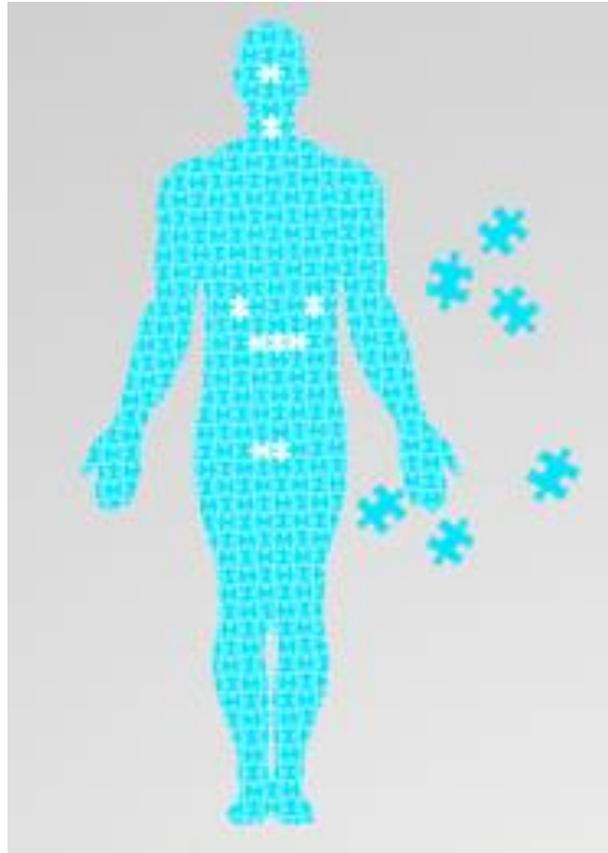


# **IX Curso de Atualização em Endocrinologia na Prática Ambulatorial**



**Disciplina de Endocrinologia FMUSP**

**22 de março de 2014**

**Organização: Prof<sup>a</sup> Dra Berenice B Mendonça**

**Prof<sup>a</sup> Dra Ana Claudia Latronico**

## Programação

<b>Horário 08:00</b>	<b>Abertura:</b> Prof <sup>ª</sup> .Dr <sup>ª</sup> . Berenice Bilharinho de Mendonça	Capitulo
<b>Simpósio 1</b>	<b>Obesidade e doenças metabólicas e hipopituitarismo</b>	
	Coordenador: Marcio Mancini	
08:15- 08:45	<b>Atualização no tratamento medicamentoso da obesidade</b> <i>Marcio Mancini</i>	01
08:45-09:15	<b>Obesidade Infantil</b> <i>Maria Edna de Melo</i>	02
09:15-09:45	<b>Dislipidemias: diagnóstico e tratamento</b> <i>Edna Nakandakare</i>	03
09:45-10:15	<b>Hipopituitarismo: diagnóstico e tratamento</b> <i>Luciani Renata Carvalho</i>	04
10:15-10:30	Discussão	
10:30-11:00	<b>Coffee break</b>	
<b>Simpósio 2</b>	<b>Doenças do metabolismo ósseo e da tireóide</b>	
	Coordenadora: <i>Rosalinda Camargo</i>	
11:00 11:30	<b>Deficiência de vitamina D: diagnostico e tratamento</b> <i>Regina Matsunaga Martin</i>	05
11:30-12:00	<b>Tireotoxicose: diagnóstico e tratamento</b> <i>Sueli Marui</i>	06
12:00-12:30	<b>Nódulos da tireoide: Diagnóstico e tratamento</b> <i>Rosalinda Camargo</i>	07
12:30-13:00	<b>Cancer da tireoide: diretrizes atuais</b> <i>Debora S Danilovic</i>	08
13:00-13:15	Discussão	
13:15-14:00	<b>Almoço - brunch</b>	
<b>Simpósio 3</b>	<b>Doenças hipofisárias</b>	
	Coordenadora: Maria Candida Villares Fragoso	
14:00-14:30	<b>Doença de Cushing: diagnóstico e tratamento</b> <i>Maria Candida Villares Fragoso</i>	09
14:30-15:00	<b>NEM1: Diagnóstico e tratamento</b> <i>Delmar Muniz Lourenço Junior</i>	10
15:00-15:30	<b>Prolactinomas: diagnóstico e tratamento</b> <i>Andrea Glezer</i>	11
15:30 - 16:00	<b>Diabetes insipidus: diagnóstico e tratamento</b> <i>Malebranche B. C. da Cunha Neto</i>	12
16:00 - 16:30	<b>Coffe-break</b>	
<b>Simpósio 4</b>	<b>Hiperaldosteronismo e desenvolvimento sexual</b>	
	Coordenadora: Elaine Maria Frade Costa	
16:30-17:00	<b>Hiperaldosteronismo: diagnóstico e tratamento</b> <i>Madson Almeida</i>	13
17:00-17:30	<b>Reposição de esteróides sexuais em ambos os sexos</b> <i>Elaine Maria Frade Costa</i>	14
17:30-18:00	<b>Distúrbios do desenvolvimento sexual: Abordagem atual</b> <i>Berenice B Mendonça</i>	15
18:00-18:30	Discussão	
18:30	<b>Encerramento:</b> Ana Claudia Latronico	

## ATUALIZAÇÃO NO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO DA OBESIDADE

### **Marcio C. Mancini**

Doutor em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Chefe do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

e-mail: [mmancini@usp.br](mailto:mmancini@usp.br)

O tratamento farmacológico da obesidade está indicado quando o paciente tem um IMC maior que 30 ou quando o indivíduo tem doenças associadas ao excesso de peso com IMC superior a 25 em situações nas quais o tratamento com dieta, exercício ou aumento de atividade física e modificações comportamentais provou ser infrutífero. Não existe uma medicação que deva ser recomendada para uso rotineiro. A escolha de um medicamento deve basear-se também na experiência prévia do paciente, muito embora a falência de um tratamento prévio não justifique a não utilização do agente. Para indivíduos com obesidade, uma perda de peso de 5 a 10% do peso inicial costuma promover melhora de fatores de risco e são atingíveis na prática clínica, mas pacientes bons respondedores podem lograr respostas superiores.

### **Sibutramina**

A sibutramina, que bloqueia a recaptção de NE e de serotonina, reduz a ingestão alimentar e também estimula a termogênese em tecido adiposo marrom em animais.

O principal estudo fase 3 foi o estudo STORM, de 104 semanas de duração, duplo-cego, 6 meses de uso de sibutramina, 352 pacientes mantidos com a droga ativa em dose de 10 a 20 mg a critério do investigador e 115 pacientes com placebo. A perda de peso foi de 4,9 kg com placebo e de 8,9 kg com sibutramina. Os efeitos adversos mais comuns foram cefaléia, boca seca, constipação, insônia, rinite e faringite, elevação média da pressão arterial diastólica e sistólica 1-3 mmHg e da frequência cardíaca 4-5 batimentos por minuto. Em pacientes com hipertensão controlada, o número de pacientes que tiveram elevação clinicamente importante da pressão arterial (>10 mmHg) em três visitas sucessivas foi comparável nos grupos sibutramina e placebo.

O SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial), estudo multicêntrico, randomizado, placebo-controlado, foi desenhado para avaliar os efeitos em longo prazo na incidência de eventos cardiovasculares e morte cardiovascular em mais de 10.000 indivíduos de alto risco. Os resultados finais do estudo mostraram um aumento do risco de desfechos cardiovasculares não fatais combinados no grupo sibutramina em relação ao grupo placebo (11,4% versus 10,0%, respectivamente). Não houve diferença na mortalidade cardiovascular ou por qualquer causa. O SCOUT incluiu pacientes com idade igual ou superior a 55 anos, IMC entre 27 kg/m<sup>2</sup> e 45 kg/m<sup>2</sup> com pelo menos um dos: doença arterial coronariana (DAC) manifesta ou multiarterial assintomática; AVC não hemorrágico comprovado; doença arterial periférica oclusiva manifesta; diabetes tipo 2 (DT2) com pelo menos 1 fator de risco: HAS controlada, dislipidemia, tabagismo, nefropatia diabética com microalbuminúria positiva. Ou seja, pacientes graves, de alto risco, para os quais (exceto os diabéticos) já havia

contraindicação em bula para o uso do medicamento. Além disso, durante o período do estudo, os pacientes receberam sibutramina por tempo prolongado independente de estar ou não perdendo peso, situação que também contradiz o que é orientado em bula e que não ocorre na prática clínica. Analisando em detalhes os dados do estudo, aproximadamente 24% dos mais de 10.000 pacientes triados apresentavam apenas DT2 mais um fator de risco (sem DAC), 16% DAC sem DT2 e 60% DAC concomitante a DT2. Essa proporção não foi exatamente igual nos grupos placebo e sibutramina, havendo uma maior prevalência do grupo “DAC+DT2” no grupo sibutramina (13,9% versus 11,9% no grupo placebo,  $p=0,023$ ). Dentre estes grupos, o único que mostrou de forma isolada diferença em relação ao número de desfechos combinados foi justamente o grupo “DAC+DT2”: razão de chances 1,18 (IC: 1,024-1,354,  $p: 0,023$ ). No grupo de pacientes incluídos no estudo por apresentarem apenas DT2 com mais um fator de risco, sem DAC manifesta, não houve aumento do risco de desfechos cardiovasculares. Desse modo, pode-se concluir que a sibutramina não deve ser contraindicada para pacientes obesos com DT2 sem coronariopatia diagnosticada.

Resumindo, sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade e segura na população sem doença cardiovascular estabelecida, devendo ser indicada adicionalmente às mudanças do estilo de vida com o objetivo de perder peso e melhorar o controle dos demais fatores de risco. Na população com doença cardiovascular presente, especialmente em pacientes com DT2, seu uso está associado ao aumento dos eventos cardíacos não fatais e é contraindicado.

### **Orlistate**

O orlistate é um potente inibidor de lipases gastrintestinais (GI), que catalisam a remoção hidrolítica dos ácidos graxos dos triglicérides, produzindo ácidos graxos livres e monoglicérides. O orlistate liga-se de maneira irreversível no sítio ativo da lipase através de ligação covalente. Cerca de um terço dos triglicérides ingeridos permanecem não digeridos e não são absorvidos pelo intestino delgado, atravessando o trato GI e sendo eliminados nas fezes. O orlistate não possui atividade sistêmica, sendo desprezível a absorção pelo trato GI. O orlistate não possui efeito sobre circuitos neuronais reguladores do apetite.

