos (O cortisol sérico às 8:00 no 5º-7º PO é um parâmetro útil no prognóstico da remissão da doença de Cushing quando abaixo de 3 mcg/dl.)
- ACTH na doença de Cushing
- Prolactina nos prolactinomas
- GH, IGF-1 e prolactina nos acromegálicos
- FSH, LH e subunidade alfa nos gonadotrofinomas
- TSH, T4 livre e subunidade alfa nos tireotrofinomas.

Reposição de glicocorticóides:

Indicação:

- Grande manipulação cirúrgica (tumores duros, sangrantes) independente da cortisolemia pré-operatória
- Macroadenomas hipofisários não produtores de ACTH com cortisol pré-operatório recente < 13 µg/dl:
 - Cortisol pré-cirúrgico < 9 µg/dl → manter a cortisona durante toda a internação e após a alta.
 - Cortisol pré-cirúrgico 9-13 µg/dl, administrar apenas a cortisona parenteral no PO imediato
- Na doença de Cushing a partir do PO imediato, ao chegar na UTI

Forma de administração:

- **Intra-operatório e pós-operatório imediato:**
 - Hidrocortisona 100 mg EV imediatamente antes da indução anestésica e manter 50 mg a cada 8 hs.
- **Pós-operatório:** Acetato de cortisona via oral
 - 1º PO: 25 mg às 08:00, 14:00 e 22:00 hs.
 - 2º PO: 25 mg às 8:00 e 14:00 hs.
 - 3º e 4º PO: 25 mg às 8:00 hs e 12,5 mg às 14:00 hs.
 - 5º PO: Alta com 25 mg às 8:00 hs e 12,5 mg às 14:00 hs

Microadenomas e cortisol pré-operatório > 13 µg/dL:

- **Intra-operatório e pós-operatório imediato:** não administrar glicocorticóide.
- Prescrever todos os dias hidrocortisona 100 mg via endovenosa se houver hipotensão arterial sintomática.

Reposição de Acetato de Desmopressina quando necessário (DDAVP)

Pós-operatório:

Controlar diurese a cada 2 horas. Se sede intensa e diurese > 600 ml / 2 horas:

- Colher sódio sérico antes da administração de DDAVP
- DDAVP 1/8 ampola (1 ml = 4 µg) via subcutânea

Nunca administrar DDAVP se hiponatremia mesmo na presença de diurese elevada e **nunca administrar DDAVP em horário fixo até o 10-14º PO**: deixá-lo sempre prescrito a critério médico, a não ser que o paciente já o utilizasse no pré-operatório

Manutenção ambulatorial:

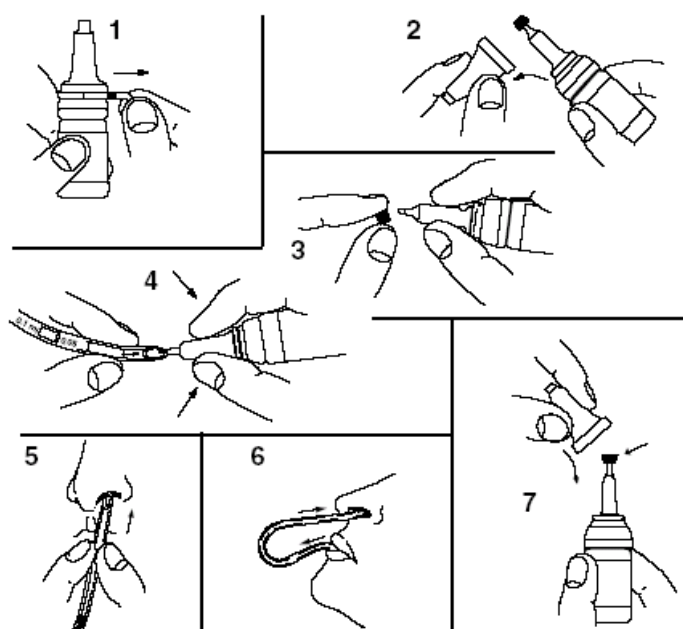
Iniciar DDAVP com dose diária de 0,1 mg via oral (meia hora antes ou 2 horas após qualquer refeição) ou 5 µg via nasal - em dose única à noite ou 2 vezes ao dia.

Dose habitual: 0,1 a 0,2 mg via oral 2-3 vezes ao dia ou 2,5 a 20 µg via nasal ao dia.

Apresentações do DDAVP:

- DDAVP spray nasal: 1 puff = 10 µg. Cem vezes mais potente que o oral.
- DDAVP solução nasal: 1 ml = 100 µg. Cem vezes mais potente que o oral. Cânula com marcações a cada 0,025 ml (2,5 µg) – vide figura abaixo
- DDAVP comprimido: 1 comprimido = 0,1 mg ou 0,2 mg.
- DDAVP ampola: 1 ml = 4 µg. Cinco a dez vezes mais potente que o nasal.

Orientação de uso do DDAVP nasal:



4. Segure a parte graduada no túbulo plástico com uma mão e coloque os dedos da outra mão em torno da parte cilíndrica do gotejador. Coloque a ponta do gotejador para baixo contra a extremidade do túbulo marcada com uma seta e comprima o gotejador até que a solução atinja a graduação desejada. A marca não numerada entre a extremidade do túbulo e a marca de 0,05 corresponde a aproximadamente 0,025 ml. Se houver dificuldade no

enchimento do túbulo, pode-se usar seringa de diabetes ou tuberculina para retirar a dose e encher o túbulo.

5. Segure o túbulo com os dedos a aproximadamente 2,0 cm da extremidade e introduza-o em uma narina até que as pontas dos dedos atinjam a narina.

6. Coloque a outra extremidade do túbulo na boca. Prenda a respiração, incline a cabeça para trás e, em seguida, sopra fortemente pelo túbulo de modo que a solução atinja o local exato na cavidade nasal. Este procedimento permite que a medicação fique limitada à cavidade nasal e não passe para a garganta.

7. Após o uso feche a tampa plástica. Lave o túbulo com água e sacuda vigorosamente até retirar completamente a água contida no túbulo. O túbulo pode então ser usado para a aplicação seguinte.

2) Síndrome da secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH)

Deve-se **suspeitar da SIADH** em todo paciente com hiponatremia, osmolalidade urinária inapropriadamente elevada, sódio urinário elevado e sem alteração no equilíbrio ácido-básico. As **principais causas** de SIADH, tendo-se afastado insuficiência suprarrenal e hipotireoidismo, são: afecções de sistema nervoso central (hemorragias, acidentes vascular-cerebrais, infecções, etc), tumores produtores de ADH (como carcinoma pulmonar de pequenas células), drogas (clorpropamida, carbamazepina, ciclofosfamida, etc), cirurgias de grande porte, cirurgias hipofisárias, doença pulmonar, HIV, administração exógena de DDAVP e SIADH hereditário. O tratamento baseia-se na presença ou não de quadro clínico e na velocidade de instalação do mesmo.

Diagnóstico:

- Hiponatremia não hipovolêmica
- Osmolalidade plasmática baixa
- Osmolalidade urinária inapropriadamente elevada (acima de 100 mOsm/kg)
- Concentração de sódio urinário acima de 40 mEq/l
- Ausência de hipotensão, hipovolemia e hipocalemia.
- Função tireoidiana, renal e suprarrenal normais

Tratamento

Casos assintomáticos:

- Restrição hídrica, quando possível, aumentando-se a oferta de NaCl via oral,

Casos sintomáticos moderados:

- Soro fisiológico
- Furosemida 20 mg por via endovenosa
- Objetivo: elevação do sódio sérico de 0,5-1,0 mEq/L/h.
- Dosar sódio sérico a cada 4 horas e ajustar a velocidade de infusão do soro fisiológico.
- Suspende tratamento quando houver elevação do sódio sérico de 8-12 mEq/L nas primeiras 24 hs.

Casos sintomáticos agudos ou com sintomas neurológicos:

- NaCl 3% - 1-2 ml/kg/h por via endovenosa
- Furosemida 0,5 a 2 mg/kg/dia, dividido em 2-3 vezes. Objetivo: elevação do sódio sérico de 2 mEq/L/h.
- Dosar Na sérico a cada 2 horas e ajustar a velocidade de infusão do NaCl 3%.

Cálculo da variação esperada do sódio sérico com infusão de 1 litro de qualquer solução:

$$\Delta \text{ Na estimada} = [\text{Na}] \text{ infusão} - [\text{Na}] \text{ sérico} / \text{Água corporal total} + 1$$

Água corporal total por sexo e idade:

Sexo e faixa etária	Água corporal total
Homem < 65 anos	Peso (kg) x 0,6
Homem ≥ 65 anos	Peso (kg) x 0,5
Mulher < 65 anos	Peso (kg) x 0,5
Mulher ≥ 65 anos	Peso (kg) x 0,45

Hiponatremia crônica:

- Tratar a causa, quando possível.
- Restrição hídrica de 500 a 1000 ml por dia.
- Se inefetivo ou pouco tolerado:
 - NaCl via oral 6 a 12 gramas por dia.
 - Carbonato de lítio por via oral 600 a 1200 mg ao dia.
 - Demeclociclina por via oral 300 a 600 mg 2 vezes ao dia.

Os antagonistas de ação do ADH (vaptanos) são mais eficiente e menos tóxicos. Aguardamos disponibilidade para uso clínico em nosso país.

Hipovolemia com elevação do BNP, em hiponatremia com alta fração de excreção de sódio, deve ser tratada com soluções salinas e fludrocortisona pela alta probabilidade de síndrome perdedora de sal.

3) Complicações agudas do diabetes

Hiperglicemias

As emergências hiperglicêmicas do *diabetes melitus* são classificadas em: cetoacidose diabética (CAD) e estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH), que diferem entre si pelo grau de hiperglicemia e a presença ou não de cetoacidose. Deve-se suspeitar destas condições em todos os pacientes com hiperglicemia, especialmente se associada à desidratação. Com o uso de inibidores do SGLT2 existe a possibilidade de ocorrer cetoacidose com glicemia inferior a 250 mg/dL.

Definições:

- Cetoacidose Diabética: pH arterial < 7,3 + Bic <18 mEq/L + glic > 250 mg/dL + cetonemia/cetonúria positivas (cetonúria 3+ ou 4+)
- Estado hiperglicêmico hiperosmolar: pH > 7,3 + Bic > 15 mEq/L + glic > 600 mg/dL + cetonemia/cetonúria negativas ou leve (cetonúria + ou ++).

Tratamento:

O tratamento é baseado em:

- Identificação do fator desencadeante
- Correção do distúrbio hidro-eletrolítico
- Correção da hiperglicemia
- Estabelecimento posterior de terapêutica crônica adequada

1) Suspeita clínica

Avaliação clínica minuciosa (monitorização, vias aéreas/consciência, acesso venoso)

Exames: glicemia, sódio, potássio, cloro, gasometria arterial, creatinina, ureia, hemograma, urina I, cetonúria ou cetonemia e ECG. Outros exames conforme suspeita clínica.

Avaliar desidratação e iniciar NaCl 0,9 % (15 a 20 mL/Kg por hora) até reversão dos sinais de desidratação

2) Correção de distúrbios hidro-eletrolíticos

A) Hidratação (hipovolemia revertida)

Sódio corrigido ≥ 135 mEq/L: Soro a 0,45% endovenoso 250 a 500 mL/hora (4-14 mL/kg/hora)

Sódio corrigido < 135 mEq/L: Soro a 0,9% endovenoso 250 a 500 mL/hora (4-14 mL/kg/hora)

OBS: Sódio corrigido = sódio medido + (glicemia – 100) / 100 x 1,6

- Quando glicemia estiver menor que 250 mg/dL

NaCl 0,9% + Soro glicosado 5% (solução meio a meio): 150-250 mL/h

B) Potássio - Checar potássio sérico de 2/2 hs. Manter entre 4,0 e 5,0 mEq/L

< 3,3 mEq/L:

Não administrar insulina – risco de hipocalemia e arritmias

Repor KCl 19,1% 20 a 30 mEq/hora na solução de hidratação.

Medir potássio após a infusão.

3,3 a 5,3 mEq/L: Prescrever insulina e KCl.

KCl 19,1% 20 a 30 mEq endovenoso em cada litro de soro infundido, para manter entre 4,0 e 5,0 mEq/L

5,3 mEq/L: Não prescrever potássio.

4) Correção da hiperglicemia - Administração de insulina

OBJETIVOS: reduzir a produção hepática de glicose e aumentar a utilização periférica e diminuir a produção de cetonas

Apenas iniciar se potássio > 3,3 mEq/L

Insulina regular endovenosa

Esquema 1

Bolus de 0,1 UI/kg + 0,1UI/Kg/hora em bomba de infusão contínua

Esquema 2

Infusão contínua endovenosa de 0,14UI/kg/h, sem o bolus inicial.

Diluição da solução de insulina:

Preparar solução com SF 100 mL + Insulina R 100 UI → [Insulina] = 1 UI/mL

- Controlar Glicemia capilar 1/1h

- Esperado: redução da glicemia capilar de 50 a 70mg/dL por hora
- Se queda menor que o esperado: dobrar taxa de infusão
- Se manutenção de hiperglicemia: checar acesso

- Quando glicemia capilar = 200mg/dL (CAD) e 250 - 300 (EHH):

Solução de escolha: SG 5% (soro ao meio) - Mesma taxa de infusão

(SG5% 1000mL + NaCl 20% 20mL) - administrar via endovenosa em 2 a 4 horas

- Reduzir taxa de infusão de insulina para 0,02 to 0,05 U/kg por hora

5) Administração de bicarbonato:

pH > 6,9 - Não há necessidade de bicarbonato

pH < 6,9 ou hipercalcemia muito grave- NaHCO_3 8,4% 100 mEq (100 mL) + H₂O destilada 400mL em 2h

Medir pH após infusão

Repetir a infusão de bicarbonato de 2/2 horas, até que o pH esteja $\geq 7,0$.

Estabelecimento posterior de terapêutica crônica adequada: Transição da insulina endovenosa para subcutânea:

Resolução da emergência hiperglicêmica (cetoacidose ou estado hiperosmolar):

- Glicemia controlada (menor que 200 mg/dL).
- pH arterial $> 7,30$.
- Bicarbonato arterial > 18 mEq/L.

Insulina via subcutânea basal + bolus conforme o que o paciente utilizava.