A perda de peso que ocorre com orlistate está associada a reduções significativas da pressão arterial sistólica e diastólica, vs. placebo. O uso de orlistate em combinação com restrição calórico-gordurosa associa-se a reduções significativas em pacientes obesos sem DT2, da insulinemia e da glicemia. Em todos os estudos analisados, não existem diferenças na frequência de efeitos adversos não GI entre os grupos orlistate e placebo. Os efeitos GI são relacionados ao mecanismo de ação do orlistate (fezes oleosas, aumento do número de evacuações, flatulência com ou sem eliminação de gordura, urgência fecal) e em geral são de curta duração e ocorrem em frequência menor após as primeiras semanas de tratamento. Esse fenômeno parece estar relacionado ao aumento da adesão em longo prazo a um consumo de alimentos com menor teor de gordura.

Orlistate previne diabetes. O estudo XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) avaliou de forma prospectiva por 4 anos o uso de orlistate associado a mudanças intensivas no estilo de vida em mais de 3300 pacientes obesos sem DT2, com tolerância normal à glicose ou intolerância, na evolução do peso corporal e na progressão para DT2. Todos os pacientes receberam orientações para mudança do estilo de vida. A incidência cumulativa de DT2 após 4 anos, em todos os pacientes obesos (intolerantes ou não) foi de 6,2% no grupo orlistate e versus 9% no

grupo placebo, correspondendo a uma redução de 37,3% no risco de desenvolver DT2 associado ao uso da droga. Entre os pacientes com intolerância à glicose, o benefício foi ainda mais significativo: a taxa de incidência cumulativa foi de 18,8% para o orlistate versus 28,8% para placebo, com redução de risco relativo de 45%. Orlistate também melhora o controle glicêmico em pacientes com DT2, independente da perda de peso, com melhora inclusive da sensibilidade à insulina. Possíveis explicações seriam a diminuição da oferta de ácidos graxos livres no pós-prandial (que pioram a resistência hepática e periférica à insulina) e também uma produção aumentada de GLP-1 (glucagon-like peptide tipo 1) estimulada pela maior quantidade de lípidos presentes no íleo e cólon.

Orlistate é um agente hipolipemiante. Orlistate melhora o perfil lipídico, reduzindo em 25% a absorção do colesterol da dieta, além de melhorar a lipemia pós-prandial.

### **Topiramato e associação de fentermina e topiramato**

A fentermina é uma substância catecolaminérgica, com propriedades de aumentar a liberação de noradrenalina no SNC, liberada para tratamento da obesidade nos Estados Unidos em doses de até 30 mg/ dia. O topiramato é uma medicação inicialmente liberada para tratamento da epilepsia, que atualmente também é amplamente prescrita para a profilaxia da enxaqueca. Estudos no início da década de 2000 comprovaram sua eficácia em reduzir o peso de obesos em doses de 64 até 384 mg/dia. A eficácia da droga aumentava muito pouco com o aumento das doses a partir de 192 mg/dia, e com o inconveniente de aumento de efeitos adversos. Um ponto interessante observado nesses estudos é a continuação da perda de peso por até mais de um ano de tratamento, sem o platô observado geralmente por volta de 6 meses. O topiramato também foi testado em pacientes obesos com TCAP, com bons resultados na perda de peso e redução de escores de compulsão. Entretanto, apesar de mostrar-se altamente eficaz, o entusiasmo com a droga diminuiu consideravelmente devido à elevada incidência de efeitos colaterais muito pouco tolerados pelos pacientes, tais como: parestesias, alterações de memória, dificuldade de concentração e alterações do humor. Recentemente foi demonstrado que o topiramato aumenta a sensibilidade à leptina, aumenta a expressão de neuropeptídeos envolvidos na homeostase energética e aumenta a expressão de enzimas lipolíticas. Em modelos animais, o topiramato tanto reduz o apetite como interfere na eficiência da utilização de energia, ao aumentar a termogênese e a oxidação de gorduras (mediante o estímulo da lipoproteína lipase no tecido adiposo marrom e musculoesquelético).

Ao combinar doses menores dessas duas medicações que agem em vias diferentes, amplificaram-se os resultados positivos e reduziram-se os efeitos colaterais. Supostamente, o efeito estimulante leve da fentermina sobre o SNC sobrepujou os negativos do topiramato sobre a memória e a cognição. Várias doses foram testadas em estudos fases 2 e 3. Dose média (fentermina 7,5 mg IR/topiramato 46 mg SR) e alta (fentermina 15 mg IR/topiramato 92 mg SR) resultaram, respectivamente, na perda aproximada de 10 e 8,5% do peso.

Os efeitos colaterais mais comuns foram: boca seca, parestesias, constipação, infecção das vias aéreas superiores, alteração do gosto e insônia. Não foi descrita alteração clinicamente significativa na função cognitiva, escalas de depressão e ansiedade, ou efeitos em habilidades psicomotoras nos pacientes tomando a

medicação. O topiramato é teratogênico (podendo interferir com a farmacocinética de contraceptivos orais, devendo sempre ser usado com métodos anticoncepcionais de barreira seguros), pode elevar o risco de litíase renal (por ser um inibidor fraco da anidrase carbônica, eleva levemente o pH urinário e aumenta o risco de formação de cálculos de fosfato de cálcio) e é contraindicado em pacientes com glaucoma de ângulo fechado podendo causar miopia aguda em 75/100.000 (dados do FDA). Atualmente o Qnexa está sendo comercializado nos Estados Unidos. O efeito é semelhante à associação (off-label) de topiramato e sibutramina.

### **Liraglutida**

A liraglutida é um análogo do GLP-1 com 97% de homologia estrutural ao GLP-1 humano. O GLP-1 nativo tem uma meia-vida curta de 1 a 2 minutos, enquanto que a liraglutida apresenta uma meia-vida de cerca de 13 horas e pode ser administrado uma vez ao dia por via subcutânea. Esta medicação foi inicialmente desenvolvida para o tratamento do DT2 e mostrou-se benéfica para o controle glicêmico em doses até 1,8 mg/dia. Demonstrou também no tratamento de DT2 gerar uma perda de peso dose-dependente, e ao mesmo tempo diminuir as concentrações de HbA1c e melhorar a função da célula  $\beta$ . Os mecanismos mediadores na redução de peso pela liraglutida são provavelmente relacionados a uma combinação de efeitos no trato gastrointestinal e no cérebro. O GLP-1 ativo inibe o apetite e o aporte energético tanto em indivíduos normais quanto em obesos, assim como em pacientes com DT2, além de retardar o esvaziamento gástrico.

Considerando o potencial da medicação como adjuvante no tratamento da obesidade mesmo em pacientes sem DT2, foram realizados estudos fase 2, que concluíram que a dose ideal para tratamento da obesidade é 3,0 mg e iniciados os estudos fase 3. A frequência global de efeitos colaterais foi discretamente maior nos grupos liraglutide 1.8, 2.4 e 3.0 mg. Os eventos mais comumente reportados foram náuseas e vômitos, que ocorreram sete vezes mais com as doses de 2.4 e 3.0 mg em comparação ao placebo. Na grande maioria esses eventos eram transitórios e de leve a moderada intensidade, e sua frequência aumentava com a dose. A tendência desses efeitos era diminuir a partir da 4ª semana, atingindo um platô por volta da 12ª semana. A taxa de abandono global dos pacientes tomando a medicação variou de 11 a 22%, sendo por volta de metade dos casos diretamente relacionados a efeitos colaterais. Devido ao achado em modelos experimentais de carcinogênese aumentada de células parafoliculares de tireóide em ratos tratados com liraglutide, dosou-se a calcitonina sérica de todos os pacientes, sem nenhum efeito significativo observado. Nos estudos fase 3 houve um discreto aumento dos casos de pancreatite descrito durante o período do estudo. O liraglutide 3,0 mg foi submetido ao FDA e EMEA para tratamento de obesidade em 20 de dezembro de 2013

### **Bupropiona + Naltrexona**

A associação da bupropiona com a naltrexona (Contrave®) vem sendo estudada há alguns anos. como potencial agente no tratamento da obesidade. A bupropiona é um inibidor da recaptção de dopamina e norepinefrina atualmente aprovado para tratamento de depressão e como co-adjuvante da cessação do tabagismo. Seu efeito como agente redutor do peso em monoterapia já foi testado previamente, obtendo resultados modestos. A naltrexona é um antagonista de receptor opióide aprovada como tratamento da dependência ao álcool. Estudos realizados em pequeno número

de pacientes com a naltrexona em monoterapia como agente antiobesidade foram frustrantes, mostrando pouca ou nenhuma redução do peso corporal.

A despeito de essas drogas apresentarem uma eficácia discreta quando utilizadas isoladamente, o entendimento atual das complexas vias de regulação central e periférica do apetite permitiu que se postulasse um efeito sinérgico da sua associação. O aumento dos níveis de dopamina e norepinefrina mediado pela bupropiona estimulam a atividade neural da pró-opiomelanocortina (POMC). Os neurônios produtores da POMC, localizados no núcleo arqueado do hipotálamo, ao serem estimulados levam à clivagem de dois peptídeos principais: o hormônio estimulador do  $\alpha$ -melanócito ( $\alpha$ -MSH) e a  $\beta$ -endorfina. O aumento do  $\alpha$ -MSH leva a ativação do MC4R e das vias de sinalização secundárias que levam ao aumento do gasto energético e diminuição do apetite. Em contrapartida, foi demonstrado que a  $\beta$ -endorfina, um opióide endógeno, é responsável por um mecanismo de autoinibição da via da POMC, resultando em um aumento da ingestão alimentar em roedores. Ao inibir os receptores opióides, a naltrexona libera os neurônios da POMC da inibição pela  $\beta$ -endorfina e, portanto, potencializa os efeitos ativadores desta via pela bupropiona.

Um estudo fase 2, duplo-cego, randomizado, de 24 semanas de duração, com 419 pacientes, comparou três doses diferentes da naltrexona de liberação imediata (IR) 16, 32 e 48 mg, em associação a bupropiona 400 mg de liberação sustentada (SR), com placebo, bupropiona 400 mg SR e naltrexona 48 mg IR em monoterapia. Pacientes recebendo bupropiona isolada ou as 3 doses da combinação foram seguidos por mais 24 semanas. Em 24 semanas a perda de peso foi de 5,4%, 5,4% e 4,3% (NB16, NB32 e NB48, respectivamente), contra 2,7% para a bupropiona, 1,2% para a naltrexona e 0,8% para o placebo. A menor perda de peso observada nos pacientes recebendo NB48 deveu-se à maior taxa de abandono (63%) por efeitos colaterais nesse grupo. Após 24 semanas não havia evidência de platô em todos os três grupos da combinação, e na análise final de 48 semanas, a combinação NB32 atingiu maior taxa de sucesso com perda média de 6,6% em relação ao peso inicial. Verificou-se ainda em outros estudos fase 2 que a naltrexona SR resultava em menos efeitos colaterais do que a IR.