Caso primo- descompensação ou não usava insulina:

- Cálculo de **dose diária** de insulina:

$0,6 \times \text{peso (kg)} \text{ ou taxa recente infusão (U/h)} \times 24 \times 0,8$

Continuar a infusão EV por 1-2 horas após início do esquema com insulina subcutânea.

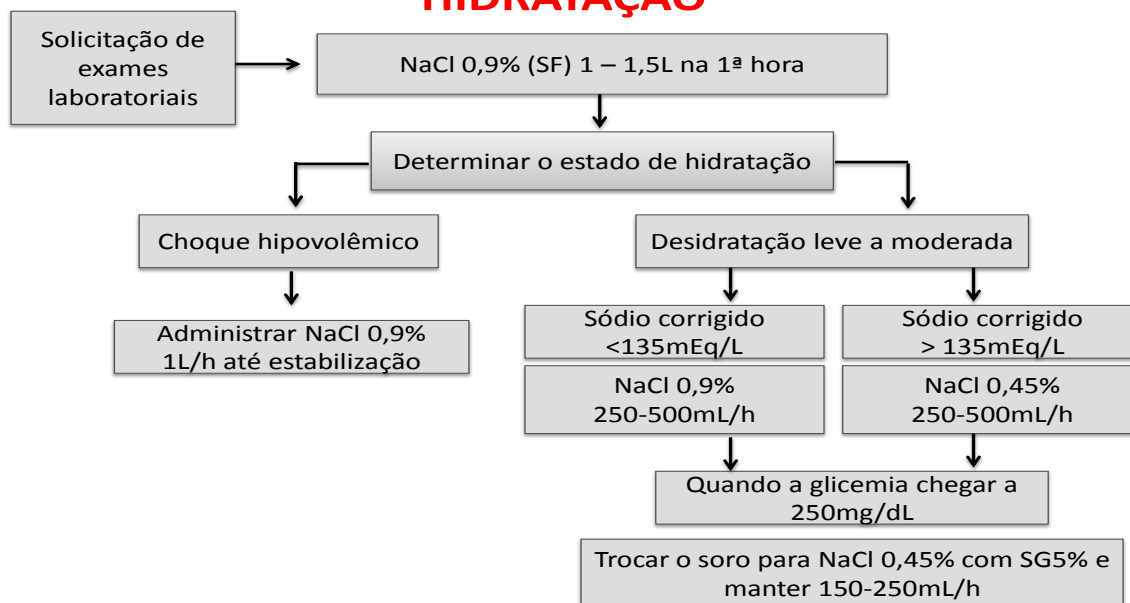
RESUMO

Manejo das Emergências hiperglicêmicas

- 1) Reconhecer e tratar/corrigir o fator precipitante
- 2) Hidratação /Reposição hídrica
- 3) Correção da hiperglicemia
- 4) Monitoração e correção de eletrólitos
 - a. Sódio
 - b. Potássio
 - c. Bicarbonato

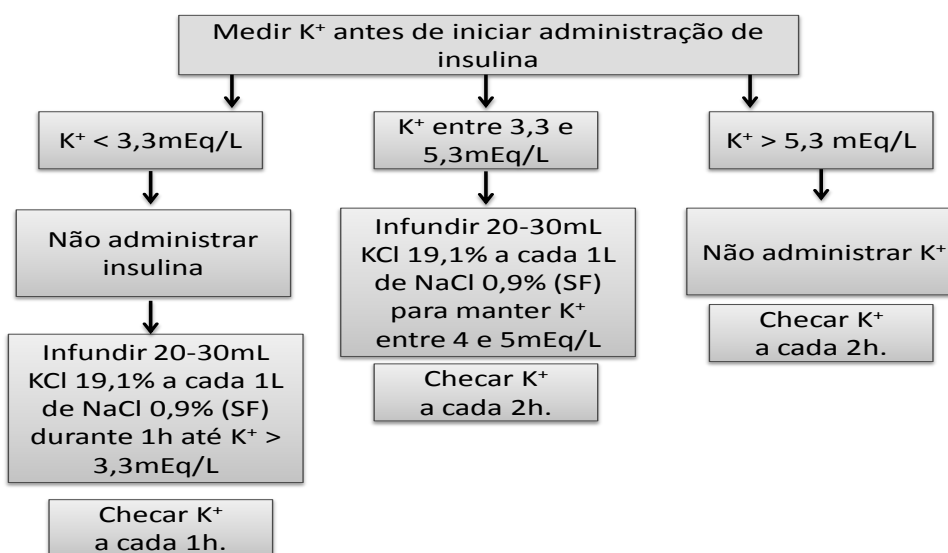
Tratamento das emergências hiperglicêmicas

HIDRATAÇÃO



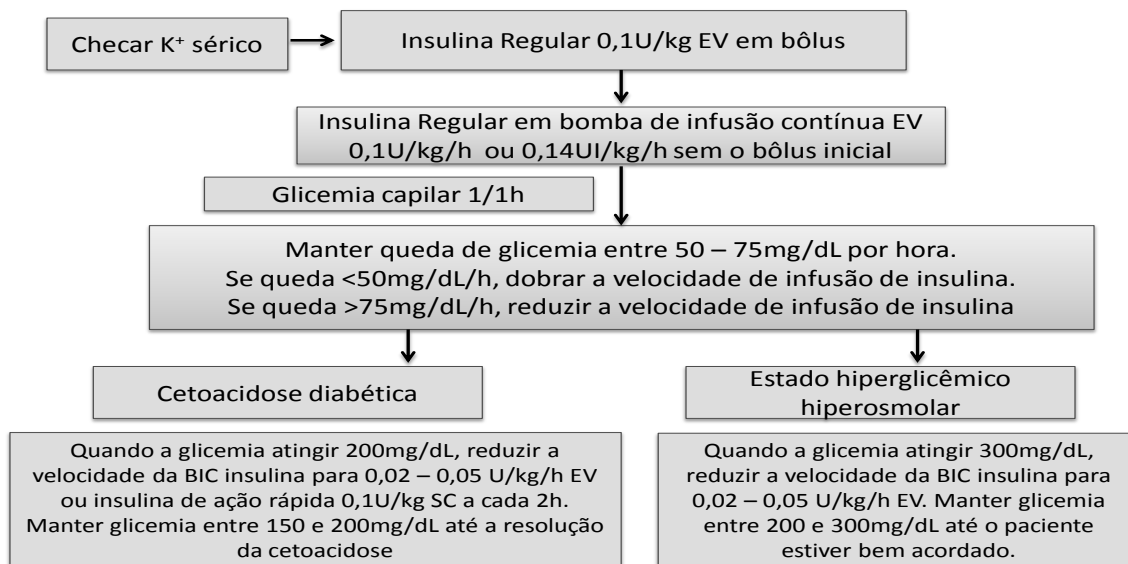
Tratamento das emergências hiperglicêmicas

POTÁSSIO SÉRICO



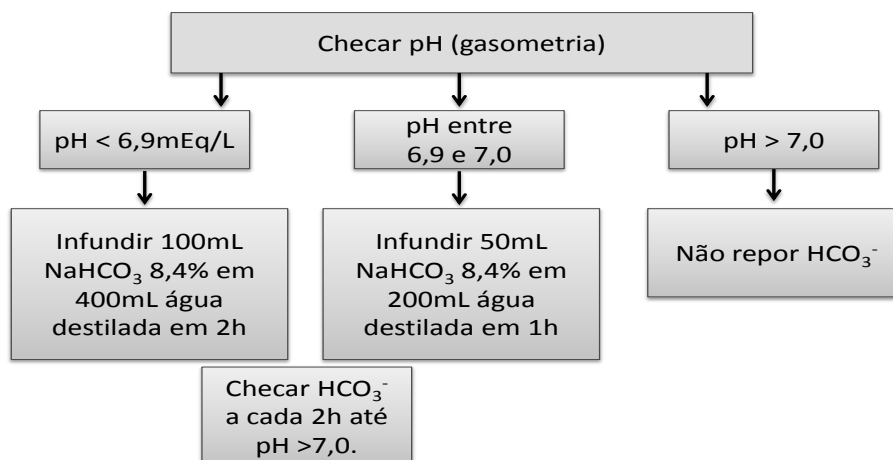
Tratamento das emergências hiperglicêmicas

INSULINOTERAPIA



Tratamento das emergências hiperglicêmicas

BICARBONATO SÉRICO



4) Hipoglicemias

O diagnóstico de hipoglicemia (glicemia $<70\text{mg/dL}$) deve ser aventado em todo paciente diabético que faz uso de insulino-terapia ou secretagogos de insulina, podendo cursar com sintomas adrenérgicos/colinérgicos ou neuroglicopênicos, e mesmo ser assintomática.

Condições primárias que cursam com hipoglicemia – como insulinoma – são mais raras.

O tratamento agudo da hipoglicemia baseia-se fundamentalmente no **grau de consciência** e na sua capacidade de alimentar-se para correção da mesma.

Sempre que possível, é importante identificar a hipoglicemia por meio de aferição da glicemia capilar.

Paciente consciente:

Ingestão de alimentos contendo **15 g de carboidratos** de absorção rápida (ex: um copo de suco de laranja, um copo de refrigerante não diet, um copo de água com uma colher de sopa de açúcar).

Uma medida de glicemia capilar deve ser **repetida após 15 minutos**. Caso mantenha a hipoglicemia o procedimento deve ser repetido.

Pacientes com rebaixamento do nível de consciência ou que devem permanecer em jejum:

- Em ambiente hospitalar:

G50% 30 mL EV. Uma medida de glicemia capilar deve ser **repetida** após 5 minutos.

- Se dificuldade de obtenção de acesso venoso ou se hipoglicemia grave fora do ambiente hospitalar:

Glucagon 1 mg (1 ampola) intramuscular ou subcutâneo. Esta conduta pode ser repetida duas vezes no mesmo episódio.

- Após a recuperação do nível de consciência: Orientar o paciente a se alimentar (se não estiver em jejum)

Pacientes com hipoglicemia grave secundária ao uso de sulfonilureias:

Manter em observação por 16 a 72 h (a depender da meia-vida da medicação)

5) Hiperglicemia hospitalar

Grupo de Hiperglicemia Hospitalar do HCFMUSP: Ana Claudia Latronico, Marcia Nery, Simão Lottenberg, Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima, Sharon Nina Admoni, Priscilla Cukier.

Pacientes com Diabetes Mellitus (DM) têm maior risco de ter enfermidades que necessitam de hospitalização, como doenças coronarianas, cerebrovasculares, vasculares periféricas, infecções e amputações de membros inferiores

Por outro lado, estas doenças, bem como outras situações de estresse metabólico, predis põem ao aparecimento de alterações glicêmicas, que podem ocorrer em pacientes previamente diabéticos ou não. Sendo assim, a hiperglicemia hospitalar (HH), que é definida como uma elevação glicêmica que acontece no ambiente intra-hospitalar, é identificada nas seguintes condições:

- a) **Pacientes com DM conhecido:** pacientes diabéticos que apresentam descompensação glicêmica no momento da internação
- b) **Pacientes com DM recém diagnosticado:** pacientes que não sabiam ser diabéticos e recebem o diagnóstico no momento da internação
- c) **Pacientes com hiperglicemia relacionada à internação:** pacientes sabidamente euglicêmicos, que têm hiperglicemia no momento da internação.

O manejo desta condição baseia-se em:

- Realizar o diagnóstico
- Aferição no momento correto da glicemia capilar
- Administração de forma correta da insulina
- Diagnóstico, tratamento e prevenção da hipoglicemia

Para isso, o grupo de Hiperglicemia Hospitalar do HC FMUSP elaborou os seguintes protocolos:

Protocolo para controle glicêmico em paciente não crítico

Objetivos de tratamento:

→ Alvos glicêmicos:

- Pré prandial: entre 100 e 140mg/dL
- Pós prandial: < 180mg/dL
- Evitar hipoglicemia

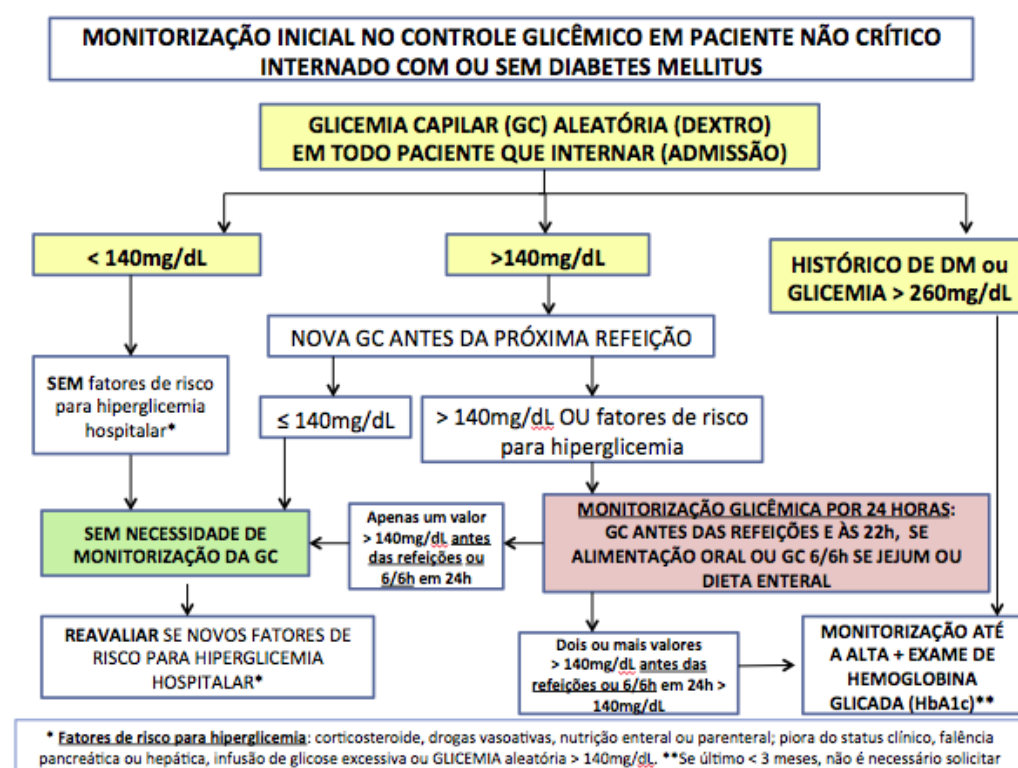
Observações:

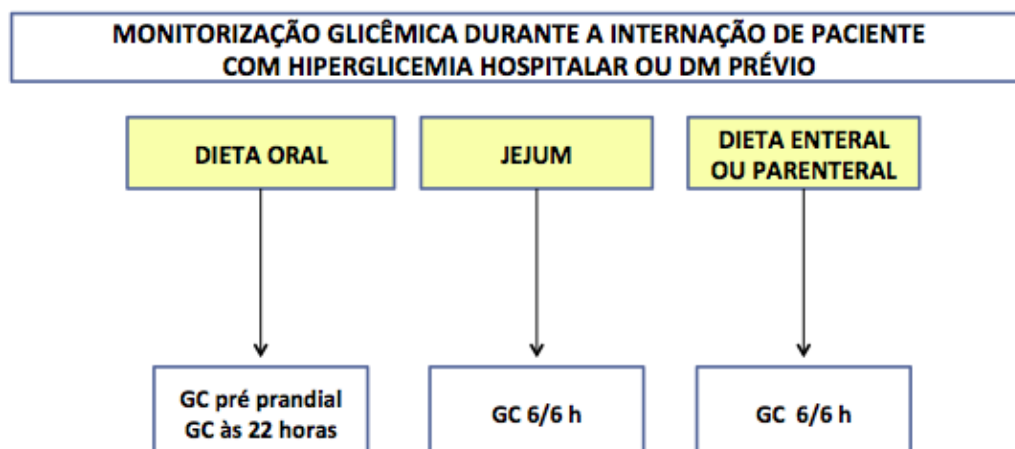
1) Pacientes com DM tipo 1 bem controlados (HbA1c <7,0%) e em uso domiciliar de análogos de insulina de longa ação (insulinas glargina ou detemir) e em contagem de carboidratos: considerar manter 80% das doses ambulatoriais de insulinas e solicitar à equipe de Nutrição informar a contagem de carboidratos da dieta ao paciente.

2) Considerar chamar a equipe de interconsulta da Endocrinologia, se houver dificuldade de controle glicêmico após o 3º dia de protocolo.

3) Considerar solicitar gasometria arterial ou venosa E cetonemia ou cetonúria, na suspeita de cetoacidose diabética ou estado hiperglicêmico hiperosmolar. Confirmadas essas situações de emergência hiperglicêmica, utilizar protocolo específico de insulinização endovenosa ou subcutânea (para emergências hiperglicêmicas).

A avaliação inicial, seguimento e orientações de alta hospitalar estão disponíveis no aplicativo InsulinAPP, que pode ser encontrado no site www.insulinapp.com.br.





Protocolo para correção da hipoglicemia em paciente não crítico internado em insulino terapia

Fatores de risco para hipoglicemia:

Paciente em uso de insulina

Diminuição de dose ou suspensão de glicocorticoide

Uso de sulfonilureias, glinidas e insulinas mistas

Baixo peso (IMC <18,5)

Mudança no aporte calórico

DM tipo 1

Comorbidades (ex: gastroparesia, insuficiência adrenal, renal, cardíaca e hepática)

Uso de “escala-móvel”

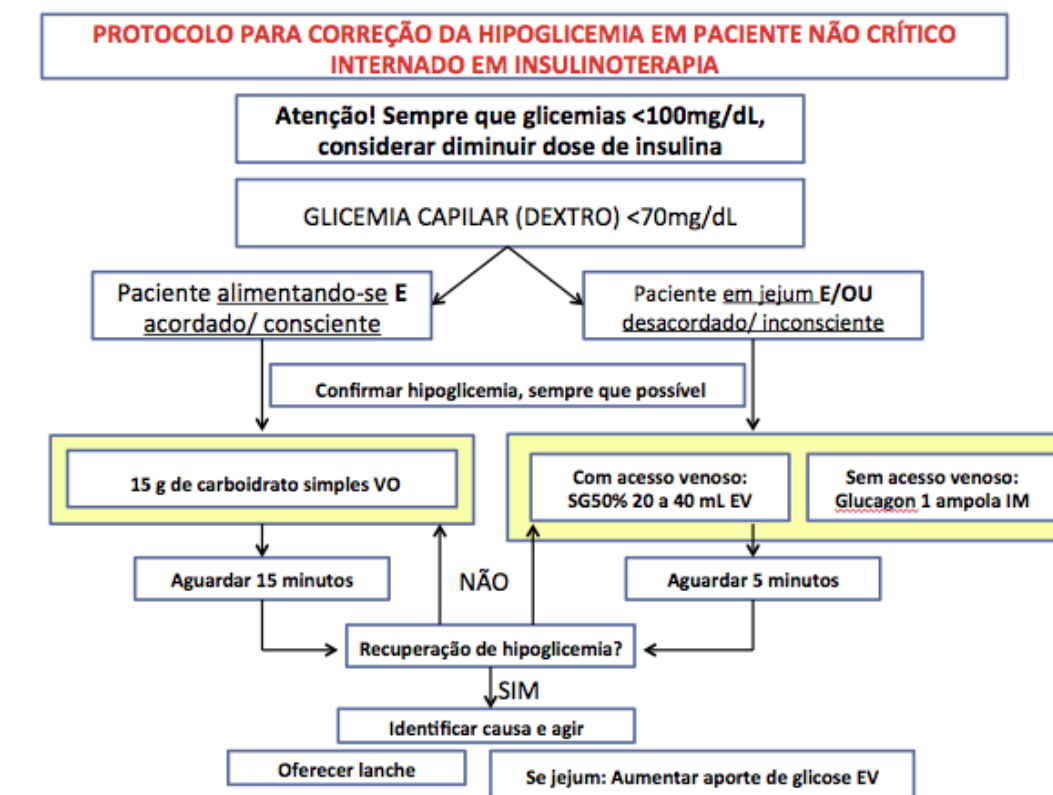
Vômitos

Diminuição da capacidade do paciente de reportar sintomas

Atenção!

- Manter a dose prandial de insulina rápida, caso o paciente se alimente e esteja utilizando tal esquema.

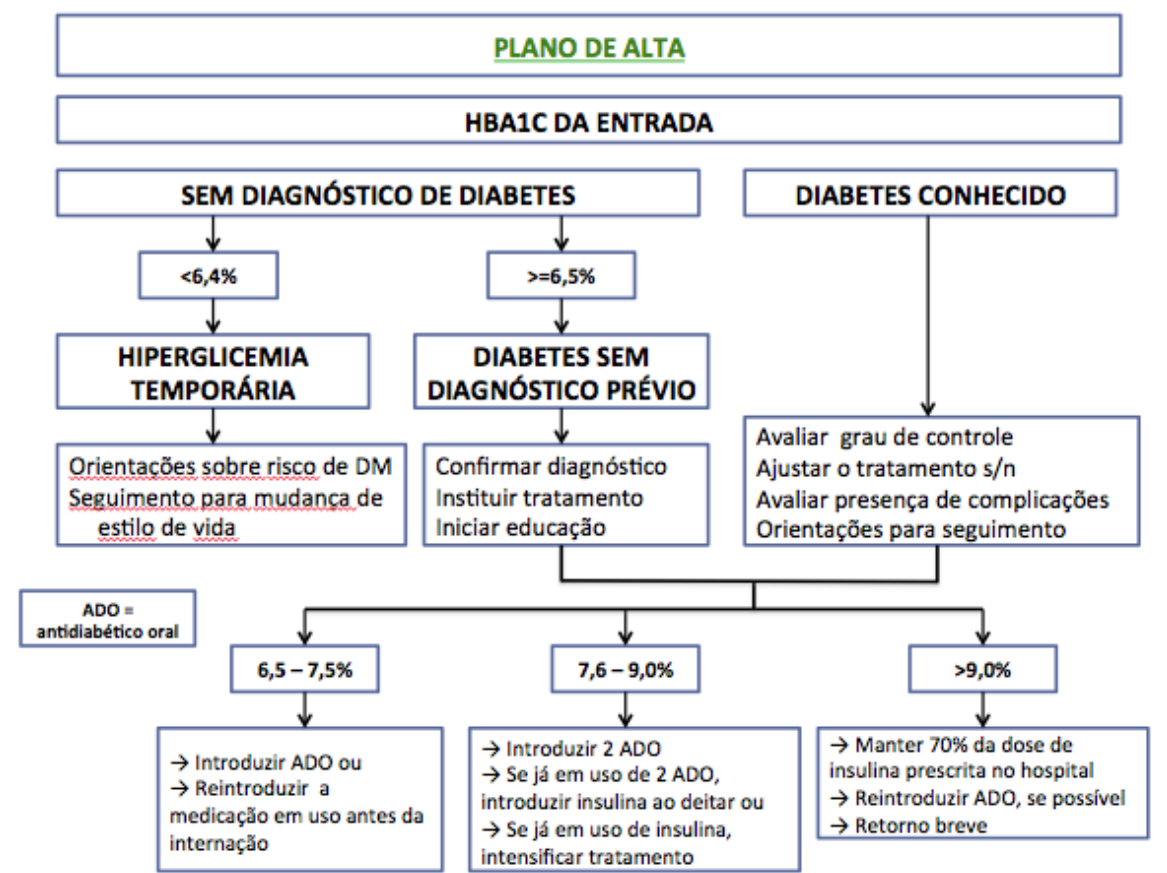
- Não suspender as doses de insulina NPH, glargina ou detemir, caso o paciente as esteja usando.



Alta hospitalar:

O plano de alta depende da etiologia da hiperglicemia





Protocolo para controle glicêmico em paciente crítico

- Uso preferencial de bomba de infusão EV de insulina
- Alvo glicêmico: 140 a 180mg/dL
- Evitar hipoglicemia
- **SUSPENDER OS MEDICAMENTOS ANTIDIABÉTICOS ORAIS** e demais medicações parenterais para o DM (exceto insulina) DURANTE A INTERNAÇÃO

Indicações da bomba de infusão contínua de insulina

- 2 medidas consecutivas de glicemia capilar > 180mg/dl
- Choque de qualquer etiologia
- Controle glicêmico perioperatório
- Corticosteroide em altas doses
- DM1
- Parto
- Edema periférico importante/ hipotermia
- Hepatopatia grave

1. Dilui-se 100 UI de Insulina Regular em 100 mL de Soro Fisiológico	
2. Inicia-se no Algoritmo B. Considerar categoria inicial “A” para pacientes idosos e/ou com insuficiência renal.	
3. Realiza-se GC de 1/1 hora:	- se diminuição de GC <60mg/dL (quando glicemias maiores que 250 mg/dL)→ir para próximo algoritmo - se GC < 140mg/dL 2x → voltar ao algoritmo anterior - se queda > que 100mg/dL → voltar ao algoritmo anterior
4. Se paciente em jejum, acrescentar SG5% 100mL/h	

	GC >200 mg/dl	GC <200 mg/dl
QUEDA < 30 mg/dL OU INCREMENTO	PASSAR PARA O PRÓXIMO ALGORITMO	MANTER ATÉ CRITÉRIOS DE DESLIGAMENTO DE BOMBA
QUEDA 30 – 60 mg/dl	PASSAR PARA O PRÓXIMO ALGORITMO	VOLTAR AO ANTERIOR, (CASO ESTEJA NO MENOR ALGORITMO, REDUZIR VELOCIDADE DE INFUSÃO PELA METADE)
QUEDA 60 – 100 mg/dl	MANTER	VOLTAR AO ANTERIOR, (CASO ESTEJA NO MENOR ALGORITMO, REDUZIR VELOCIDADE DE INFUSÃO PELA METADE)
QUEDA > 100 mg/dl	VOLTAR AO ANTERIOR	VOLTAR AO ANTERIOR, (CASO ESTEJA NO MENOR ALGORITMO, REDUZIR VELOCIDADE DE INFUSÃO PELA METADE)

Algoritmo A		Algoritmo B		Algoritmo C		Algoritmo D		Algoritmo E	
GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h
< 70 = hipoglicemia									
70-99	0,0	70-139	0,3	70-139	0,4	70-139	0,8	70-139	1,1
100-139	0,3	100-139	0,5	100-139	0,8	100-139	1,5	100-139	2,3
140-169	0,5	140-169	1,0	140-169	1,5	140-169	3,0	140-169	4,5
170-199	0,8	170-199	1,5	170-199	2,0	170-199	4,0	170-199	6,0
200-229	1,2	200-229	2,0	200-229	3,0	200-229	5,0	200-229	7,5
230-259	1,5	230-259	2,0	230-259	4,0	230-259	6,0	230-259	9,0
260-289	2,0	260-289	3,0	260-289	5,0	260-289	8,0	260-289	12,0
290-319	2,5	290-319	3,0	290-319	6,0	290-319	10,0	290-319	15,0
320-349	3,0	320-349	4,0	320-349	7,0	320-349	12,0	320-349	18,0
350-379	3,5	350-379	4,0	350-379	8,0	350-379	14,0	350-379	21,0
>380	4,0	>380	6,0	>380	12,0	>380	16,0	>380	24,0

Algoritmo F		Algoritmo G		Algoritmo H		Algoritmo I		Algoritmo J	
GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h

70-139	1,5	70-139	1,9	70-139	2,3	70-139	2,6	70-139	3,0
100-139	3,0	100-139	3,8	100-139	4,5	100-139	5,3	100-139	6,0
140-169	6,0	140-169	7,5	140-169	9,0	140-169	10,5	140-169	12,0
170-199	8,0	170-199	10	170-199	12,0	170-199	14,0	170-199	16,0
200-229	10,0	200-229	12,5	200-229	15,0	200-229	17,5	200-229	20,0
230-259	12,0	230-259	15	230-259	18,0	230-259	21,0	230-259	24,0
260-289	16,0	260-289	20	260-289	24,0	260-289	28,0	260-289	32,0
290-319	20,0	290-319	25	290-319	30,0	290-319	35,0	290-319	40,0
320-349	24,0	320-349	30	320-349	36,0	320-349	42,0	320-349	48,0
350-379	28,0	350-379	35	350-379	42,0	350-379	49,0	350-379	56,0
>380	32,0	>380	40	>380	48,0	>380	56,0	>380	64,0

Algoritmo K		Algoritmo L		Algoritmo M		Algoritmo N		Algoritmo O	
GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h	GC	U/h

70-139	3,4	70-139	3,8	70-139	4,1	70-139	4,5	70-139	4,9
100-139	6,8	100-139	7,5	100-139	8,3	100-139	9,0	100-139	9,8
140-169	13,5	140-169	15	140-169	16,5	140-169	18,0	140-169	19,5
170-199	18,0	170-199	20	170-199	22	170-199	24,0	170-199	26,0
200-229	22,5	200-229	25	200-229	27,5	200-229	30,0	200-229	32,5
230-259	27,0	230-259	30	230-259	33	230-259	36,0	230-259	39,0
260-289	36,0	260-289	40	260-289	44	260-289	48,0	260-289	52,0
290-319	45,0	290-319	50	290-319	55	290-319	60,0	290-319	65,0
320-349	54,0	320-349	60	320-349	66	320-349	72,0	320-349	78,0
350-379	63,0	350-379	70	350-379	77	350-379	84,0	350-379	91,0
>380	72,0	>380	80	>380	88	>380	96,0	>380	104,0

Quando o paciente tiver melhora clínica a terapêutica pode ser modificada para insulino-terapia basal/*bolus*.