Portanto, os estudos fase 3 foram desenhados utilizando a naltrexona SR nas doses de 16 e 32 mg/dia e a bupropiona SR 360 mg/dia, em duas tomadas diárias. O COR-I randomizou 1742 pacientes para NB16, NB32 ou placebo, com 4 semanas de titulação da medicação e 56 semanas de duração na dose estabelecida. A PPSP foi de 3,7 e 4,8% para NB16 e NB32, respectivamente. O COR-II testou a dose de NB32 em 1001 pacientes, contra 495 que receberam placebo. Os resultados foram semelhantes aos do COR-I, com perda de peso subtraída do placebo de 5,2%. A proporção de pacientes com  $\geq 5\%$  de redução do peso inicial em relação ao placebo foi também semelhante no COR-I (48 vs 16%) e no COR-II (56 vs 17%).

As taxas de abandono foram elevadas para ambos os estudos (46 a 51%, sem diferença em relação ao placebo), sendo cerca de metade dos casos diretamente relacionados à presença de efeitos colaterais. O efeito adverso mais comumente observado foram náuseas, por volta de 30%, em comparação a 5 a 6% no grupo placebo. A incidência acontecia principalmente nas primeiras semanas de tratamento, ainda na fase de titulação da medicação, com uma tendência de queda após a 4ª semana. Outros efeitos colaterais significativamente mais comuns do que o placebo em ordem de frequência, foram: constipação, cefaléia, tonturas, vômitos e boca seca. Não houve incidência significativamente maior de efeitos adversos no sistema

cardiovascular, nem em relação a transtornos depressivos ou ideação suicida. A PA dos pacientes usando a combinação permaneceu inalterada após 56 semanas, com uma queda discreta de 2 mmHg no grupo placebo, assim como um aumento desprezível da FC de 1 bpm nos pacientes tratados. Foram relatados três eventos adversos considerados graves possivelmente relacionados ao uso da droga: convulsão, parestesias e palpitações com dispnéia e ansiedade.

## Referências

1. Mancini MC, Melo ME & Halpern A. Farmacoterapia da obesidade: princípios gerais do tratamento. In: Mancini, MC, et al. Tratado de Obesidade. Itapevi, SP: Ed Guanabara Koogan, 2010. Pp. 479-481.
2. Coutinho W. Sibutramina. In: Mancini, MC, et al. Tratado de Obesidade. Itapevi, SP: Ed Guanabara Koogan, 2010. Pp. 486-490.
3. Suplicy HL & Coutinho PR. Orlistate no tratamento da obesidade. In: Mancini, MC, et al. Tratado de Obesidade. Itapevi, SP: Ed Guanabara Koogan, 2010. Pp. 491-499.
4. Halpern A, Mancini MC, Suplicy H, Zanella MT, Repetto G, Gross J, Jadzinsky M, Barranco J, Aschner P, Ramirez L, Matos AG. Latin-american trial of orlistat for weight loss and improvement in glycemic profile in obese diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2003; 3:180-8.
5. Mancini MC & Faria AM. Perspectivas do tratamento farmacológico da obesidade. In: Mancini, MC, et al. Tratado de Obesidade. Itapevi, SP: Ed Guanabara Koogan, 2010. Pp 741-750.
6. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L *et al.* Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009 Nov 7;374(9701):1606-16.
7. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G *et al.* Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;94(12):4898-906.
8. Padwal R. Contrave, a bupropion and naltrexone combination therapy for the potential treatment of obesity. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 Oct;10(10):1117-25.
9. Halpern, B.; Oliveira, E.S.L.; Faria, A.M.; Halpern, A.; Melo, M.E.; Cercato, C.; Mancini, M.C. Combinations of drugs in the Treatment of Obesity. *Pharmaceuticals* 2010, 3, 2398-2415.



## Obesidade Infantil

Maria Edna de Melo

Medica Pesquisadora da Unidade de Obesidade, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A prevalência de obesidade, tanto na população adulta quanto na infantil, vem aumentando em todo o mundo. No Brasil, os últimos dados mais precisos são da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF 2008-2009) realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). O percentual das crianças entre 5 e 9 anos acima do peso mais que dobrou entre 1989 e 2009, passando de 15% para 34,8% e 8,6% para 32% em meninos e meninas, respectivamente. A prevalência de obesidade cresceu mais que 300% nos meninos (4,1% para 16,6%) e mais que 500% nas meninas (1,8% para 11,8%). Já entre adolescentes o número de obesos em ambos os gêneros aumentou também em torno de 500%.

O diagnóstico de sobrepeso e obesidade em crianças e adolescentes deve ser realizado utilizando curvas de índice de massa corpórea (IMC), específicas para idade e gênero. Tais curvas também devem se utilizadas para avaliar a evolução dos mesmos, uma vez que diante de um peso estável e elevação do mesmo, o IMC pode diminuir com o crescimento linear.

A obesidade infantil predispõe ao surgimento precoce das doenças associadas à obesidade, como complicações metabólicas (dislipidemia, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes melito tipo 2 e esteatose hepática) e não metabólicas (apnéia do sono pseudotumor cerebral, doença de Blount, bullying, redução da auto-estima, dificuldades no convívio social e desempenho cognitivo e maior tendência à depressão). Dentre os pacientes atendidos na Liga de Obesidade Infantil do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de USP, verificamos a presença de glicemia de jejum alterada, colesterol HDL baixo, triglicérides elevados, HAS e resistência a insulina (HOMA-IR) em 4%, 63,6%, 29%, 21% e 78%, respectivamente. Estes índices não semelhantes aos encontrados em outros estudos.

A avaliação de uma criança com excesso de peso, além da avaliação do comportamento alimentar, deve incluir:

- Diagnóstico do estado nutricional utilizando gráficos específicos de IMC para idade e gênero (OMS 2007);
- Pesquisa de sinais sugestivos de depressão e/ou ansiedade;
- Pesquisa de comorbidades metabólicas associadas à obesidade;
- HAS – Percentil de pressão arterial sistólica e/ou diastólica  $\geq 95$  – usando manguito adequado;
- Dislipidemia - Colesterol HDL  $\leq 45$ mg/dl e triglicérides (TG)  $\geq 130$  mg/dl;
- Resistência a insulina: HOMA-IR  $\geq 2,5$

O tratamento da obesidade infantil envolve toda a família, que também deve modificar seus hábitos alimentares (aumentando a ingestão de frutas, verduras, legumes e diminuindo a ingestão de alimentos ricos em açúcar, gordura e sal) e de atividade física (reduzir tempo de tela – TV, smartphone, videogame, etc. – e aumentar a quantidade de exercício físico diária programado ou não programado). Tais mudanças são os principais pilares no tratamento da obesidade infantil.

Em pacientes refratários as mudanças do estilo de vida, o uso de medicamentos e, até mesmo a cirurgia bariátrica, pode ter indicação.

### **Referências:**

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). POF 2008 2009 - Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. 2010.
2. Calliari LE, Kochi C. Síndrome Metabólica na Infância e Adolescência. In: Mancini MC, Geloneze B, Salles JEN, Lima JG, Carra MK, editors. Tratado de Obesidade. Itapevi: AC Farmacêutica, 2010: 225-238.
3. August GP, Caprio S, Fennoy I, Freemark M, Kaufman FR, Lustig RH, Silverstein JH, Speiser PW, Styne DM, Montori VM; Endocrine Society. Prevention and treatment of pediatric obesity: an endocrine society clinical practice guideline based on expert opinion. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Dec;93(12):4576-99.



## DISLIPIDEMIAS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

**Edna R. Nakandakare**

Profa da FMUSP, Chefe da Unidade de Lipídeos, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### **Recentes Recomendações para o controle da colesterolemia e redução de risco de doenças ateroscleróticas.**

A orientação para o tratamento das dislipidemias com objetivo de prevenir doenças cardiovasculares seguida até o momento foi elaborada em 2001, pelo *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel Reports – NCEP-ATP III, American Heart Association*. Esta recomendação baseou-se no cálculo de risco de eventos cardiovasculares direcionando a terapêutica para obtenção de valores alvos de concentrações de colesterol total, LDL-C, HDL-C e triglicérides (1).

Em Novembro de 2013 foram publicadas novas recomendações para o tratamento da hipercolesterolemia e prevenção das doenças ateroscleróticas pela *American Heart Association e American College of Cardiology* (2). Essas diretrizes basearam-se em estudos controlados e randomizados, revisões sistemáticas e metanálises de estudos controlados e randomizados que visaram a prevenção primária e secundária de eventos cardiovasculares. A nova recomendação salienta o tratamento da colesterolemia com estatinas em quatro grupos de indivíduos: 1) portadores de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA); 2) com concentração de LDL-C  $\geq$  190 mg/dL; 3) diabéticos com idade entre 40 e 75 anos com concentração de LDL-C entre 70 e 189 mg/dL; 4) com risco estimado de DCVA em 10 anos  $\geq$  7,5% e LDL-C entre 70 e 189 mg/dL, sem diabetes ou DCVA. O cálculo de risco de DCVA em 10 anos deve ser estimado utilizando a equação *Pooled Cohort Assessment Equations* (<http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>) para identificar os indivíduos candidatos para início de tratamento com estatina.

De acordo com os dados dos estudos controlados e randomizados não se comprovou que a obtenção dos valores alvos de LDL-C ou não HDL-C determinados pelo ATP III, ajustando-se as doses de medicamentos, melhorou a redução da taxa de eventos de DCVA. Além disso, o uso de alvo de LDL-C pode resultar no sub ou super tratamento, o que pode não refletir na prevenção de eventos.

A recomendação atual orienta que a intensidade do tratamento deve ser de acordo com a necessidade de redução de LDL-C. Os indivíduos definidos em um dos quatro grupos são os que apresentam maior benefício do tratamento, sendo indicado redução de LDL-C  $>$  50% do valor basal, ou seja alta intensidade. Indivíduos que não apresentam DCVA ou diabetes e LDL-C entre 70 e 189 mg/dL, deve-se estimar o risco, se  $<$  7,5 % considerar tratamento moderada intensidade, redução de LDL-C entre 30 e 50%. Nos indivíduos com baixo risco recomenda-se tratamento em baixa intensidade, redução de LDL-C até 30 %.

Os indivíduos que não se encontram em nenhum dos 4 grupos com maior benefício de tratamento, os seguintes parâmetros podem ser considerados para a decisão de início

de tratamento: LDL-C > 160 mg/dL; hiperlipidemias genéticas; história familiar de DCVA prematura; proteína C reativa ultrasensível > 2 mg/L, escore de cálcio  $\geq$  300 Agaston U ou  $\geq$  percentil 75 para idade, gênero e etnia; índice tornozelo-braquial < 0,9.