Insulina via subcutânea basal + bolus conforme o que o paciente utilizava.

Se primo-descompensação ou não usava insulina:

- Cálculo de **dose diária** de insulina:

$0,6 \times \text{peso (kg)} \text{ ou taxa recente infusão (U/h)} \times 24 \times 0,8$

Continuar a infusão EV por 1 a 2 horas após início do esquema com insulina subcutânea.

6) Crise tireotóxica

A crise tireotóxica corresponde a uma situação de exacerbação súbita das manifestações clínicas do hipertireoidismo, com descompensação de múltiplos sistemas. Apesar de acometer <10% dos hipertireoidismos, a mortalidade na crise tireotóxica é alta (20-30%). A doença de Graves é a causa mais comum de crise tireotóxica. Raramente adenoma tóxico e BMN tóxico levam a essa condição.

Fatores desencadeantes:

- Relacionados com aumento rápido dos hormônios tireoidianos: cirurgia tireoidiana, tratamento com I-131, administração de sobrecarga de iodo (contraste iodado), interrupção indevida de tratamento com anti-tireoidianos ou excesso de hormônios tireoidianos exógenos.
- Outros fatores precipitantes: infecção (principalmente pulmonar), cirurgia não tireoidiana, insuficiência cardíaca, tromboembolismo pulmonar, AVC, trauma, infarto mesentérico, cetoacidose diabética ou hipoglicemia.

Para diferenciar o quadro de hipertireoidismo muito grave da crise tireotóxica, existe um escore que auxilia na definição (Tabela).

Diagnóstico:

suspeitar em todos os pacientes com sinais de hipertireoidismo, como bócio, oftalmopatia (nos casos de doença de Graves), tremores de extremidades, hiperreflexia, pele úmida e quente, hipertensão sistólica e sinais do evento precipitante. Quatro características principais predominam:

- 1) **Febre**, associada a sudorese excessiva, pode resultar em quadro de desidratação e insuficiência renal pré-renal
- 2) **Taquicardia**: geralmente sinusal, mas pode ocorrer taquicardia supraventricular, como fibrilação atrial, e pode se associar a manifestações de insuficiência cardíaca congestiva
- 3) **Disfunção do SNC**, caracterizada por agitação, nervosismo, labilidade emocional, até confusão, psicose e coma
- 4) **Sintomas gastrointestinais**: náuseas, vômitos, diarreia, obstrução intestinal, eventualmente, quadro sugestivo de abdome agudo. Lesão hepática e icterícia podem ocorrer, mesmo antes da introdução de medicação. Hepatite auto-imune também pode ocorrer concomitantemente.

Exames diagnósticos:

Níveis séricos muito elevados de T4 livre, T3 e T4;

TSH suprimido.

Observações:

- Valores de T3 podem não ser tão elevados devido à presença concomitante da euthyroid sick syndrome (há aumento de T3 reverso).
- Existem outras condições que podem elevar falsamente o T4 livre, como heparina. (nestes casos os níveis de TSH não estão suprimidos)

Tabela . Pontuação de Burch e Wartofsky (suspeita de crise tireotóxica = score ≥ 45)

Parâmetros		Pontos
Termorregulação	37,2-37,7°C	5
	37,8-38,2°C	10
	38,3-38,8°C	15
	38,9-39,3°C	20
	39,4-39,9°C	25
	$\geq 40^\circ\text{C}$	30
Efeitos no SNC	Ausente	0
	Agitação	10
	delirium, psicose, letargia	20
	convulsão, coma	30
Disfunção gastrointestinal	Ausente	0
	diarréia, náuseas/vômitos, dor abdominal	10
	icterícia inexplicável	20
Taquicardia FC em (bpm)	99-109	5
	110-119	10
	120-129	15
	130-139	20
	≥ 140	25
Insuficiência cardíaca	Ausente	0
	Edema	5
	crepitações bibasais	10
	edema pulmonar	15
Fibrilação atrial	Ausente	0
	Presente	10
Evento precipitante	Ausente	0
	Presente	10

Tratamento

1. Inibição da formação de hormônio tireoidiano:

- Metimazol 20 mg a cada 4 horas via oral ou via nasogástrica (opção: via retal).
- Utilizar apenas em gestantes no primeiro trimestre - Propiltiuracil 200 mg a cada 4 horas via oral ou via nasogástrica (opção: via retal).

Monitorar enzimas hepáticas (hepatotoxicidade) e leucograma (agranulocitose) diariamente. Apesar da agranulocitose poder ocorrer a qualquer tempo, a evolução de neutropenia para agranulocitose pode ser observada. A hepatotoxicidade decorrente de metimazol é predominantemente canalicular e muitas vezes dose-dependente. A hepatite fulminante está relacionada ao propiltiouracil.

2. Inibição da liberação de hormônio tireoidiano:

- Carbonato lítio 300mg 6/6h VO (monitorar litemia, especialmente se insuficiência renal).

b. Iodeto de potássio - **após 1 hora da administração de metimazol** - 5 gotas 8/8 h VO ou lugol 4-8 gts 3x/d VO. O iodo tem um efeito bifásico. Por 1 a 3 semanas, inibe a síntese dos hormônios tireoidianos (efeito Wolff-Chaikoff) e pode ser usado como agente eficaz anti-tireoidiano, especialmente junto ao metimazol. Em todos os pacientes, especialmente aqueles que não recebem metimazol, pode haver **escape do efeito Wolff-Chaikoff** após 2 a 3 semanas da administração do iodo, com exacerbação do hipertireoidismo. A chance da fase hipertireoidea ocorrer diminui quando se administra conjuntamente metimazol,

3-Inibição da reabsorção dos hormônios tireoidianos

Colestiramina 4g via oral 6/6h - diminui a reabsorção dos hormônios tireoidianos da circulação enterohepática.

4. Inibição da conversão periférica de T4 em T3

Dexametasona 2 mg 6/6h ou hidrocortisona 100 mg 8/8 h EV.

5. Remoção dos hormônios tireoidianos circulantes por plasmaférese

Indicado apenas nos casos em que há deterioração progressiva do quadro clínico apesar da terapia convencional

6. Controle de frequência cardíaca

a. Esmolol 500 mg em 1 min seguido de 50-100 mg/kg/min

Metoprolol 5-10 mg cada 2-4h EV

Diltiazem 60-90 mg cada 6-8h

Propranolol oral 60 a 80 mg a cada 4 a 6 horas ou via endovenosa na dose inicial de 0,5-1 mg em 1 minuto. Repetir a 10/10 minutos até obter o bloqueio adrenérgico adequado.

b. Monitorar frequência cardíaca continuamente.

7. Medidas de suporte geral

-Tratamento da hipertermia:

-Paracetamol 750 mg a cada 6 horas. Evitar aspirina

-Técnicas de resfriamento: banhos com álcool, cobertores gelados, pacotes de gelo

- Sedação, se agitação

- Oxigenioterapia, se necessário

- Identificação de fator precipitante, com destaque para focos infecciosos e correção de distúrbios hidroeletrólíticos e metabólico

- Monitorar níveis séricos de hormônios tireoidianos a cada 3 dias.

7) Coma mixedematoso

O paciente apresenta hipotireoidismo grave, de longa duração, não tratado, em que os mecanismos adaptativos para manter a homeostase são rompidos, podendo ser letal. Frequentemente acomete pacientes com hipotireoidismo primário (tireoidectomia total ou subtotal e tireoidite auto-imune sem reposição hormonal). Raramente o hipotireoidismo central leva a coma mixedematoso.

Fatores desencadeantes:

Sangramentos (principalmente TGI), uso de diuréticos, infecções (principalmente pulmonar), insuficiência respiratória e cardíaca, procedimento cirúrgico e comprometimento do SNC (sedativos, anestesia, AVC, hiponatremia).

Diagnóstico:

- 1) Alteração do nível de consciência: desorientação, letargia, confusão mental, psicose, convulsões e até coma
- 2) Hipotermia ou ausência de febre na presença de quadro infeccioso
- 3) Presença de fator precipitante.

Exames diagnósticos:

Níveis séricos de T4 livre, T3 e T4 muito baixos e TSH elevado.

Observação: **os valores de TSH podem não ser tão elevados** quanto o esperado no hipotireoidismo primário, pela presença de doença grave (euthyroidism sick syndrome), porém os valores de T3, T4 e T4 livre são extremamente baixos.

Tratamento

- 1) Medidas de suporte inicial:

O suporte ventilatório e hemodinâmico deve ser iniciado antes dos resultados laboratoriais, juntamente com a reposição de levotiroxina.

- 2) Reposição de glicocorticoide:

Indicada pela possibilidade de insuficiência suprarrenal concomitante.

Colher cortisol sérico **antes de iniciar a reposição de levotiroxina**

Administrar hidrocortisona EV 100 mg 8/ 8 horas.

Reduzir a dose progressivamente, dependendo da evolução clínica e até obter os resultados de exames laboratoriais.

- 3) Reposição de hormônios tireoideanos:

A reposição com levotiroxina deve ser feita preferencialmente por via endovenosa.

Entretanto, devido à dificuldade de obter essa medicação em nosso serviço, a reposição pode ser feita via oral ou nasogástrica da seguinte maneira:

- Dose de ataque: Levotiroxina sódica 300 µg (paciente mais idoso ou com risco de doença cardiovascular) a 500 µg

- Dose de manutenção: Levotiroxina sódica 100 a 150 µg ao dia.

4) Medidas de suporte geral:

- Tratamento da hipotermia: aquecimento central. Evitar medidas de aquecimento periférico para não provocar vasodilatação.
- Ventilação mecânica: diante da hipoventilação com hipoxemia e hipercapnia, controle pressórico e, na presença de hipotensão, realizar expansão volêmica e, eventualmente, uso de drogas vasoativas.
- Correção de hiponatremia: restrição de água livre e, em casos mais graves, uso de soluções hipertônicas
- Controle dos níveis glicêmicos: podendo ser necessária a suplementação de glicose, especialmente se concomitância de hipocortisolismo.
- Evitar o uso de doses excessivas de narcóticos, sedativos ou hipnóticos (paciente tem tendência a apnéia mesmo já em reposição hormonal).
- Procurar fator precipitante - destaque para focos infecciosos.
- Monitorar níveis séricos de hormônios tireoidianos a cada 3 dias.

8) Insuficiência suprarrenal

A reposição de glico e/ou mineralocorticóide na insuficiência suprarrenal e sua dose é baseada em:

- gravidade do quadro clínico
- diagnóstico prévio de insuficiência suprarrenal
- etiologia da insuficiência suprarrenal (primária ou secundária)

Insuficiência suprarrenal aguda com hipotensão, náuseas, vômitos, torpor, desidratação, diarreia, dor abdominal:

- Colher cortisol sérico e iniciar tratamento antes dos resultados dos exames.
- Expansão com soro fisiológico:
- Soro fisiológico 2-3 L por via endovenosa rapidamente.
- Reposição de glicocorticóide por via endovenosa:

Adultos

Dose de ataque: Hidrocortisona 100 mg EV

Dose de manutenção: Hidrocortisona 50 EV 8/8 hs

Crianças

Dose de ataque: Hidrocortisona 50 mg/m² EV

Manutenção: Hidrocortisona 25 mg/m² EV 8/8h

Reduzir gradualmente a dose de glicocorticóide durante 3 dias e mudar para glicorticóide oral.

Se suspeita de insuficiência suprarrenal primária, pode-se associar fludrocortisona por via oral, com dose inicial de 50 µg ao dia.

Pacientes em uso crônico de glicocorticóide:

- Em **situações de estresse** como febre, quadro infeccioso, trauma:

Dobrar a dose do corticóide por via oral.

Se houver vômitos, administrar glicocorticóides por via endovenosa.

Não há necessidade de dobrar a dose de mineralocorticóide.

Insuficiência suprarrenal aguda:

Expansão com soro fisiológico (como já descrito)

Reposição de glicocorticóide por via endovenosa (como já descrito)

Após melhora, mudar para glicocorticóide por via oral com dose dobrada por 3 dias ou até resolução do quadro e, a seguir, retornar para dose habitual.

9) Crise adrenérgica no Feocromocitoma

O tratamento anti-hipertensivo do feocromocitoma prévio à cirurgia baseia-se na decisão do caráter de urgência deste. Havendo lesão aguda de órgão-alvo, a pressão arterial deve ser imediatamente reduzida, e para tanto se utilizam medicações endovenosas. Caso não seja caracterizada urgência hipertensiva, o tratamento anti-hipertensivo é semelhante ao tratamento da hipertensão arterial essencial, com a particularidade de que a introdução do beta-bloqueador só deve ser feita após o alfa-bloqueio, com o objetivo de controle de eventual taquicardia e/ou arritmia cardíaca.

Hipertensão durante a crise, sem lesão de órgão-alvo:

Opções terapêuticas:

Prazosin:

- Ataque: 1 mg via oral. Se não houver queda de pressão arterial, repetir em 1 hora.
- Manutenção: 3 a 15 mg/dia (dividido em 2 a 4 vezes)

Fenoxibenzamina (não disponível no Brasil):

- dose inicial: 10 mg 3 x/dia, aumentar a cada 48 horas
- dose máxima: 80 mg 3 x/dia

Bloqueador de canal de cálcio

- dose habitual

Inibidor da enzima de conversão de angiotensina

- dose habitual

Beta-bloqueador → ATENÇÃO → introduzir após o alfa-bloqueio. Para controle de taquicardia ou arritmia cardíaca

Hipertensão durante a crise, impossibilitada de medicação por via oral ou sem resposta a medidas iniciais ou Emergência Hipertensiva (presença de lesão de órgão-alvo)

Monitorizar a pressão arterial com:

Nitroprussiato de sódio (Nipride ®) – em frasco escuro ou protegido de luz

Dose: 0,5-10 µg/kg/min endovenoso

Diluição: 500 µg/ml

Nitroprussiato de sódio -----	100 mg
SG 5% -----	200 ml

Nitroglicerina (Tridil®)

→ utilizar no caso de contra-indicações do nitroprussiato (insuficiência coronariana)

Dose: não há limite de dose

Uso de frasco de vidro obrigatoriamente

Diluição: 100 µg/ml

Nitroglicerina -----	50 mg
AD -----	500 ml

10) Hipercalcemia

O tratamento da hipercalcemia, independente da causa, leva em consideração o grau de hipercalcemia e a presença de sintomas decorrentes desta (desidratação, cefaleia, náuseas, vômitos, confusão mental até coma).

Antes do início do tratamento, colher amostra de sangue para dosagens de: cálcio, cálcio iônico, PTH (coleta pela rotina até às 15:00), uréia e creatinina.

Hipercalcemia leve (cálcio total até 12 mg/dL) **ou moderada** (cálcio total de 12,1 a 13,9 mg/dL) **sem sintomas:**

- Hidratação oral (3 litros/dia) - se não houver doença de base que restrinja consumo hídrico.
- Observação

Hipercalcemia moderada com sintomas (cálcio total de 12,1 a 13,9 mg /dL) **ou grave** (cálcio total acima de 14 mg /dL):

- Hidratação endovenosa:
 - Soro fisiológico 0,9% 200 a 400 ml/h. Reduzir a velocidade de infusão caso o paciente seja cardiopata e conforme o estado de hidratação do mesmo. Reavaliar a cada 2 horas até que o paciente esteja clinicamente hidratado.
- Associar furosemida 40 mg EV.
- Após 2 horas - reavaliar: cálcio, cálcio iônico, magnésio, potássio, uréia e creatinina.
- Bisfonato: se hipercalcemia grave sintomática ou se cálcio total acima de 14 mg/dL após a hidratação endovenosa (atenção à necessidade de correção de dose

em insuficiência renal): Pamidronato de sódio 90 mg + SF 0,9% 500 mL EV em 4 h OU Ácido zolendrônico 4mg + SF 100 mL EV em 15 minutos

- Corticóide: Se a causa da hipercalcemia for intoxicação por vitamina D, sarcoidose, tuberculose ou neoplasias hematológicas. Nos casos mais graves, hidrocortisona 100 mg 8/8 h (EV) e, nos casos menos intensos, prednisona 20 mg 8/8 h (VO) por 3 a 5 dias.

Observação:

Método mnemônico para correção de hipercalcemia:

A – água (hidratação)

B – Bisfosfonato

C – Corticoide

D – Diurético (furosemida)

11) Hipocalcemia

A urgência no tratamento da hipocalcemia depende da natureza e gravidade dos sintomas, além dos níveis séricos de cálcio. Os sintomas geralmente aparecem quando o cálcio total é menor que 7,5 mg/dL ou o cálcio iônico menor que 2,8 mg/dL. Sintomas graves como convulsões, laringoespasma, broncoespasmo, falência cardíaca e estado mental alterado requerem tratamento com cálcio EV, mesmo que a calcemia esteja apenas levemente reduzida (7 a 8 mg/dL).

Antes do início do tratamento, colher amostra de sangue para dosagens de:

- Cálcio e cálcio iônico;
- Uréia e creatinina: para avaliação da função renal;
- PTH: caso a etiologia seja desconhecida.
- Magnésio: visa corrigir os casos de hipomagnesemia, pois a mesma compromete a secreção e a ação de PTH;
- T4 livre e TSH: a manutenção do hipotireoidismo dificulta a correção da hipocalcemia;

1) Crise hipocalcêmica (tetania, convulsões, laringoespasma):

A velocidade de infusão de cálcio deve ser lenta, superior a 10 minutos, e o cuidado deve ser redobrado em pacientes digitalizados, pois a hipercalcemia predispõe à intoxicação digital e arritmias. A infusão EV em bolus deve ser repetida até que cessem os sintomas graves de hipocalcemia, momento em que se inicia a infusão EV contínua, já que a administração em bolus somente eleva os níveis de cálcio sérico transitoriamente.

- 1 a 2 ampolas de gluconato de cálcio 10% (10 a 20 ml) EV em 20 minutos.
- Repetir o procedimento se os sintomas persistirem.
- Após controle dos sintomas, iniciar solução de gluconato de cálcio (0,93 mg/mL de cálcio elementar) EV em bomba de infusão contínua (BIC).

2) Hipocalcemia for grave (cálcio total < 7,5 mg/dL):

- Gluconato de cálcio 10% (10 ampolas = 100 mL) + Soro fisiológico 900 ml em BIC. Esta solução fornece (0,93 mg/mL de cálcio elementar). Iniciar 0,3 a 1,0 mg/kg/h de cálcio elementar.
- 6 horas após início da infusão contínua de cálcio, repetir dosagens de: cálcio e cálcio iônico para ajuste de taxa de infusão de cálcio.
 - Se Ca > 8,5 mg/dL, reduzir infusão em 50%; se infusão < 15 mL/h, suspender
 - Se Ca entre 7,5 e 8,5 mg/dL; manter a mesma velocidade de infusão.
 - Se Ca < 7,5 mg/dL, aumentar infusão até 1,0 mg/kg/h.
- Introduzir CaCO₃ via oral como complemento da dieta com o objetivo de fornecer 2 a 3 g/d de cálcio elementar.
- Iniciar calcitriol (1 cp = 0,25 mcg) em doses progressivamente decrescentes. Dependendo dos valores da 25 hidroxí-vitamina D, a reposição de calcitriol pode variar. Sugestão:
 - 1º dia = 4cp 3x/d (12cp/d)
 - 2º dia = 4 cp 2x/d (8 cp/d)
 - 3º dia = 2cp 2x/d (4 cp/d)

3) Hipocalcemia moderada (cálcio total de 7,5 a 8,5 mg/dl):

- Introduzir CaCO₃ via oral como complemento da dieta com o objetivo de fornecer 2 a 3 g/d de cálcio elementar.
- Iniciar calcitriol (1 cp = 0,25 mcg) 1 a 2 cp 12/12 h.

Pós-Operatório De Resseção De Adenoma De Paratireóide

- Na maioria dos casos, não há necessidade de infusão endovenosa contínua de cálcio (as paratireóides remanescentes tendem a normalizar sua função brevemente)
- Colher cálcio, cálcio iônico, fósforo, magnésio e creatinina 6 h e 12 h após o término da cirurgia. Manter coletas a cada 12 h até normalização dos valores de cálcio.
- Se calcemia normal: introduzir CaCO₃ via oral como complemento da dieta com o objetivo de fornecer 1 a 3 g/d de cálcio elementar.
- Se o paciente receber alta antes do 4º PO **e estiver normocalcêmico**, associar calcitriol 0,25 µg/d. Neste caso, o retorno ambulatorial deve ser em uma semana com dosagens de Ca, Cai, Cr, P, Mg, PTH, Cau e Pu 24 horas.
- Na presença de hipocalcemia, seguir fluxograma de hipocalcemia.

Pós-Operatório de Paratireoidectomia Total com Implante de Paratireóides

Neste caso, o paciente passará por um período de hipoparatiroidismo transitório até que o implante (composto de fragmentos de paratireoides) possa produzir quantidades sistêmicas suficientes de PTH. Em média, este período é de três semanas.

- No pós-operatório imediato: Gluconato de cálcio 10% (10 ampolas = 100 mL) + Soro fisiológico 900 ml em bomba de infusão contínua (BIC). Velocidade inicial – 25ml/h. (esta solução fornece 0,93 mg/mL de cálcio elementar).
- Colher cálcio, cálcio iônico, fósforo, magnésio e creatinina 6 h e 12 h após o término da cirurgia. Manter coletas a cada 6 h até normalização dos valores de cálcio.
- Quando houver **normocalcemia** e boa aceitação da dieta oral:
 - Introduzir CaCO_3 via oral como complemento da dieta com o objetivo de fornecer 2 a 3 g/d de cálcio elementar.
 - Iniciar calcitriol (1 cp = 0,25 mcg) em doses progressivamente decrescentes.
 - ✓ 1º dia = 8cp/d
 - ✓ 2º dia = 6 cp/d
 - ✓ a partir do 3º = 4 cp/d
 - 6 horas após início da introdução de medicação oral, repetir dosagens de: cálcio e cálcio iônico para ajuste de taxa de infusão de cálcio conforme esquema descrito anteriormente. Considerar suspensão total de infusão 24 a 36 horas após a introdução da medicação via oral
- Evitar manutenção de cálcio EV em BIC por mais do que três dias pelo risco de flebite. Infusões com concentrações superiores a 2 mg/dL de cálcio elementar, em acesso periférico, não são recomendadas pelo mesmo motivo.
- A infusão EV de cálcio também pode ser realizada sob a forma de cloreto de cálcio, no entanto, como uma ampola de cloreto de cálcio 10% (10 ml) fornece 272 mg de cálcio elementar, evita-se o seu uso em acesso periférico.

Pós-Operatório de Tireoidectomia Total

- Dosar cálcio total 12/12 horas;
 - Manter o paciente internado por 3 dias;
- 1º PO: 1 g/dia de cálcio elementar na dieta;
- 2º PO: se o cálcio total diminuir em relação ao anterior, aumentar aporte de cálcio via oral (2 a 3 g/dia de cálcio elementar);
- 3º PO: se cálcio total < 8,0 mg/dL ou sintomas de hipocalcemia, introduzir calcitriol 0,25 µg/dia.
- A alta hospitalar deve ser condicionada a ausência de sintomas de hipocalcemia e cálcio total > 8,0 mg/dL;
 - Prescrição médica da alta hospitalar:
 - Todos devem receber orientação para dieta com pelo menos 1 g/dia de cálcio elementar.
 - Manter suplementação de cálcio que o paciente necessitou durante a internação.

- Se introduzido calcitriol, manter a dose até o retorno (de preferência em uma semana).

Pós-Operatório de Tireoidectomia Parcial

- Fornecer 1 g/dia de cálcio elementar na dieta;
- Dosar cálcio total 12 horas após a cirurgia;
- A alta hospitalar deve ser condicionada a cálcio total > 8,0 mg/dL;
- Se houver queda de cálcio, seguir orientações do pós-operatório de tireoidectomia total.

Informações sobre o uso de suplementos de cálcio

Os sais de cálcio são administrados em doses fracionadas e nos casos mais leves são suficientes para a correção da hipocalcemia. O carbonato de cálcio é o mais utilizado por ser o mais facilmente encontrado e o mais barato. Deve ser administrado **com as refeições**, pois sua solubilização depende da acidez gástrica. A absorção do lactato e do citrato de cálcio não é dependente da acidez gástrica podendo ser usada independente da alimentação.

De modo geral, as apresentações comerciais dos sais de cálcio dispõem de 500 ou 600 mg de cálcio elementar por comprimido, cápsula ou sachet e, o máximo recomendado por refeição é de 1.200 mg. O consumo de laticínios deve ser incentivado a fim de reduzir as necessidades de suplementação de cálcio, desde que não haja hiperfosfatemia.

Suplementos à base de cálcio fornecidos pelo HC

- 1 cp de cálcio sandoz F (lactogliconato + carbonato de cálcio) = 500 mg de Ca elementar; absorção intestinal superior a do carbonato de cálcio, mas muitas vezes falta no hospital.
- 1 cp de CaCO₃ 1250 mg = 500 mg de Ca elementar
- 1 colher de café de CaCO₃ em pó = 500 mg de Ca elementar

12) Hipomagnesemia

Na vigência de hipocalcemia, sempre deve ser dosada a magnesemia. A hipomagnesemia aguda deve ser corrigida por via endovenosa com soluções como o sulfato de magnésio cujas apresentações podem ser a 10, 20 ou 50%. Cada ampola de sulfato de magnésio a 10% fornece 8,1 mEq de magnésio e a dose máxima diária de magnésio recomendada é de 48 mEq. Alternativamente, a administração do sulfato de magnésio pode ser intramuscular. A reposição de magnésio para perdedores crônicos (por exemplo, presença de ileostomia de alto débito), pode ser feita com o pidolato ou com o cloreto de magnésio (disponíveis comercialmente) ou com manipulações a base de carbonato ou óxido de magnésio para uso oral. Um efeito indesejado frequente é a ocorrência de diarreia.

Tratamento da hipomagnesemia – dose 48 mEq/dia

- Sulfato de magnésio 10% - 10 ml (0,81 mEq/ml)
- Sulfato de magnésio 20% - 10 ml (1,62 mEq/ml)

13) Hipopotassemia por hiperaldosteronismo

O tratamento da hipopotassemia secundária ao hiperaldosteronismo não difere do tratamento da hipopotassemia de outras etiologias. Baseia-se em:

Diminuição das condições que podem piorar a hipopotassemia:

(tanto oral quanto endovenosa – de acordo com o grau de hipopotassemia) e optar por tratamento da hipertensão com diuréticos poupadores de potássio.

- Restrição de sódio (<2,3g de sódio/dia; <6g de sal/dia)
- Evitar consumo de álcool
- Evitar diuréticos espoliadores de potássio (diuréticos tiazídicos e de alça)

Aumento da oferta de potássio:

Suplementação oral:

- Dieta rica em potássio
- Xarope de KCl 10% 10 a 20 ml, após as refeições, 3 a 4 x/dia
- KCl drágea 500mg – 1 a 2 comprimidos, após as refeições, 3 a 4 x/dia

Se hipopotassemia grave, sintomática → reposição depende da via de acesso disponível:

Veia periférica:

- KCl 19,1% 15 ml + Soro Fisiológico 1000 ml
- Infusão EV em 4 a 8 horas

Veia central:

- KCl 19,1% 25 ml + Soro Fisiológico 1000 ml
- Infusão EV em 2 a 3 horas

Se hipertenso – optar por diuréticos poupadores de potássio:

- Espironolactona - dose inicial de 25 a 50 mg 2 x/dia via oral. Dose máxima de 200 mg/dia.