Essas recomendações baseiam-se nos tratamentos comprovados para redução de eventos cardiovasculares, mas não teve a intensão de orientar a abordagem das dislipidemias. Existem várias questões clínicas que não foram avaliadas no desenvolvimento desta diretriz, entre elas: tratamento da hipertrigliceridemia, uso de HDL-C, apoB, Lp(a) na decisão do tratamento, avaliação de populações específicas como portadores de HIV, doenças inflamatórias, transplantados, indivíduos < 40 anos de idade.

## **Referências**

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285:2486–2497.
2. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2013 Nov 12.



# Hipopituitarismo: Diagnóstico e tratamento

Luciani Renata Carvalho

Medica Assistente da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular/LIM42, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Definição:** O hipopituitarismo é definido como a deficiência de dois ou mais hormônios hipofisários. Embora a prevalência seja incerta, estima-se que seja em torno de 300-450/milhão de habitantes. O quadro clínico do hipopituitarismo varia de acordo com o início de apresentação (congenito ou adquirido), a etiologia (genética, orgânica ou idiopático), o tipo hormonal envolvido (GH, TSH, ACTH, LH, FSH, PRL) e a velocidade de instalação das deficiências hormonais (aguda ou crônica).

**Etiologia:** O hipopituitarismo pode ser subdividido em genético (mutações nos fatores de transcrição hipofisários como *PIT-1*, *PROP-1*, *HESX-1*, *LHX3*, *LHX4*, *OTX2*, *SOX2*, *SOX3*, *GLI2*.), orgânico (adenomas hipofisários, cirurgias, craniofaringiomas, metástases; radioterapia; lesões infiltrativas como sarcoidose, hemocromatose, histiocitose de células de langerhans; hipofisite auto imune, causas vasculares como síndrome de Sheehan, aneurismas, apoplexia hipofisária, sela vazia; Infeciosa e traumatismo crânio-encefálico) ou idiopático

**Diagnóstico Clínico:** As manifestações clínicas do hipopituitarismo são dependentes do tipo de hormônio deficiente, assim como a época de aparecimento da deficiência, se na infância ou na vida adulta, assim como o sexo. As principais manifestações clínicas de cada deficiência hormonal específica estão resumidas na figura 1.

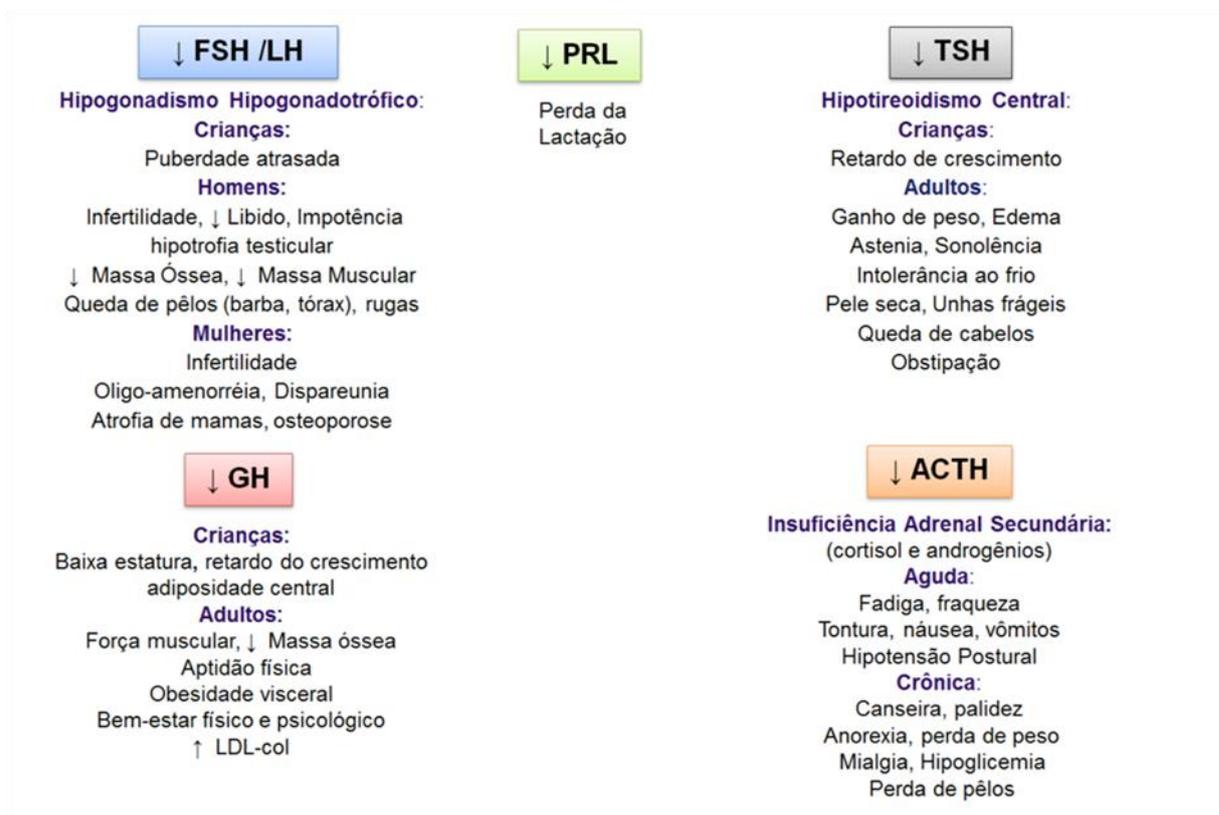


Figura 1- Manifestações clínicas do hipopituitarismo

## DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Com o desenvolvimento de métodos mais sensíveis de dosagem hormonal, as dosagens basais associadas a um quadro clínico informativo podem dispensar a realização dos testes de estímulos, quando alguns comemorativos estão presentes como neurohipofise ectópica, deficiência múltipla, irradiação previa e tumores. A avaliação laboratorial do hipopituitarismo inclui dosagens hormonais no basal e após o estímulo da secreção dos hormônios da hipófise anterior através dos testes dinâmicos. Dosagens basais de IGF-1, IGFBP-3, testosterona (sexo masculino), estradiol (sexo feminino), DHEA-S, cortisol e T4 livre também são indicadas (vide Tabela 1).

Tabela 1 : Diagnóstico laboratorial do hipopituitarismo com dosagens basais e teste estímulo

Eixo hormonal	Dosagens basais	Testes provocativos
Corticotrófico	Cortisol as 8h, ACTH	ITT, Teste cortrosina
Tireotrófico	T4 livre, TSH	Teste de estímulo com TRH
Gonadotrófico	LH, FSH, Testosterona (M)/ Estradiol (F)	Teste de estímulo com GnRH
Prolactina	Prolactina	Teste de estímulo com TRH
Somatotrófico	IGF-1, IGFBP-3	Teste de estímulo com Clonidina, ITT, Glucagon GHRH+ arginina,

**TRATAMENTO:** O tratamento do hipopituitarismo visa mimetizar a secreção fisiológica dos hormônios deficientes, amenizando os sintomas decorrentes de cada deficiência e melhorando a qualidade de vida do paciente. O tratamento da causa básica do hipopituitarismo deve ser instituído quando necessário.

**Deficiência de GH:** Na infância, o tratamento visa melhorar a estatura final, já no adulto, visa corrigir ou melhorar as anormalidades metabólicas, funcionais e neuropsicológicas decorrentes da deficiência somatotrófica. A reposição na infância se faz como 0,1U/kg de peso, sendo aumentado para 0,15 U/kg de peso durante a puberdade (Molitch, Clemmons et al. 2011). portanto o único critério para manutenção do tratamento após atingir a estatura final são os benefícios sobre o pico da massa óssea que ocorre entre a 2° e 3° décadas de vida. Na vida adulta, o início do tratamento se dá com dose fixa baixa, diária, por via subcutânea à noite. A dose inicial em adultos jovens do sexo masculino e feminino deve ser 0,2 mg/dia e 0,3 mg/dia (0,6 a 0,9 UI/dia), respectivamente, porquanto indivíduos de maior faixa etária podem iniciar com doses tão baixas quanto 0,1 mg/dia (0,3 UI/dia). A dose deve ser gradualmente ajustada a intervalos de pelo menos um mês. A dose de manutenção não deve ser superior a 1 mg/dia (3 UI/dia). O melhor parâmetro de monitorização a 12 semanas e, posteriormente, a cada seis meses.

**Deficiência de ACTH:** O tratamento da deficiência de ACTH, que induz primariamente a deficiência de cortisol, consiste da administração de glicocorticóides (acetato de cortisona, hidrocortisona e prednisona) na dose e período do dia adequado para mimetizar o padrão fisiológico de secreção do cortisol. Nas crianças, a reposição é feita preferencialmente com o acetato de cortisona (10 a 15 mg/m<sup>2</sup>) dividido em 2 ou 3 tomadas diárias. A reposição de hidrocortisona se faz na dose de 10 a 25 mg/dia dividido em 2 a 3 tomas diárias. Nos adultos, a dose de acetato de cortisona é de 25 a 37,5 mg/dia e a de prednisona é de 5 a 7,5 mg/dia (Schneider, Aimaretti et al. 2007).

**Deficiência de TSH:** O objetivo do tratamento é atingir um valor sérico normal de T4 total e T4L. A reposição com L-tiroxina na dose 0,7-2 µg/Kg/dia v.o. não deve ser iniciada antes de a função adrenal ter sido avaliada, e se for constatada insuficiência adrenal, esta deve ser tratada primeiro adequadamente. Outro ponto importante é que a dosagem do TSH sérico, diferentemente do hipotireoidismo primário, não deve ser usada como parâmetro de reposição da L-tiroxina.