Referências

1. Nemergut, E., et al., *Perioperative Management of Patients Undergoing Transsphenoidal Pituitary Surgery*. Anesthesia & Analgesia, 2005. **101**(4): p. 1170-1181.
2. Oiso, Y., et al., *Treatment of Neurohypophyseal Diabetes Insipidus*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2013. **98**(10): p. 3958-3967.
3. Lindsay, J., et al., *The Postoperative Basal Cortisol and CRH Tests for Prediction of Long-Term Remission from Cushing's Disease after Transsphenoidal Surgery*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2011. **96**(7): p. 2057-2064.
4. Hannon, M., et al., *Disorders of Water Homeostasis in Neurosurgical Patients*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2012. **97**(5): p. 1423-1433.
5. Ellison, D.H. and T. Berl, *Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis*. The New England journal of medicine, 2007. **356**(20): p. 2064-72.
6. Kitabchi, A., et al., *Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes*. Diabetes care, 2009. **32**(7): p. 1335-1343.
7. Nyenwe, E.A. and A.E. Kitabchi, *Evidence-based management of hyperglycemic emergencies in diabetes mellitus*. Diabetes Research and Clinical Practice, 2011. **94**(3): p. 340-351.

8. Choudhary, P. and S. Amiel, *Hypoglycaemia: current management and controversies*. Postgraduate Medical Journal, 2011. **87**(1026): p. 298-306.
9. Chiha, M., S. Samarasinghe, and A. Kabaker, *Thyroid Storm: An Updated Review*. Journal of Intensive Care Medicine, 2015. **30**(3): p. 131-140.
10. Phd, J.K.M. and L. Macp, *Thyroid Emergencies*. Medical Clinics of NA, 2012. **96**(2): p. 385-403.
11. Wartofsky, L., *Myxedema coma*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 2006. **35**(4): p. 687-viii.
12. Arlt, W., *The Approach to the Adult with Newly Diagnosed Adrenal Insufficiency*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(4): p. 1059-1067.
13. Lenders, J., et al., *Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. **99**(6): p. 1915-1942.
14. Carroll, M.F. and D.S. Schade, *A practical approach to hypercalcemia*. American family physician, 2003. **67**(9): p. 1959-66.
15. Ziegler, R., *Hypercalcemic crisis*. Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2001. **12 Suppl 17**: p. S3-9.
16. Gillani, S.W., et al., *Monitoring of Hypocalcaemia & Hyperglycemia predictive consequences*. International Archives of Medicine, 2014. **7**(1): p. 13.
17. Sousa, A., et al., *Predictors factors for post-thyroidectomy hypocalcaemia*. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, 2012. **39**(6): p. 476-82.

III- Indicação de Imagens em Endocrinologia

Hipófise

Marcello D. Bronstein

1) O padrão-ouro é a ressonância magnética (RM). A tomografia computadorizada seria reservada para pacientes impossibilitados de realizar RM (obesidade grau III, portadores de marca-passo, etc), e para avaliação de estruturas ósseas e calcificações, quando necessário.

2) Casos operados: 3 meses após a cirurgia, e daí em diante anualmente (salvo portadores de tumores agressivos, a critério do médico assistente). Também a critério do médico assistente, os casos sem resíduo tumoral e sem recidiva laboratorial podem espaçar a realização da RM.

3) Pacientes portadores de prolactinomas em tratamento com agonistas dopaminérgicos:

a) Macroprolactinomas: reavaliação dentro dos 3 primeiros meses, a seguir após 6 meses e 1 ano. Em seguida a realização de imagem deverá ser espaçada em função do grau de redução tumoral e do controle laboratorial..

b) Microprolactinomas: reavaliação após 12 meses, e a seguir a cada 2 anos. Naqueles casos com desaparecimento do microadenoma em controle laboratorial a imagem torna-se desnecessária.

4) Pacientes acromegálicos em tratamento com análogos da somatostatina

Reavaliação dentro dos 3 primeiros meses, para decisão cirúrgica. Os casos que se mantiverem em tratamento clínico, após 6 meses, e 1 ano. Em seguida a realização de imagem deverá ser espaçada em função do grau de redução tumoral e do controle laboratorial..

5) Pacientes portadores de doença de Cushing, submetidos à adrenalectomia bilateral

Avaliação anual (ou mais prolongada, dependendo dos níveis de ACTH) para detecção precoce da progressão do tumor corticotrófico (Síndrome de Nelson

6) Pacientes portadores de adenomas clinicamente não funcionantes, em tratamento com cabergolina

Reavaliação a cada 6 meses por 1 ano, passando a acompanhamento anual.

Neuroendócrinologia pediátrica

Ivo Jorge Prado Arnhold

Puberdade precoce dependente de gonadotrofinas

- RM de região hipotálamo-hipofisária basal. Se alterada repetição conforme critério clínico.

Puberdade precoce independente de gonadotrofinas em meninos com suspeita de tumor produtor de hCG

- RM de região hipotálamo-hipofisária basal. (para visualização de tumores de células germinativas em hipotálamo e pineal). Se alterada, repetição conforme critério clínico.

Deficiência de hormônio de crescimento (isolado ou associado a outras deficiências hipofisárias)

- RM de região hipotálamo-hipofisária basal sem caso de tumores, repetição conforme critério clínico.

- RNM de encéfalo: em caso de suspeita de mutação no LHX4.

Hipogonadismo hipogonadotrófico

- RM de região hipotálamo-hipofisária e cortes coronais e axiais a partir da órbita para bulbos e sulcos olfatórios. Em caso de tumores, repetir conforme critério clínico.

Suspeita de tumores intracranianos

- RM de encéfalo ou região hipotálamo-hipofisária.

Neoplasias Endócrinas Múltiplas

Delmar Muniz Lourenço Jr

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1

1) **Investigação da Hipófise:** RM de hipófise deve ser realizada a cada 3 anos em portadores de mutação germinativa *MEN1*, a partir dos 5 anos, independente de dosagens hormonais. A periodicidade de RM de hipófise para casos com diagnóstico de adenoma hipofisário estabelecido segue recomendações para seguimento de adenomas de hipófise em geral.

2) **Investigação das paratireóides:** A avaliação, após diagnóstico laboratorial de hiperparatireoidismo primário, inclui a realização de: USG paratireoides, cintilografia com Sestamibi, ultrassonografia de vias urinárias, densitometria óssea (coluna lombar, fêmur e antebraço) e radiografia de mãos/crânio em todos os pacientes; RM da região cervical e TC tórax deve ser conduzida em casos com recorrência, principalmente, se cintilografia é negativa e na localização precisa de paratireoide ectópica previamente identificada ou não pela cintilografia; a TC 3D é preferível em substituição a TC ou RM convencionais, exceto se função renal é alterada; cintilografia óssea, é feita em casos com evidência de doença óssea importante.

3) **Investigação do Pâncreas e/ou Trato Gastrointestinal:** RM (preferencial) ou TC do Abdome (com contraste – fase arterial) deve ser conduzida anualmente em portadores de mutação germinativa *MEN1*, a partir dos 10 anos, independente de dosagens hormonais; Ultrassonografia endoscópica deve ser conduzida anualmente em associação com RM de abdome e a partir dos 15 anos, independente de dosagens hormonais; em caso com tumores subcentimétricos estáveis ao US, o intervalo de RM pode ser aumentado; cintilografia (PET-CT-Gálio) é realizada com o propósito de estadiamento de tumores identificados por outros métodos e, principalmente, se há proposta cirúrgica.

4) **Investigação das adrenais:** RM (preferencial) ou TC de abdome deve ser conduzida anualmente em portadores de mutação germinativa *MEN1*, a partir dos 10 anos, independente de dosagens hormonais.

5) **Investigação de tumores tímicos e brônquicos:** TC de tórax deve ser conduzida anualmente ou a cada dois anos em portadores de mutação germinativa *MEN1*, a partir de 15 anos de idade, independente de dosagens hormonais.

Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2

1) **Carcinoma medular de tireóide (CMT):** Ultrassonografia cervical deve ser realizada em todos os pacientes com diagnóstico inicial de CMT. No seguimento após tireoidectomia total e esvaziamento cervical, a ultrassonografia cervical deve ser realizada anualmente ou em intervalos menores, a critério médico e, principalmente, dependendo do tempo de duplicação de calcitonina. Outras imagens: TC tórax, RM abdome, RM ou TC da coluna vertebral e cintilografia óssea devem ser conduzidas nos casos com:

- Diagnóstico inicial de CMT com doença cervical extensa, com sintomas e sinais de metástases locais ou à distância e em todos os pacientes com valores de calcitonina basais superiores a 500 pg/mL.

- Casos com CMT previamente submetidos à tireoidectomia total e esvaziamento cervical associado com níveis basais de calcitonina superiores a 150 pg/mL.

2) **Investigação de Feocromocitoma:** RM ou TC das adrenais deve ser realizada quando diagnóstico laboratorial de feocromocitoma é estabelecido por valores elevados de metanefrinas e normetanefrinas livres séricas e urinárias; cintilografia com MIBG pode complementar a investigação para documentar especificidade da captação do radionuclídeo pelo nódulo adrenal.

Tumores do Pâncreas

Maria Adelaide Albergaria Pereira

Principais técnicas são ressonância magnética (RM), ultrassonografia (USG) endoscópica e mapeamento de corpo inteiro com somatostatina marcada com indium (Octreoscan) ou gálio (TET gálio 68) . Secundariamente pode ser utilizada tomografia computadorizada (TC) de cortes finos.

O mapeamento com análogos de somatostatina identifica os tumores com receptores para somatostatina. Tem importância para o tratamento porque pode prever a resposta ao uso de análogos simples de somatostatina ou a análogos marcados radioativamente.

1= 1ª opção, 2= 2ª opção, 3= 3ª opção, 4= 4ª opção

I- Insulinoma e gastrinoma

1-RM e -USG endoscópica

2-TC

3-PET gálio

4- Octreoscan

Nos pacientes com suspeita de tumores malignos metastáticos pode ser necessária a associação de RM + PET gálio/octreoscan.

III- Outros tumores funcionantes:

Tumores muito raros e, em geral, grandes.

1-RM

2-TC

3-PET gálio

4- Octreoscan

IV- Tumores não funcionantes

Em geral o endocrinologista pesquisa este tumor no contexto de NEM tipo 1.

1-RM

2-USG endoscópica

3-PET gálio

4- Octreoscan

Observação: A ultrasonografia intraoperatória é essencial durante a cirurgia, tanto para identificação de tumores pequenos, como para avaliação da relação do tumor com os ductos pancreáticos.

Imagem de Tórax

Antonio Marcondes Lerario e Madson Almeida

1. Exames de imagem convencionais: Tomografia computadorizada ou ressonância

Radiotraçador	Exame	Alvo molecular	Indicação	Observações
---------------	-------	----------------	-----------	-------------

magnética. De maneira geral, a tomografia computadorizada é o melhor exame para tórax e deve ser realizado em tomógrafo *multislice*. A aquisição em cortes finos, com reconstrução no plano coronal pode aumentar a sensibilidade do exame para detecção de lesões pequenas. A ressonância magnética pode ser útil na avaliação das lesões do mediastino e em pacientes com contraindicações ao uso do contraste iodado.

Indicações:

- Avaliação de tumores ou lesões primárias do tórax, tais como carcinoma de pequenas células, carcinoides brônquicos e carcinoides de timo.
- Investigação inicial dos pacientes portadores da síndrome de Cushing por secreção ectópica de ACTH
- Avaliação inicial (estadiamento) e seguimento de pacientes portadores de neoplasias malignas do sistema endócrino, tais como carcinoma do córtex da suprarrenal, feocromocitomas, carcinoma medular de tireóide, bem como carcinoma diferenciado de tireóide com resposta bioquímica incompleta.
- Seguimento de pacientes portadores de síndromes genéticas que cursam com o desenvolvimento de tumores torácicos, tais como a síndrome de von Hippel-Lindau, as neoplasias endócrinas múltiplas do tipo 1 (MEN-1) e as síndromes dos paragangliomas familiares tipos 1 a 4.

Seguimento: os exames de imagem devem ser repetidos na dependência do contexto clínico. Em casos de lesões pequenas imagens deverão ser repetidas com 3, 6 e 12 meses para avaliação de crescimento.

2. **Imagem baseada em radioisótopos:** Em geral, não aumentam a sensibilidade dos métodos convencionais de imagem (TC/RM), mas apresentam alta especificidade o que pode ser útil na avaliação de achados inespecíficos. Podem trazer informações adicionais em relação à biologia e funcionalidade das lesões e extensão da doença. Devem ser realizados em casos selecionados.

Indicações:

- Estadiamento e avaliação da extensão da doença
- Diagnóstico diferencial de lesões múltiplas e pequenas (achados inespecíficos).
- Diagnóstico de lesões ocultas (90% dos casos de secreção ectópica de ACTH estão localizadas no tórax).
- Seguimento de pacientes portadores de síndromes genéticas
- Avaliação de resposta terapêutica – redução da captação de F18-FDG em geral é tido como um critério de resposta terapêutica.
- Predição de resposta terapêutica a radiofármacos com os mesmos alvos moleculares, tais como o Y-90, Lu-177 e I-131.

In-111 pentetretotídeo	Octreoscan (In-111 SPECT-CT)	Receptores de somatostatina (SSTR2 e SSTR5)	Tumores neuroendócrinos (carcinoides)	Lesões inflamatórias e linfomas podem ser causas de resultados falso-positivos.
I131/I123-MIBG	Cintilografia/SPECT-CT com MIBG	Transportador de catecolaminas	Feocromocitomas/paragangliomas	Alta especificidade e baixa sensibilidade para lesões extra-adrenais
Ga-68 octreotídeo	Ga-68 DOTA TOC/TATE/ NOC PET-CT	Receptores de somatostatina (SSTR2 e SSTR5)	Tumores neuroendócrinos (carcinoides). Feocromocitoma/paraganglioma	Apresenta maior sensibilidade e melhor resolução espacial que o octreoscan
F-18 FDG	FDG PET-CT (PET-SCAN)	Hexoquinase	Diagnóstico e resposta terapêutica de lesões metastáticas de carcinoma do córtex da suprarrenal e tumores da tireoide.	Os tumores neuroendócrinos geralmente apresentam baixa avidéz pelo FDG, limitando sua sensibilidade.
F18-DOPA	DOPA PET-CT	Transportadores de aminoácidos	Feocromocitoma/paragangliomas e Tumores neuroendócrinos	Alta sensibilidade e excelente resolução espacial.

Tabela 1- Principais radiotraçadores utilizados em endocrinologia, bem como seus alvos moleculares e indicações dos exames.

Tireoide

Debora L. Seguro Danilovic, Rosalinda Y Camargo, Suemi Marui

1. ULTRASSONOGRAFIA

O melhor método de imagem para avaliação da glândula tireoide é a ultrassonografia. Ela está indicada para todos os pacientes com suspeita de disfunção tireoidiana, bócio ou nódulos. Pode ser SIMPLES ou COM DOPPLER COLORIDO.

É um excelente exame para definir a localização e tamanho da tireoide, por não ser invasivo e de fácil execução.

Hipotireoidismo:

Hipoecogenicidade e ecotextura heterogênea da glândula, com aumento da vascularização ao Doppler sugerem etiologia autoimune. Não há necessidade de realizações periódicas se não houver alteração ao exame físico.

Está indicada no diagnóstico etiológico do hipotireoidismo congênito.

Hipertireoidismo:

O aumento difuso da glândula associado à hipoecogenicidade e aumento da vascularização ao Doppler sugere etiologia autoimune (doença de Graves).

A avaliação do volume da glândula é necessária para cálculo de dose de radioiodoterapia. No seguimento, a recuperação da ecogenicidade normal e diminuição da vascularização sugerem remissão da doença de Graves.

Na tireoidite subaguda, observa-se áreas hipoecóicas mal definidas (manchas escuras) com vascularização ausente ou diminuída, auxiliando o diagnóstico diferencial.

Na tireoidite induzida por amiodarona e lítio, a vascularização também pode auxiliar, sendo diminuída ou ausente na destrutiva e aumentada na autoimune.

Nódulos

Todos os nódulos devem ter a descrição de estrutura (sólido, cisto ou misto), ecogenicidade, bordas, tamanho (altura, largura e profundidade) e localização nos lobos

ou istmo. A avaliação das características ultrassonográficas sugestivas de benignidade ou suspeitas para malignidade, auxiliam na seleção dos nódulos para punção aspirativa por agulha fina (PAAF).

Nódulo cístico (cisto simples) não necessita de PAAF.

Nódulo espongiiforme é sugestivo de benignidade (bócio)

As seguintes características são sugestivas de malignidade:

- a) Hipoecogenicidade
- b) Bordas irregulares ou infiltrativas
- c) Presença de microcalcificação
- d) Vascularização predominantemente central
- e) Nódulo com altura > largura (transversal)
- f) Presença de linfonodo suspeito

Devem ser submetidos à PAAF para diagnóstico, nódulos sólidos >0,5 cm em pacientes de alto risco, ou seja, com antecedente pessoal ou familiar de câncer de tireoide, história de radiação externa na infância, PET positivo COM ou SEM características de malignidade.

Todos os nódulos com linfonodos suspeitos (ausência de hilo central hiperecogênico, arredondado, com microcalcificação ou áreas císticas) devem ser puncionados.

Nódulos sólidos hipoecogênicos devem ser puncionados se >1cm.

Nódulos sólidos iso ou hiperecogênicos devem ser puncionados se > 1,5 cm.

Nódulos mistos (sólido com área líquida central ou cisto com área sólida em sua parede). devem ser submetidos à PAAF de acordo com a característica da parte sólida. Se iso ou hiperecoica, PAAF da área sólida, se > 1,5 cm. Se área sólida apresentar características suspeitas (hipoecogenicidade, microcalcificações), PAAF se > 1,0 cm.

Nódulos espongiiformes devem ser submetidos à PAAF se > 2,0 cm

Seguimento: Nódulos com citologia benigna podem ser acompanhados com exame ultrassonográfico anual e, se não houver crescimento, a cada 2 anos. Não há necessidade de incluir o Doppler colorido no seguimento, a menos que apareçam novos nódulos.

Em nódulos com citologia maligna, é recomendável a realização de ultrassonografia cervical para avaliação de linfonodos cervicais no pré-operatório, pois o diagnóstico de metástase linfonodal muda o planejamento cirúrgico. A ultrassonografia cervical deve citar as localizações de linfonodos suspeitos (nível II a VI)

Carcinoma diferenciado

Em pacientes submetidos à tireoidectomia total por carcinoma diferenciado de tireoide, a ultrassonografia do pescoço, avaliando leito tireoidiano e linfonodos cervicais, deve ser realizada apenas 6 meses após a tireoidectomia. O seguimento deve ser feito a cada 6 meses, juntamente com dosagem de tireoglobulina sérica (Tg) e anticorpo anti-Tg. Se após 1 ano a ultrassonografia do pescoço não apresentar alterações, a Tg for indetectável e anticorpo anti-Tg negativo, a ultrassonografia do pescoço pode ser realizada anualmente.

TOMOGRAFIA DE TÓRAX

Bócio multinodular: Deve ser realizada em bócio mergulhante para avaliar a extensão torácica para planejamento cirúrgico, caso os limites inferiores ao ultrassom não sejam visualizados. Não administrar contraste iodado, risco de tireotoxicose

Câncer de tireoide: Deve ser realizada quando a ultrassonografia cervical não apresentar metástase e a Tg sérica estimulada for > 10 ng/mL. Útil na avaliação de invasão vascular e mediastinal e para detecção de metástase pulmonar.

A detecção de linfonodos é melhor quando realizada **COM CONTRASTE**. Entretanto, lembrar que o uso de iodo radioativo só poderá ser feito após 3 meses. Se metástases linfonodais conhecidas, tomografia cervical com contraste deve ser realizada no pré-operatório para programação da extensão da cirurgia.

2. MAPEAMENTO E CAPTAÇÃO DA TIREOIDE COM IODO 131

Tireotoxicose

Utilizado caso haja dúvida no diagnóstico de tireotoxicose. Na doença de Graves e no bócio uni- ou multinodular tóxico a captação de 2 e 24 horas estão aumentadas, enquanto na tireoidite subaguda e factícia, a captação está ausente ou muito baixa.

Sempre realizada imediatamente antes do tratamento de hipertireoidismo, para o cálculo da dose.

Hipotireoidismo

Não há indicação.

Hipotireoidismo congênito

Padrão-ouro no diagnóstico etiológico do hipotireoidismo congênito. Deve ser feito após suspensão da levotiroxina em pacientes > 3 anos de idade. Identifica tireoide ectópica, ausente e defeitos de síntese.

Nódulo tireoidiano

Indicado apenas se o TSH está baixo ou suprimido na presença de nódulo. Caso o nódulo seja captante (quente), não há necessidade de PAAF.

No bócio multinodular tóxico pode auxiliar na indicação de qual nódulo deve ser submetido a PAAF, quando todos apresentam as mesmas características na ultrassonografia.

Carcinoma diferenciado da tireoide

PCI ou mapeamento de corpo inteiro. Pode ser realizada após suspensão da levotiroxina e TSH > 30 mU/L ou após TSH recombinante.

Antes da dose ablativa: deve ser feita apenas em casos de a) risco intermediário, na presença de variante histológica de evolução desfavorável (papilífero esclerosante difusa, colunar, células altas, sólida, oncocítica, folicular extensamente invasiva, oncocítica, pouco diferenciado), extensão extra-tireoidiana, invasão vascular, metástases linfonodais ; b) alto risco, ou seja, presença de invasão macroscópica, ressecção cirúrgica incompleta, metástases à distancia conhecidas.

PCI após a dose ablativa ou terapêutica: deve ser feita em todos os pacientes, 5 a 8 dias após a dose de radioiodo.

PCI diagnostica pode ser indicada se a tireoglobulina sérica for elevada (> 10 ng/mL sob estímulo) ou estiver em ascensão durante o seguimento, na ausência de metástases na ultrassonografia e na tomografia de tórax.

3. CINTILOGRAFIA COM TECNÉCIO

Como o tecnécio compete com o iodo, mas não é metabolizado, é útil apenas na determinação da localização da tireoide, mas não sua função.

4. TOMOGRAFIA DE ÓRBITAS

Deve ser solicitada apenas nos quadros de exoftalmopatia moderada a grave, diplopia e exoftalmopatia unilateral. Deve ser realizada SEM contraste iodado.

A ressonância de órbitas pode também ser solicitada nos casos agudos de perda visual ou diplopia.

Imagens da Pelve

Elaine Maria Frade Costa

O melhor método de imagem para avaliação dos órgãos da pelve é a ultrassonografia, no entanto, a TC e a RM são úteis na avaliação dos tumores dessa região. As indicações de TC e RM da pelve são as seguintes:

Tumores em gônadas disgenéticas: a TC e RM são úteis no diagnóstico e estadiamento de tumores gonadais, porém não se mostram superiores ao ultrassom. O seguimento desses tumores após tratamento deve ser realizado semestralmente no primeiro ano e em seguida anualmente com ultrassonografia e/ou TC de pelve.

Tumores ovarianos: Vide tumores em gônadas disgenéticas

Tumores testiculares: A TC e RM se prestam apenas para avaliação e detecção de metástases pélvicas de tumores testiculares. No seguimento, devem ser realizadas TC de abdomen e pelve trimestrais no 1º ano, quadrimestrais no 2º ano, semestrais no 3º ano, e a partir daí, anuais.

Tumores uterinos: A TC e RM têm acurácia semelhante a da linfangiografia para a detecção de metástases de câncer de colo uterino para gânglios pélvicos e para-aórticos, devem ser os métodos de escolha na avaliação das pacientes por serem menos invasivos. O seguimento deve ser realizado com ultrassonografia ou TC a cada 3 meses no primeiro ano, 6 meses no segundo ano e, a seguir, anualmente.

Tumores de bexiga: A TC e RM são os métodos de imagem melhor indicados para o diagnóstico e estadiamento local do câncer de bexiga.

TC e RM durante o seguimento pós tratamento devem ser realizadas a critério clínico.

Trauma pélvico: A TC tem se mostrado superior à cistografia convencional na detecção e classificação do local da ruptura vesical, na detecção e localização de hematomas pélvicos e hemorragia ativa.

Tumores prostáticos: A CT e RM têm acurácia similar na avaliação de metástases em linfonodos, desde que estes estejam aumentados e no estadiamento de tumores com crescimento extra-prostáticos, principalmente no planejamento da radioterapia.

A RM com linfografia pode detectar metástases em linfonodos não aumentados.

A TC ou RM de pelve estão indicadas no seguimento desses pacientes após a detecção bioquímica de recorrência.

Genitália interna: a ultrassonografia ainda é um exame com excelente acurácia para definição e identificação de órgãos sexuais internos (ovários, útero, derivados müllerianos e wolffianos, próstata e testículos criptorquídicos), no entanto, depende da experiência do examinador em diferenciar estruturas que possam ser incompatíveis com o sexo social do paciente.

A TC não apresenta acurácia superior a USG para avaliação de genitália interna.

A RNM é um método de imagem com acurácia semelhante à USG e superior que a TC para avaliação e identificação de órgão genitais internos com a vantagem sobre os outros dois métodos de melhor definição de localização das estruturas, auxiliando o planejamento da abordagem cirúrgica.

Glândula Suprarrenal

Maria Candida Barisson Villares Fragoso

As glândulas suprarrenais (SR) são estruturas retroperitoneais que pesam cerca de 5 g, o corpo adrenal mede até 10–12 mm e suas asas medem não mais que 5–6 mm; tem forma característica de Y, V ou T invertidos, e consistem de uma região córtica que secreta cortisol, aldosterona e andrógenos e uma região medular interna que secreta catecolaminas. A glândula SR direita se localiza imediatamente posterior à veia cava inferior e superior ao rim direito. A glândula SR esquerda repousa ântero-medialmente ao pólo superior do rim ipsilateral. A fáscia renal envolve as SRs, mas elas possuem uma lamela fibrosa transversa que permite a sua separação dos rins durante nefrectomia. As SRs podem ser acometidas por neoplasias benignas – adenomas e hiperplasias, cistos, etc, e malignas primárias (carcinomas) ou como sítio secundário de metastases (melanoma, pulmão e carcinoma de mama principalmente). As neoplasias primárias podem acometer o córtex ou a medula adrenal.

As suprarrenais podem ser avaliadas utilizando os seguintes métodos de imagem: US, Tomografia Computadorizada, Ressonância magnética, PetCTFDG, MIBG.

Principais patologias que acometem as suprarrenais

Córtex

- 1) Adenomas (funcionantes e não funcionantes)
- 2) Carcinomas (funcionantes e não funcionantes)
- 3) PMAH (hiperplasia macronodular adrenocortical primária)
- 4) PPNAD (hiperplasia micronodular pigmentosa primária)

Medula

- 1) Feocromocitoma
- 2) Ganglioneuroma

Outros

- 1) mielolipoma
- 2) hematoma
- 3) lesão metastática (melanoma, neo de pulmão, mama, colon)
- 4) cisto
- 5) neuroblastoma
- 6) meningeoma

7) doenças granulomatosas

8) linfoma

Síndromes genéticas associadas a neoplasias suprarrenal

1) Síndrome de von Hippel Landau (VHL)

2) Síndrome de Neurofibromatose tipo 1

3) Neoplasia endocrina tipo 2 (MEN2)

4) Síndrome paraganglioma

5) Síndrome de Li Fraumeni

Ultrassonografia (US)

Método de triagem mais comum para o diagnóstico de “incidentaloma”, porém menos sensível e específico que a TC ou RM, principalmente massas menores de 3 cm. A US de suprarrenais diferencia lesões císticas de sólidas entretanto não diferencia as lesões benignas das malignas.

A tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) contribuem de maneira significativa para a caracterização de massas adrenais. Devido ao fato da RM ser um exame de custo mais elevado, o primeiro exame que solicitamos aos pacientes para avaliação de lesão/nódulo da SR é a CT de abdomen sem e com contraste iodado.

Tomografia computadorizada

A TC fornece informações sobre as dimensões, homogeneidade, presença de calcificações, áreas de necrose e a extensão da invasão local, sendo portanto de grande valor na decisão de ressecabilidade da lesão suprarrenal. Os adenomas da SR contêm geralmente grande conteúdo de lipídios intracitoplasmáticos, consequentemente seu valor de densidade costuma ser abaixo e pode ser mensurado pela Unidade de Hounsfield pré-contraste. Valores de atenuação abaixo de 10 HU, apresentam sensibilidade de 71% e especificidade de (98%) para diferenciar um adenoma de um carcinoma. Entretanto, a dificuldade diagnóstica está nos adenomas pobres em lipídios (10% a 40%), isto é, densidade acima de 10 HU. Após 10 a 5 min da injeção de contraste pode se avaliar o *washout* ou seja o clareamento do contraste acima de 60% favorece o diagnóstico de lesões benignas, já tumores malignos apresentam um retardo na eliminação do contraste. Tanto os adenomas ricos quanto os pobres em lipídios possuem a mesma capacidade de impregnação e eliminação do contraste.