**Deficiência de gonadotrofinas:** O tratamento da deficiência das gonadotrofinas depende do sexo e da idade, e se existe o interesse da restauração da função gonadal e da fertilidade. **Indução da puberdade no sexo masculino,** recomenda-se a administração de ésteres de testosterona (enantato ou cipionato de testosterona) 25-50 mg IM a cada 4 semanas, com aumento lento e progressivo, sendo as dosagens aumentadas a cada 6-12 meses e a dose de reposição de adulto é alcançada em 3-5 anos. Na vida adulta, a terapia de reposição de testosterona se faz com preparações injetáveis de ésteres de testosterona (enantato ou cipionato) a cada 2-3 semanas, na dose de 200-250 mg/dose. Recentemente, dispomos no mercado de uma preparação de ação prolongada (undecanoato de testosterona) que permite a administração trimestral, mantendo concentrações estáveis da testosterona durante o período. As formulações transdérmicas são atrativas e uma alternativa viável. **Indução da puberdade no sexo feminino:** A idade média cronológica para induzir a puberdade em meninas é aos 11 anos. Diversos protocolos são disponibilizados: (a) estrógenos conjugados (dose inicial de 0,15 mg ao dia ou 0,3 mg em dias alternados), (b) etinil-estradiol (dose inicial de 0,05-0,1 µg/kg diariamente e após 2,5-5 µg/kg diariamente) ou (c) 17-β – estradiol (dose inicial de 5 µg/kg diariamente) pode ser administrado aumentando-se a dose a cada 6 a 12 meses durante o seguimento por 2-3 anos, atingindo a dose de reposição de adulto (0,6 a 1,25 mg de estrógenos conjugados; 10 a 20 µg de etinil-estradiol ou 1 a 2 mg de 17-β – estradiol diariamente). Após 6 meses de tratamento ou no caso de sangramento vaginal, a administração cíclica de progestágenos (geralmente acetato de medroxiprogesterona 5-10 mg ao dia ou noretisterona 0,7 a 1 mg ao dia) deve ser adicionada nos primeiros 12 a 14 dias do mês para instituir os ciclos menstruais mensais (Goodman, Cobin et al. ; Ascoli and Cavagnini 2006). Como alternativa, incluem os “patches” liberadores de estrógeno por via transdérmica (25 µg de 17-β-estradiol diariamente), sendo que a dose deverá ser aumentada gradativamente até atingir a dose de reposição de adulto (50-100 µg/dia).

#### **Referências:**

- Ascoli, P. and F. Cavagnini (2006). "Hypopituitarism." *Pituitary*9(4): 335-42.
- Goodman, N. F., R. H. Cobin, et al. "American Association of Clinical Endocrinologists Medical

Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause:  
executive  
summary of recommendations." Endocr Pract**17**(6): 949-54.

Molitch, M. E., D. R. Clemmons, et al. (2011). "Evaluation and treatment of adult  
growth  
hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline." J Clin Endocrinol  
Metab  
**96**(6): 1587-609.

Schneider, H. J., G. Aimaretti, et al. (2007). "Hypopituitarism." Lancet**369**(9571): 1461-  
70.



## DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

### Regina Matsunaga Martin

Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular/LIM42, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### 1. PRODUÇÃO DE VITAMINA D

Nossa principal fonte de vitamina D depende da exposição natural ao sol. Com a ação dos raios ultravioletas sobre a pele, o deidrocolesterol é convertido em vitamina D. Esta, por ser lipossolúvel, liga-se a sua proteína transportadora e após uma passagem hepática sofre uma hidroxilação no carbono 25 dando origem à 25 hidroxivitamina D (25OHD). Em nível renal, por ação da 1 $\alpha$  hidroxilase, a 25OHD é convertida em 1,25 diidroxivitamina D 1,25(OH) $_2$ D que é a vitamina D ativa, responsável pelas ações calcêmicas e não calcêmicas da vitamina D.

### 2. FATORES E GRUPOS DE RISCO

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

A **obesidade** também é considerada fator de risco para hipovitaminose D, isto porque a vitamina D é lipossolúvel e parte dela fica armazenada no tecido adiposo; nesse sentido, é conhecida a associação inversa entre os valores de 25 hidroxivitamina D (25OHD) e índice de massa corporal (IMC) superiores a 30 kg/m $^2$ . Pelo mesmo motivo, a absorção de vitamina D pelo trato digestivo está comprometida em pacientes com **síndrome de malabsorção** incluindo indivíduos submetidos a **cirurgias bariátricas disabortivas**.

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

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

Embora mais raras, vale a pena lembrar que em doenças **granulomatosas** (sarcoidose, tuberculose, histoplasmose etc), existe aumento da atividade de 1 $\alpha$  hidroxilase pelo granuloma fazendo com que a 25OHD circulante seja convertida em

1,25(OH)<sub>2</sub>D que é a vitamina D ativa. Conseqüentemente, estes pacientes estão mais sujeitos à hipercalcemia e a reposição de vitamina D baseada nos valores de 25OHD deve ser criteriosa.

### 3. CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

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

### 4. DIAGNÓSTICO E AVALIAÇÃO

A 25OHD é a principal forma circulante de vitamina D e é o melhor indicador para a avaliação do *status* de vitamina D. Embora a 1,25(OH)<sub>2</sub>D seja a vitamina D ativa e seus níveis estejam intimamente ligados às concentrações de PTH, cálcio e fósforo, suas concentrações não são úteis para monitorar o *status* de vitamina D. Isto porque, em pacientes com deficiência de vitamina D, frequentemente seus valores estão normais em função do hiperparatireoidismo secundário que se estabelece. Além disso, suas concentrações são cerca de mil vezes inferior às de 25OHD e os ensaios para sua dosagem não são muito confiáveis. Ela também não permite a avaliação dos efeitos não calcêmicos da vitamina D uma vez que seus valores circulantes decorrem basicamente de sua produção renal; mas são úteis em situações raras como a produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D por granulomas e alguns linfomas e na avaliação das osteomalacias hipofosfatêmicas.

Com o intuito de normatizar as diretrizes no que se refere à avaliação, prevenção, diagnóstico e tratamento da deficiência de vitamina D, uma força tarefa encabeçada por um grupo de endocrinologistas expertises em metabolismo ósseo, com base em evidências publicadas na literatura médica, emitiu o posicionamento da “*Endocrine Society*” através de um guia clínico prático que foi publicado em julho de 2011 no *J Clin Endocrinol Metab* 96: 1911–1930, 2011. Segundo este guia, adotou-se valores de 25OHD **abaixo de 20 ng/mL** para definir **deficiência de vitamina D**; valores entre 21 e 29 ng/mL para insuficiência de vitamina D e entre 30 e 100 ng/mL para suficiência de vitamina D.

O racional para o valor de corte de 20 ng/mL surgiu com base nos estudos que indicaram correlação inversa entre os níveis de PTH e de vitamina D, para valores de 25OHD inferiores a 20 ng/mL. Por outro lado, deve-se ter em mente os dados revelados pelos estudos de *Hansen e cols* que mostraram ganho na absorção do cálcio intestinal com a elevação dos níveis séricos de 25OHD de 20 para 30 ng/mL, valor a partir do qual a absorção intestinal de cálcio passa a exibir um platô.

Como não há evidências demonstrando benefícios em se dosar a 25OHD na população geral, recomenda-se a dosagem de 25OHD para pacientes com alto risco para deficiência de vitamina D e para aqueles nos quais se espera uma rápida resposta em relação à otimização de vitamina D - Tabela 1.

**Tabela 1.** Indicações para as dosagens de 25OHD.

- Portadores de doenças ósseas: raquitismo, osteomalácia e osteoporose
- Hiperparatireoidismo primário
- Doença renal crônica
- Insuficiência hepática
- Síndromes de malabsorção
- Medicamentos para AIDS/HIV, anticonvulsivantes, glicocorticóides, cetoconazol, colestiramina
- Indivíduos negros
- Obesos (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Mulheres gestantes e lactantes
- Idosos com histórico de quedas
- Idosos com histórico de fraturas de fragilidade
- Doenças granulomatosas
- Alguns linfomas

## 5. SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D PARA PACIENTES COM FATORES DE RISCO

Vários estudos recentes têm sugerido que as recomendações dietárias do IOM (Instituto de Medicina Americano) devem estar inadequadas, especialmente para pacientes com fatores de risco para deficiência de vitamina D. Estes estudos foram revisados e, segundo o Comitê da “*Endocrine Society*” as recomendações propostas baseiam-se em estudos com menor evidência (opinião de especialistas, consenso, inferência a partir de estudos experimentais e estudos observacionais comparativos e não comparativos) - Tabela 2.

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

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

IOM: Institute of Medicine

## 6. TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Existem inúmeros esquemas para o tratamento da deficiência de vitamina D. A utilização do **calciferol** é preferível devido ao seu baixo custo, por permitir a reposição dos estoques de vitamina D e a produção tecidual de calcitriol. Enquanto a produção

renal de calcitriol garante seus níveis circulantes e sua participação na homeostase do cálcio e do fósforo, a produção paratireoidiana de calcitriol é um mecanismo importante para a regulação da liberação de PTH, além da calcemia. Em outros tecidos capazes de sintetizar 1- $\alpha$  hidroxilase, a produção local de calcitriol garante os efeitos não calcêmicos da vitamina D. Por outro lado, por apresentar meia-vida mais longa (2 a 3 semanas) que o calcitriol (meia-vida de 4 horas), intoxicações com calciferol costumam ser mais prolongadas.

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

Em relação ao calciferol, ele pode ser sintetizado sob a forma de **colecalfiferol** (**vitamina D<sub>3</sub>**) como ocorre nos animais expostos à luz solar ou sob a forma de **ergocalciferol** (**vitamina D<sub>2</sub>**) que é naturalmente produzido por cogumelos. Na prática, tanto o **colecalfiferol** como **ergocalciferol** são utilizados para a reposição de vitamina D. No entanto, alguns trabalhos indicam que a potência do **colecalfiferol** é superior a do **ergocalciferol** particularmente quando administrada em doses de ataque; uma das justificativas para tal fato é que a metabolização do ergocalciferol é mais rápida que a do colecalfiferol. O uso crônico e contínuo de ambas as formas apresenta resulta similar.

Além da dosagem da 25OHD, outras dosagens laboratoriais são importantes e devem ser solicitadas antes do tratamento da deficiência de vitamina D. Sugerimos particularmente as dosagens séricas de creatinina, PTH, cálcio e fósforo.

Valores de creatinina correspondentes a *clearance* de creatinina inferior a 30 ml/min, indicam doença renal crônica em estágio avançado envolvendo a necessidade do uso de calcitriol.