A maioria dos adenomas da suprarrenal é discretamente hipointenso ou isointenso ao fígado nas imagens ponderadas em T1 e levemente hiper ou isointenso nas imagens

ponderações em T2. A utilização de técnicas de *chemical-shift* (GRE *em fase* e *fora de fase*) permite caracterizar adenomas que contêm gordura microscópica e prótons de água no mesmo *voxel*. Nas imagens *fora de fase* o sinal desses prótons se anula e resulta em perda de sinal quando comparadas às imagens *em fase*. Alguns autores quantificam esta queda de sinal e consideram uma redução acima de 20% como sugestiva de adenoma.

Ressonância magnética

A RM tem sido considerada superior à TC para avaliação de trombos venosos, invasão de órgãos adjacentes e presença de linfonodos. A intensidade de sinal dos carcinomas suprarrenais é variável, sendo habitualmente heterogêneos nas seqüências ponderadas em T1 e T2 e com hipersinal em T2.

A Ressonância magnética com deslocamento químico (*chemical-shift*) apresenta resultado semelhante aos da TC com contraste e imagem tardia, discretamente inferior nos casos de adenomas pobre em lipídios. Após administração do meio de contraste, geralmente há realce heterogêneo da lesão.

A ressonância magnética também tem sido usada como método de escolha para identificação dos feocromocitomas, com a vantagem de não utilizar radiação ionizante e contrastes iodados, além de excelente caracterização e resolução teciduais, particularmente na avaliação do comprometimento de grandes vasos e nas localizações extraadrenais. Os feocromocitomas de localização adrenal, vistos pela ressonância magnética, exibem sinal de elevada intensidade em T2 (hiperintenso em relação ao fígado).

Cintilografia – A cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIBG) marcada com iodo 131, que é captada pelos receptores de catecolaminas, é especialmente útil nos feocromocitomas, feo extra-adrenais, múltiplos, metastáticos e nas recidivas tumorais.

18F-fluorodesoxiglucose positron emission tomography (FDG PET) é normalmente utilizado para doenças malignas. Não só é uma ferramenta de diagnóstico de imagiologia morfológica complementare na caracterização de massas adrenais e na detecção de lesões tumorais, mas pode ser também útil para avaliar a resposta ao tratamento quimioterápico dos tumores. Recentemente temos reportado que a PMAH apresenta alta SUV no PET CT FDG relacionando a maior captação com a maior glândula funcionante. Esta informação tem orientado o cirurgião para a escolha da glândula que deve ser retirada completamente e qual deve ser parcialmente preservada. Esta indicação do FDG PET na

PMAH está sendo avaliada prospectivamente em nosso serviço para determinar o seu papel na prática clínica.

Referências

- 1) Adrenal MRI: 2012 Techniques and Clinical Applications. Evan S. Siegelman. JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING 36:272–285
- 2) Adrenal imaging. Boland GWL 2011 Abdominal imaging 36:472-482.
- 3) **ARMC5** mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal Hyperplasia. Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, Mariani BM, Almeida MQ, Tremblay J, Hamet P, Bourdeau I, Zerbini MC, Pereira MA, Gomes GC, Rocha Mde S, Chambo JL, Lacroix A, Mendonca BB, Fragoso MC. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Aug;99(8):E1501-9. doi: 10.1210/jc.2013-4237. Epub 2014 Apr 7.
- 4) Radiographics. 2014 May-Jun;34(3):805-29. doi: 10.1148/rg.343130127.
From the radiologic pathology archives: Adrenal tumors and tumor-like conditions in the adult: radiologic-pathologic correlation. Lattin GE Jr¹, Sturgill ED, Tujo CA, Marko J, Sanchez-Maldonado KW, Craig WD, Lack EE.
- 5) J Clin Endocrinol Metab. 2014 Jul;99(7):2337-9. doi: 10.1210/jc.2014-1048. Epub 2014 May 30.
Renaissance of (18)F-FDG positron emission tomography in the imaging of pheochromocytoma/paraganglioma. Taïeb D¹, Timmers HJ, Shulkin BL, Pacak K.
- 6) (18)F-FDG-PET/CT imaging of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH) demonstrating increased (18)F-FDG uptake. Alencar GA, Fragoso MC, Yamaga LY, Lerario AM, Mendonca BB. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Nov;96(11):3300-1. doi: 10.1210/jc.2011-1397.

Tabela das Principais características radiológicas das suprarrenais

Características Da imagem	Potencialmente Benigna	Potencialmente Maligna
Tamanho	<4 cm	>4 cm
Forma e margens	Arredondada/lisa	grosseira/irregular
Homogeneidade CT ou RM	Homogênea	Heterogênea
Conteúdo lipídico	Alto (25-30%) (exceto adenomas. pobres em lipídeos)	Baixo
Crescimento	Lento (< 1 cm/ano)	Rápido
CT (S 71% E 98%) Pre contraste	<10 HU (adenomas ricos em L) >10 HU (adenomas pobres em L) 19-43 HU	>10 HU (31-43 HU)
CT após 10-15 min da administração contraste	Realce precoce e rápido <i>washout</i>	Realce variável com lento <i>washout</i>
% <i>washout</i>	>60%	<60%
RM T2 RM TI	Baixa intensidade de sinal Queda de sinal fora de fase	Alta intensidade de sinal Sem queda do sinal

Diabetes Melito

Marcia Nery

Os portadores de Diabetes podem ter qualquer outra doença que exija a realização de TC ou RM; algumas dessas, inclusive, são mais prevalentes nos diabéticos que na população geral.

Imagem do pâncreas pode ser necessária:

- 1- TC - Diagnóstico de agenesia pancreática em diabetes neo-natal, quando há dúvida na ultrasonografia.
- 2- RM/TC - Diagnóstico de ca de pâncreas.
- 3- RM - Diagnóstico de hemocromatose (imagem de fígado e pâncreas)

Diagnóstico diferencial de lesões ulceradas em pé.

No pé diabético a RM é indicada nas seguintes situações:

- Charcot fase 1
- Infecções
- Tendinopatias

Doenças Osteometabólicas

Regina Matsunaga Martin

1. Osteoporose

- **Densitometria óssea de L1-L4 e fêmur proximal:** avaliação de BMD.
- **Rx de coluna tóraco-lombar (PA + perfil):** pesquisa de fraturas e “artefatos” que possam interferir na análise do BMD (ex: presença de osteófitos e calcificações em aorta)

2. Hiperparatireoidismo primário

- **Avaliação de repercussão óssea:**
 - **Densitometria óssea de L1-L4; fêmur proximal e antebraço.**
 - **Cintilografia óssea com Tc-MDP:** pesquisa de áreas de hipercaptação (remodelação aumentada); complementar exame com Rx simples dependendo do resultado.
 - **Rx de mãos:** pesquisa de reabsorção subperiosteal.
 - **Rx de crânio (PA + P):** pesquisa de lesões tipo “sal e pimenta”.
- **Avaliação de repercussão renal:**
 - **TC de rins e vias urinárias sem contraste *multislice*:** padrão ouro para avaliação de nefrolitíase e nefrocalcinose.
- **Exames localizatórios:** avaliação de paratireoide(s) hiperfuncionante(s)
 - **Cintilografia de paratireoides com ^{99m}Tc-MIBI:** pesquisa de paratireoide(s) hiperfuncionantes. Dependendo do resultado e, a critério do Serviço de Medicina Nuclear, o exame é complementado com aplicação de Pertecnetato (captação preferencialmente tireoidiana) que visa excluir ou confirmar falsos positivo.
 - **USG tireoide e paratireoides:** a presença de nódulos tireoidianos interfere na sensibilidade da cintilografia com MIBI (risco de falsos positivo).
 - **TC cervical/tórax:** indicada nos casos de reoperação e/ou localização de paratireoide ectópica.

3. Osteomalácia, Displasia fibrosa e doença de Paget

- **Densitometria óssea de L1-L4 e fêmur proximal:** avaliação de BMD.
- **Cintilografia óssea com ^{99m}Tc-MDP:** pesquisa de áreas de hipercaptação (remodelação aumentada); avaliação de pseudofraturas/fraturas. Complementação com outros exames de imagem a depender dos achados (Rx simples, TC ou RM).
- **Cintilografia de corpo inteiro com ^{99m}Tc-MIBI:** para casos suspeitos de osteomalácia oncogênica visando localização tumoral; menos específico que o Octreotide; mais barato e mais disponível. Complementação com TC ou RM a depender dos achados.
- **Cintilografia de corpo inteiro com ¹¹¹In Octreotide:** para casos suspeitos de osteomalácia oncogênica visando localização tumoral; mais específico que o MIBI, porém mais caro, depende de importação do radioisótopo que não é feita de rotina

e nem custeada pelo SUS. Complementação com TC ou RM a depender dos achados.

4. Hipoparatiroidismo e pseudohipoparatiroidismo

- **Densitometria óssea de L1-L4 e fêmur proximal:** para avaliação de BMD.
- **TC de crânio sem contraste:** avaliação de calcificação em SNC, particularmente em núcleos da base, região frontal, paraventricular e cerebelar.
- **Rx de mãos e punhos + Rx pés (com carga):** avaliação de braquidactilia para os casos de pseudohipoparatiroidismo

Doença de von Hippel-Lindau

Prof. Dr Madson Almeida

A doença de Von Hippel-Lindau (VHL) é uma síndrome de neoplasia múltipla com herança autossômica dominante e caracterizada por tumores altamente vascularizados dos olhos, cérebro e medula (hemangioblastomas), cistos e tumores malignos renais (carcinoma renal de células claras), feocromocitomas e paragangliomas, cistos e tumores neuroendócrinos pancreáticos, tumores do saco endolinfático, além de cistos de epidídimo e ligamento largo. A doença de VHL possui uma penetrância > 90% aos 65 anos e é causada por mutações inativadoras do gene supressor tumoral *VHL*, responsável por regular genes induzidos por hipóxia através da ubiquitinação e posterior degradação das subunidades α dos fatores de transcrição induzidos por hipóxia (HIF1 α , HIF2 α e HIF3 α).

Tabela 1. Frequência e idade dos tumores associados a doença de VHL.

Tumor	Idade média ao diagnóstico (variação em anos)	%
Hemangioblastomas		
Retina	25 (1-68)	25-60
Cerebelo	33 (9-78)	44-72
Medula	33 (11-66)	13-50
Tumores do Saco Endolinfático	22 (12-50)	10-15
Carcinoma renal de células claras ou cistos	39 (13-70)	25-75
Feocromocitomas	27 (5-58)	10-25
Tumores neuroendócrinos ou cistos pancreáticos	36 (5-70)	35-75

O diagnóstico de VHL é definido em um indivíduo com história familiar na presença de um tumor característico da síndrome, como hemangioblastoma de retina ou SNC, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma/paraganglioma ou tumor do saco endolinfático. Na ausência de história familiar, o diagnóstico requer a presença de hemangioblastomas múltiplos ou hemangioblastoma associado a um tumor visceral, excluindo cistos renais e de epidídimo. O rastreamento genético deve ser feito em todos os indivíduos com um alto risco para o diagnóstico da doença de VHL, definido pelos critérios abaixo:

- 1 - Achado isolado em qualquer idade de hemangioblastoma de retina ou SNC ou feocromocitoma ou tumor do saco endolinfático;
- 2 - Carcinoma renal de células claras abaixo dos 50 anos;
- 3 - Presença de mais de um dos seguintes tumores: cistos pancreáticos, tumor neuroendócrino, cistoadenoma de epidídimo e carcinoma renal de células claras (acima dos 50 anos).

De acordo com a mutação do gene *VHL*, a doença de VHL pode ser classificada em: I) Tipo 1, causada por mutações truncadas ou deleções que conferem um baixo risco para feocromocitoma, alto risco para hemangioblastomas e um risco moderado para carcinoma renal de células claras; II) Tipo 2 é causada por mutações *missense* e conferem um alto risco para feocromocitoma: 2A, alto risco para feocromocitoma e baixo risco para carcinoma renal de células claras; 2B, alto risco para feocromocitoma e para carcinoma renal de células claras; 2C, feocromocitoma isolado. Apesar desta classificação, existe uma variação fenotípica considerável, muitas vezes dentro da mesma família. Desta forma, o rastreamento para o diagnóstico precoce dos tumores associados a doença de VHL deve ser realizado de forma rigorosa em todos os pacientes.

Tabela 2. Rastreamento para os tumores associados a doença de VHL.

Idade, anos	Rastreamento	Frequência
0-4 anos	Fundo de olho	Anual
	Avaliação clínica (PA e exame neurológico)	Anual
5-15 anos	Todos acima e:	
	Metanefrinas plasmáticas (preferencialmente) ou urinárias de 24h	Anual
	USG abdômen após os 8 anos	Anual
	RM abdômen somente se alterações bioquímicas	
	Avaliação audiológica (se zumbido ou otites de repetição, realizar RM de ouvido)	2-3 anos (anual se zumbido)
≥ 16 anos	Todos acima e:	
	RM abdômen	Anual
	RM de cérebro e toda a coluna (cervical, torácica e lombar)	Anual

RM, ressonância magnética; PA, pressão arterial

Observação: o rastreamento de mutações no gene *VHL* é realizado no Laboratório de Investigações Médicas – LIM/42.

Referência:

1. Nielsen et al. *Von Hippel-Lindau Disease: Genetics and Role of Genetic Counseling in a Multiple Neoplasia Syndrome. J Clin Oncol* 34: 2172-2181, 2016.

Tabela 1- Exames e periodicidade com que devem ser realizados:

TC: Tomografia computadorizada

RM: Ressonancia magnética

US: Ultrasom

Tabela 1- Exames e periodicidade com que devem ser realizados em pacientes de alto risco de VHL (recomendações do National Institutes of Health (NIH):

Exames	Idade do início do rastreamento	Periodicidade
Exame de fundo de olho	Infância	Anualmente
Metanefrinas e catecolaminas	2 anos	Anualmente ou quando houver elevação da PA
US de abdômen	8 -17 anos	Anualmente
US de testículos	8 anos	Anualmente
TC de abdômen com e sem contraste	18 anos ou quando houver imagens suspeitas ao US de abdômen	A cada 2 anos
RM de abdômen	Quando houver dúvidas na imagem da tomografia	-
TC de cabeça e pescoço	18 anos	A cada 2 anos
TC de tórax	18 anos	A cada 2 anos
TC ou ressonância magnética dos canais auditivos internos	Quando houver perda auditiva, vertigem, distúrbios do equilíbrio ou zumbido	-
RM de crânio e de medula espinhal	11 anos	Anualmente

TC: Tomografia computadorizada

RM: Ressonancia magnética

US: Ultrassom