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

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

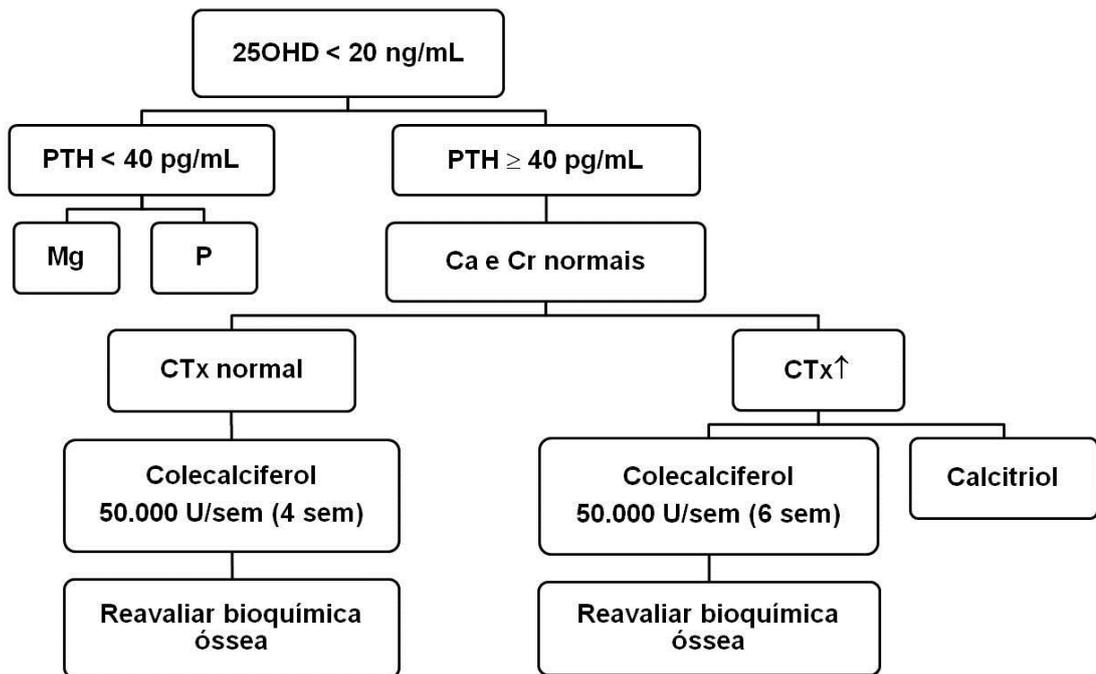
Na vigência de hipocalcemia, com função renal preservada, as dosagens de fosfato devem auxiliar no diagnóstico diferencial entre o hiperparatireoidismo secundário, defeitos de mineralização e o hipoparatireoidismo.

Outro cuidado importante é questionar a existência de **nefrolitíase**. Embora as causas de nefrolitíase sejam multifatoriais a reposição de vitamina D e suplementação com cálcio deve ser criteriosa.

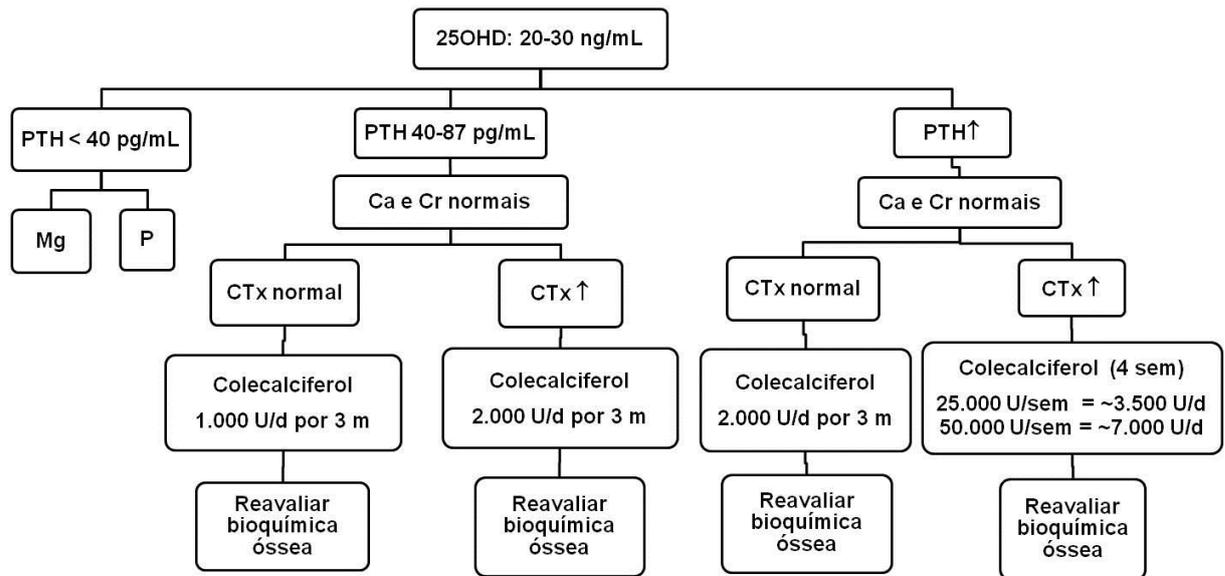
Ainda que a calciúria de 24 horas seja um parâmetro grosseiro e esteja sujeito a erros de coleta, ela costuma ser utilizada como medida indireta do aporte dietário de cálcio. Porém, seu valor deve ser desconsiderado nos casos de: doença renal terminal, uso de diuréticos tiazídicos (poupadores de cálcio) ou diuréticos de alça (espoliadores de cálcio), em casos de descompensação diabética e natriurese

elevada. Consideradas estas situações, antes da reposição de vitamina D é importante avaliarmos o aporte dietário de cálcio do indivíduo e sua calciúria. Muitas vezes, o aporte dietário de cálcio é insuficiente e apenas a reposição de vitamina D não é capaz de corrigir os distúrbios do metabolismo ósseo.

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



**Fluxograma 1:** Tratamento da deficiência de vitamina D



**Fluxograma 2:** Tratamento da insuficiência de vitamina D



## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO

Dra Suemi Marui

Chefe da Unidade de Tireoide, Chefe do LIM/25, Divisão de Endocrinologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Hospital das Clínicas -FMUSP

As doenças auto-imunes da tireóide (DAIT) caracterizam-se pela presença de anticorpos contra antígenos tireoidianos: tireoglobulina (Tg); tiroperoxidase (TPO); receptor de TSH (TRAb). A glândula tireóide na DAIT apresenta infiltrado linfocítico, presença de linfócitos B e T, com ou sem destruição das células foliculares. Assim, o infiltrado linfocítico com predomínio da destruição caracteriza a tireoidite de Hashimoto e o infiltrado mais heterogêneo é visto na doença de Graves. Frequentemente a DAIT tem associação com outras doenças de origem auto-imune, como DM 1, miastenia grave, síndrome de Sjögren, lupus, artrite reumatóide, entre outras. As DAIT abrangem as seguintes etiologias: doença de Graves; tireoidite de Hashimoto; tireoidite linfocítica subaguda e tireoidite pós-parto.

Neste Simpósio discutiremos mais especificamente o diagnóstico e tratamento da **doença de Graves**.

A doença de Graves é caracterizada pela presença de tireotoxicose em paciente com bócio, associado ou não a orbitopatia e dermopatia.

É importante definirmos tireotoxicose, como a apresentação clínica decorrente do excesso de hormônios tireoidianos, não importando a origem tireoidiana ou exógena ou de outro local. O hipertireoidismo, que muitas vezes é usado como sinônimo, refere-se a tireotoxicose decorrente do excesso de hormônios tireoidianos provenientes da glândula tireoide. Neste caso, a causa mais freqüente é a doença de Graves.

A prevalência da doença de Graves é cerca de 1% a 2% em mulheres, com uma incidência de 1/1.000/ano. É a causa mais comum de hipertireoidismo em adultos jovens (< 40 anos). A doença de Graves ocorre com menor freqüência em áreas insuficientes em iodo.

**Quadro Clínico:** os sinais e sintomas da tireotoxicose decorrem da ação adrenérgica dos hormônios tireoidianos em excesso. A sua gravidade depende do nível dos hormônios tireoidianos, da idade do paciente e da resposta individual ao excesso de hormônios tireoidianos.

**Orbitopatia ou oftalmopatia de Graves:** Acomete metade dos pacientes com doença de Graves, porém apenas 5% com oftalmopatia grave. O tabagista é o fator de risco mais importante, tanto na incidência quanto na piora da oftalmopatia. Geralmente, a oftalmopatia é bilateral e ocorre logo após ou concomitante com o quadro de hipertireoidismo. Fisiopatologia: Ocorre inflamação e acúmulo de glicosaminoglicans, principalmente ácido hialurônico na musculatura retrocular e no tecido adiposo retrorbital, com acúmulo de fluídos e aumentando a pressão orbitária. Conseqüentemente ocorre protusão ocular, espessamento da musculatura ocular extrínseca até paralisia e edema por dificuldade de drenagem venosa. Existe atividade inflamatória da oftalmopatia de Graves quando o paciente apresenta: dor retrobulbar espontânea, dor ao movimentar os olhos, eritema palpebral, edema conjuntival e quemose.

**Dermopatia de Graves:** é raramente vista (5-10%) e quase todos os pacientes também apresentam orbitopatia e forma grave da doença. Observa-se edema não depressível, por acúmulo de glicosaminoglicans em áreas de trauma.

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

**Diagnóstico diferencial de tireotoxicose:** menopausa, feocromocitoma, arritmias, ansiedade, síndrome de abstinência, usuário de cocaína, ecstasy e anfetaminas.

**Outras causas de tireotoxicose:** bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico, tireotoxicose factícia (fórmulas p/ emagrecer) e tireoidite subaguda. Mais raramente, adenoma secretor de TSH (TSHoma), carcinoma metastático de tireoide, struma ovarii e coriocarcinoma.

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

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

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

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

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

### **Sugestão de leitura**

[www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)

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

Brent, G.A. (2008) Graves' disease. *N Engl J Med* 358: 2544–2554.



## **Diagnóstico e Tratamento de Nódulos da Tireóide**

Rosalinda Yossie Asato de Camargo

Médica Assistente da Unidade de Doenças Tireóide, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**Introdução:** Os nódulos tireoidianos são bastante frequentes na prática diária. Diversos estudos mostraram uma prevalência de 2%-6% quando diagnosticados pela palpação, 19%-35% com a ultrassonografia e 8%-65% em dados de autópsia (1). Entretanto, a maioria dos nódulos tireoidianos é benigna e a prevalência de malignidade é baixa, em torno de 5% (2).

**Exames laboratoriais:** Os pacientes portadores de nódulos tireoidianos geralmente apresentam função tireoidiana normal. A dosagem de TSH sérico é útil para o diagnóstico dos nódulos autônomos acompanhados de hipertireoidismo clínico ou subclínico. Embora alguns estudos mostraram associação da tireoidite de Hashimoto e valores elevados de TSH com um aumento da frequência de carcinoma papilífero (3,4,5), uma revisão clínica recente (6) e a nossa experiência não observaram essa correlação, estatisticamente significativa. A dosagem dos anticorpos anti-tireoidianos também não é útil na diferenciação dos nódulos benignos dos malignos.

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

O Doppler colorido possibilita a caracterização do padrão de vascularização dos nódulos tireoideos (9). A proliferação celular geralmente está acompanhada de um aumento da vascularização tecidual. Os nódulos com fluxo predominantemente periférico apresentam maior probabilidade de benignidade, no entanto, este padrão é observado em 22% dos nódulos malignos. Embora a hipervascularização central é observada em 69-74% dos carcinomas da tireoide, esse achado também é inespecífico. O predomínio do fluxo sanguíneo no interior do nódulo indica somente uma maior probabilidade de malignidade da lesão nodular, mas não pode ser utilizado como parâmetro para seleção de nódulos para punção aspirativa por agulha fina (10,11).

**Indicações de PAAF, de acordo com as características ultrassonográficas:**

Nódulos <1,0 cm com características ultrassonográficas benignas ou indeterminadas podem ser observadas sem PAAF.

Nódulos >1,0 cm com características benignas podem ser acompanhadas com exame ultrassonográfico anual e recomenda-se PAAF se  $\geq 2,0$  cm.

Nódulos > 1,0 cm com características indeterminadas, devem ser submetidas a PAAF

Nódulos com características suspeitas para malignidade devem ser puncionadas, independentes do seu tamanho, porém não recomendamos PAAF-US se <0,5 cm de diâmetro.

Nódulos < 0,5 cm não têm indicação de PAAF a não ser que esteja associado a características clínicas e laboratoriais que sugerem malignidade tais como calcitonina elevada em familiar de portadores de neoplasia endócrina múltipla.

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

#### **Classificação ultrassonográfica dos nódulos tireoidianos e risco de malignidade:**

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

## **Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF) e Análise Citológica**

Para análise citológica, é recomendável a utilização da Classificação de Bethesda que classifica os nódulos em 6 categorias, de acordo com o risco de malignidade: Classe I: material insuficiente ou insatisfatório; Classe II: benigno; Classe III: atipia ou lesão folicular de significado indeterminado; Classe IV: Suspeito para neoplasia folicular; Classe V: suspeito para malignidade e Classe VI: maligno (12). Os nódulos com citologia benigna (Classe II) não têm indicação cirúrgica, a não ser que o paciente apresente sintomas compressivos (disfagia, dispneia) ou problemas estéticos. Já, para os nódulos com citologia suspeita ou maligna, o tratamento mais indicado é a tireoidectomia total. Linfonodos cervicais suspeitos também devem ser puncionados. A dosagem de tireoglobulina (TG) no lavado da agulha de punção do linfonodo tem se mostrado mais sensível que a citologia no diagnóstico de metástase cervical.

## **Tratamento e seguimento dos nódulos benignos**

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

Os nódulos autônomos podem ser tratados com radioiodoterapia ou cirurgia. Os cistos puros de tireoide que apresentam desconforto, podem ser esvaziados através da PAAF e, posteriormente, esclerosados com injeção percutânea de etanol, guiado por ultrassonografia. A extensão da cirurgia ainda é assunto controverso. Para os nódulos únicos com citologia benigna ou indeterminada, a lobectomia com istmectomia é a opção recomendada. Já, para os bócios multinodulares, as diretrizes da Associação Americana de Tireoide (ATA) e da Sociedade Latinoamericana de Tireoide (LATS) recomendam a tireoidectomia total (13,14). Bócio multinodular volumoso em pacientes com risco cirúrgico aumentado ou que recusam o tratamento cirúrgico podem ser tratados com radioiodoterapia precedida ou não de TSH recombinante, com o intuito de aumentar a captação do iodo.

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

## **Avaliação pré-operatória dos nódulos com citologia maligna**

É muito importante fazer o estadiamento pré-operatório para determinar o prognóstico e planejamento da cirurgia dos nódulos com citologia suspeita ou maligna. Todos os *guidelines* recomendam a avaliação ultrassonográfica pré-operatória da cadeia linfonodal cervical para todos os pacientes com citologia maligna. Os linfonodos

suspeitos devem ser submetidos à PAAF guiada pela ultrassonografia e dosagem de TG no lavado da agulha (13,14,16). A dissecação do compartimento central (nível VI) e da cadeia ganglionar lateral (compartimento 2 a 4) é recomendável sempre que houver linfonodos metastáticos diagnosticados no pré-operatório localizados nessas regiões.

## Referências:

1. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec; 22(6):901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019.
2. Castro MR, Espiritu RP, Bahn RS, Henry MR, Gharib H, Caraballo PJ, Morris JC. Predictors of malignancy in patients with cytologically suspicious thyroid nodules. *Thyroid.* 2011 Nov;21(11):1191-8. doi: 10.1089/thy.2011.0146. Epub 2011 Oct 18.
3. Fiore E, Rago T, Latrofa F, Provenzale MA, Piaggi P, Delitala A, Scutari M, Basolo F, Di Coscio G, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine. *Endocr Relat Cancer.* 2011 Jul 1;18(4):429-37. doi: 10.1530/ERC-11-002. Print 2011 Aug.
4. Kim KW, Park YJ, Kim EH, Park SY, Park do J, Ahn SH, Park do J, Jang HC, Cho BY. Elevated risk of papillary thyroid cancer in Korean patients with Hashimoto's thyroiditis. *Head Neck.* 2011 May;33(5):691-5. doi: 10.1002/hed.21518. Epub 2010 Nov 10.
5. Lun Y, Wu X, Xia Q, Han Y, Zhang X, Liu Z, Wang F, Duan Z, Xin S, Zhang J. Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Mar;148(3):396-402. doi: 10.1177/0194599812472426. Epub 2013 Jan 8.
6. Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical Review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;98(2):474-82. doi: 10.1210/jc.2012-2978. Epub 2013 Jan 4.
7. Camargo R, Corigliano S, Friguglietti C, Harach R, Munizaga F, Niepomniszcz H, Pitoia F, Pretell E, Vaisman M, Ward LS, Whollk N, Tomimori E. Latin American Thyroid Society recommendations for the management of thyroid nodules. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009 Dec; 53(9):1167-75.
8. Camargo R.Y.A, Tomimori E.K, Knobel M, Medeiros-Neto G. Pré-operative assessment of thyroid nodules: role of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy followed by cytology. *CLINICS* 62(4):411-418, 2007.
9. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, et al. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 2005;132(6):874-82.
10. Tamsel S, Demirpolat G, Erdogan M, Nart D, Karadeniz M, Uluer H, et al. Power Doppler US patterns of vascularity and spectral Doppler US parameters in predicting malignancy in thyroid nodules. *Clin Radiol* 2007;62(3):245-51.
11. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237 (3):794-800.

12. Cibas ES, Ali SZ. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2009; 19:1159-1165
13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2009 Nov;19(11):1167-214. doi: 10.1089/thy.2009.0110.
14. Pitoia F, Ward L, Whollk N et al. Recommendations of Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53(7):884-97.
15. Natural History of Benign Solid and Cystic Thyroid Nodules. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, and Marqusee E. *Ann Intern Med*. 2003;138:315-318
16. Ward LS, Maciel RM, Camargo RY, Teixeira GV, Tincani AJ, Kulcsar MAV, Carvalho GA, Graf H, Tomimori E, Maia AL, Kimura ET, Vaisman M, Hojaj FC, Araújo PPC, Miyahara L, Pereira SAM, Pereira EM, Marone M, Brandão RC, Soares Jr J, Andrada NC. Cancer diferenciado da tireóide: diagnóstico. *Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, ANSS, AMB&CFM (editores)*. Editora AMB/CFM 2011. [WWW.projetodiretrizes.org.br/](http://WWW.projetodiretrizes.org.br/)



## CÂNCER DE TIREOIDE: DIRETRIZES ATUAIS

**Dra. Débora Lucia Seguro Danilovic**

Medica Assistente do LIM/25, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas & Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

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

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

A conduta cirúrgica inicial depende do diagnóstico citológico no pré-operatório. Nódulos únicos com diagnósticos de atipia de significado indeterminado (Bethesda III) ou neoplasia folicular ou de Hürthle (Bethesda IV) costumam ter abordagem cirúrgica inicial de lobectomia com istmectomia. Na confirmação da presença de carcinoma de tireoide, está indicada a totalização da tireoidectomia, exceto em casos de microcarcinoma papilífero ( $\leq 1$  cm), unifocal, de variante histológica de boa evolução (clássica ou folicular), sem invasão vascular ou extensão extra-tireoidiana, na ausência de metástases linfonodais ou à distância e sem antecedente de radiação ou antecedente familiar de carcinoma. Na presença de nódulos bilaterais com os diagnósticos citológicos anteriores ou na presença de nódulo suspeito para carcinoma (Bethesda V) ou diagnóstico de carcinoma (Bethesda VI), a tireoidectomia total deve ser a conduta inicial. Nos casos de maior suspeita de malignidade (Bethesda V e VI), está indicada a complementação da avaliação radiológica no pré-operatório com ultrasonografia cervical, o que permitirá diagnóstico de linfonodos acometidos pela doença. A dissecação de linfonodos cervicais no momento da tireoidectomia deve ser realizada se houver identificação de metástase no pré ou intra-operatório. A realização de dissecação do compartimento central profilática é controversa, principalmente devido sua morbidade, com maior risco de hipoparatiroidismo definitivo ou lesão de nervo laríngeo recorrente.

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

- Baixo risco: carcinomas com ressecção completa, variante clássica ou folicular do carcinoma papilífero ou carcinoma folicular minimamente invasivo, sem invasão local ou vascular, sem metástases e com pesquisa de corpo inteiro com  $I^{131}$  (PCI) após dose ablativa de iodo sem captação fora do leito tireoidiano.

- Risco intermediário: presença de extensão extra-tireoidiana microscópica, invasão vascular, variantes histológicas mais agressivas, metástases linfonodais ou PCI pós-dose ablativa com captação cervical fora do leito tireoidiano.
- Alto risco: carcinomas com invasão macroscópica local, sem ressecção completa, com metástases à distância ou tireoglobulina (Tg) elevada desproporcional à captação na PCI pós-dose ablativa.

A terapia ablativa com  $I^{131}$  está sempre indicada, exceto nos casos de muito baixo risco de recorrência, que são os microcarcinomas uni ou multifocais, desde que todos os focos sejam < 1 cm, de histologia favorável, sem invasão vascular ou extra-tireoidiana e sem metástases. O preparo pode ser feito com a retirada da levotiroxina, para atingir níveis de TSH > 30 mU/L ou com uso de TSH recombinante (*Thyrogen*). Estudos recentes sugerem que as doses de 30 e 100 mCi de  $I^{131}$  são equivalentes na capacidade de ablação de restos tireoidianos em casos de baixo risco de recorrência. Entretanto, a avaliação prospectiva dos casos tratados com 30 mCi ainda não permitiu descartar maior risco de recorrências futuras nos casos tratados com doses menores. A dose apropriada para ablação em casos de risco intermediário ou alto de recorrência deve ser  $\geq$  100 mCi, sendo apropriada a realização de PCI pré-dose ablativa, a fim de identificar focos de metástases e programar doses maiores de  $I^{131}$ , se necessário.

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

O seguimento dos carcinomas diferenciados é realizado com exames de imagem e dosagem sérica de Tg e anticorpo anti-Tg. Em 6-12 meses, deve-se realizar ultrasonografia cervical (US) e dosar Tg, sob supressão do TSH. Se linfonodos suspeitos > 5-8 mm forem identificados, deve-se realizar PAAF para avaliar citologia e dosar Tg no lavado. Se positivo, está indicada nova abordagem cirúrgica. Se negativo, a avaliação da Tg determinará a conduta a seguir.

Níveis de Tg > 1ng/dL indicam necessidade de exames complementares para identificação de possíveis metástases. Deve-se atentar para os casos em que há a presença de anticorpos anti-Tg, pois Tg < 1ng/dL pode representar falso-negativo em ensaio imunométrico, devendo ser reavaliada em radioimunoensaio ou associar PCI para complementar a avaliação de focos de recorrência ou metástase.

A maioria dos pacientes terá níveis de Tg <1ng/dL no final do 1º ano. Nestes casos está indicada a avaliação de Tg estimulada pela retirada da levotiroxina ou por TSH recombinante. Níveis de Tg estimulada < 2 ng/dL sugerem ausência de doença e o paciente poderá ser seguido apenas com US e Tg na vigência de levotiroxina. Níveis de Tg estimulada entre 2 e 10ng/dL, não indicam necessariamente recorrência ou persistência de doença. Pode-se acompanhar a tendência desta tireoglobulina e apenas a elevação em reavaliações posteriores indicará necessidade de prosseguir com exames complementares para diagnóstico de metástases. Quando Tg > 10 ng/dL outros exames para identificar foco de doença devem ser realizados: PCI, especialmente nos casos de risco intermediário ou alto de recorrência, tomografia computadorizada (TC) de tórax, TC ou ressonância magnética de pescoço, especialmente em casos com metástases linfonodais anteriores, e PET com FDG.

Finalmente, a supressão do TSH pode ser modificada a partir desta reavaliação no 1º ano. Casos de baixo risco sem evidência de doença podem reduzir levotiroxina para manter TSH entre 0,3 a 2 mU/L. Casos de risco intermediário ou alto sem evidência de doença devem ser mantidos com TSH entre 0,1 e 0,5 mU/L por 5 a 10 anos e casos de doença persistente devem ter TSH < 0,1 mU/L.



# DOENÇA DE CUSHING: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

**Maria Candida Barisson Villares Fragoso**

Profa Livre Docente da FMUSP

Chefe da Unidade de Suprarrenal da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP; Médico Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP

## I) DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DE CUSHING

### *I Introdução*

A síndrome de Cushing (SC) endógena é um estado clínico, resultante da secreção excessiva, crônica e inapropriada de cortisol. A SC é uma patologia rara com incidência estimada em 2 a 3 casos por milhão por ano, apresentando maior prevalência para o sexo feminino na razão de 3:1. A síndrome de Cushing pode ocorrer em qualquer faixa etária sendo a doença de Cushing a causa mais frequente a partir dos 6 anos. A mortalidade dos pacientes com SC é cerca de 3 a 4 vezes maior em relação à população geral, principalmente devido aos eventos cardio-vasculares e aos processos infecciosos. Quanto a etiologia, a SC pode ser classificada em dependente (80% dos casos) e independente de ACTH (20% dos casos), Tabela 1. Desde sua descrição em 1932 por Harvey Cushing, o diagnóstico e o diagnóstico diferencial, da síndrome de Cushing permanecem um desafio aos endocrinologistas. Os aspectos que dificultam o diagnóstico da SC são principalmente as manifestações clínico-laboratoriais observadas tanto na síndrome de Cushing como em doenças altamente prevalentes na prática clínica, tais como: obesidade exógena, diabetes tipo 2, síndrome dos ovários policísticos, síndrome metabólica e depressão. Devemos considerar também que a síndrome de Cushing pode se apresentar de forma leve, com alterações clínico-laboratoriais sutis que podem facilmente passar despercebidas. Além disto, eventualmente os pacientes podem apresentar disormonogenese periódica ou seja normalização da secreção hormonal de forma intermitente dificultando sobremaneira a confirmação diagnóstica da SC. Assim, se justifica uma metodologia rigorosa para obter resultados mais precisos, permitindo um diagnóstico correto com o objetivo de indicar o melhor tratamento para os pacientes com SC. Além da hipersecreção sustentada do cortisol, observam-se nestes pacientes a perda do ritmo circadiano da secreção do cortisol e uma insuficiência parcial dos mecanismos de retro-regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.

Antes de comentar sobre os exames e testes mais utilizados para diagnóstico da síndrome de Cushing devemos responder algumas questões.

### ***II Quem deve ser investigado para síndrome de Cushing?***

- Pacientes com osteopenia/osteoporose fora da idade prevista
- Pacientes com características progressivas de síndrome de Cushing  
Hematomas, pletora facial, pele atrófica, miopatia ou fraqueza proximal, estrias violáceas > 1cm, crianças com ganho de peso associado a diminuição da velocidade de crescimento ou parada do desenvolvimento puberal.
- Pacientes com nódulos adrenais (incidentalomas)

O diagnóstico de SC envolve várias etapas, a saber:

- Anamnese e avaliação clínica minuciosa identificando todos os sinais e sintomas que possam estar associados a SC (Tabela 2) e, principalmente,

excluir o uso de glicocorticóide exógeno (vias: inalatoria, dérmica, retal, oftálmica etc), uma vez que é causa mais frequente de SC na prática clínica.

- Confirmação: exames laboratoriais basais e testes dinâmicos hormonais.
- Exames de imagem radiológica

### **III - Testes diagnósticos de primeira linha**

#### **Cortisol urinário**

Em condições normais, cerca de 1% de cortisol não ligado é excretado na urina. No entanto, na síndrome de Cushing, quantidades excessivas de cortisol urinário podem ser detectadas resultando em aumentos significativos acima do limite superior normal. Devem ser solicitadas de 2 a 3 amostras para análise, a creatinúria e o volume total da amostra devem ser verificados para avaliar a adequação da coleta. Resultados falso-positivos podem ocorrer em grandes volumes (>5L); se a mostra exceder mais do que 24 hs de coleta; se o paciente estiver usando drogas que possam inibir 11-β-hidroxiesteróide-desidrogenase ou também se o paciente estiver em uso de glicocorticóides sintéticos.

Especial atenção deve ser dada aos pacientes que apresentem insuficiência renal, cuja taxa de filtração glomerular (TFG) < 60 mL/min favoreno a redução das concentrações do cortisol urinário.

#### **Avaliação da perda de ritmo circadiano de secreção do cortisol**

##### **Cortisol salivar as 24 hs**

A avaliação do cortisol salivar é um método de rastreamento simples e confiável para a síndrome de Cushing, onde o paciente fornece amostras de saliva coletadas em um tubo denominado salivete. O cortisol salivar é estável à temperatura ambiente e a variação da normalidade é estabelecida nos diferentes horários de coleta estabelecido pelo laboratório. Os ensaios imunoenzimáticos e mais recentemente a espectrometria de massa tem sido utilizados para esta análise. No entanto, não deve haver nenhuma contaminação do sangue na amostra de saliva, o que pode levar a resultados falsos positivos. Pacientes com estresse e as pessoas que trabalham durante a noite incorrem em mudanças no seu ritmo circadiano, o que também podem produzir resultados falso-positivos. Apesar da confiabilidade e sensibilidade da dosagem de cortisol salivar às 24 hs, sua especificidade é baixa, especialmente em relação à população de idosos e a presença de comorbidades (hipertensão e diabetes). Estes apresentaram maior incidência de resultados falso-positivos, o que torna difícil identificar neste grupo de pacientes aqueles que realmente apresentam perda do ritmo circadiano de secreção.

#### **Avaliação da autonomia do eixo hipotalamo-hipófise-suprarrenal.**

##### **Teste de supressão com dexametasona (TSD)**

O TSD é realizado para demonstrar a alteração da regulação da retroalimentação do eixo HHA (isto é, ausência de supressora do cortisol pós uso de glicocorticóide). O TSD utiliza 1 mg dexametasona vo *overnight*. O ponto de corte padrão do cortisol pós dexametasona, foi fixado em 50 nmol/L (1,8 ug/dL). No entanto, de 5% a 10% dos pacientes com doença de Cushing suprimem o cortisol abaixo de 1,8 ug/dL pós TSD. Assim, se a suspeita clínica é alta, recomenda-se que o teste seja repetido ou realizar outros testes. Algumas Medicamentos devem também ser considerados quando se utiliza a dexametasona. Medicamentos, tais como fenitoína, fenobarbital, a carbamazepina, a rifampicina podem aumentar o metabolismo de dexametasona por indução do CYP450 3A4, resultando em falso-positivos. Em contraste, medicamentos, tais como o itraconazol, ritonavir, fluoxetina, diltiazem, e cimetidina podem prejudicar o

metabolismo dexametasona e produzir resultados falso-negativos. Medicações que possam aumentar a CBG, tais como estrogênio oral, mitotano, podem também conduzir a falsas elevações nas concentrações do cortisol, e devem ser interrompidos por um período de 4-6 semanas antes do teste.

#### **Teste de supressão com dose baixa de dexametasona 2 mg por 2 dias**

Este teste também tem sido usado para diagnóstico entre SC leve e pseudo Cushing. Administra-se 0,5 mg vo de dexametasona de 6/6 hs a partir das 12 hs do 1<sup>o</sup> dia do teste até as 6h do 3<sup>o</sup> dia. Este teste também tem sido utilizado. Cortisol de 1,8 ug/dL pós teste apresenta semelhança ou discreta diminuição da acurácia em relação aos testes já descritos.

#### **IV -Testes de segunda linha para diagnóstico de SC (SC X estado de pseudo Cushing)**

##### **Teste do CRH pós dexametasona**

O teste de estímulo com CRH pós dexametasona tem sido considerado útil para diferenciar pacientes com pseudo-Cushing (obesidade, depressão, alcoolismo etc) de pacientes com síndrome de Cushing, mas os dados são conflitantes nas séries analisadas, sugerindo pouca vantagem sobre TDS convencional. Administra-se 0,5 mg vo de dexametasona de 6/6 hs a partir das 12 hs do 1<sup>o</sup> dia do teste até as 6h do 3<sup>o</sup> dia. Administra-se 100 ug de CRH humano ou 1 ug/Kg de CRH ovino ev as amostras são coletadas nos tempos 0,15,30,45 e 60 pós CRH. Concentrações de cortisol no tempo 15' maiores que 1,4 ug/dL favorecem o diagnóstico de SC.

##### **Teste do DDAVP**

O teste do DDAVP (desmopressina, análogo sintético da vasopressina) tem mostrado boa acurácia para diagnóstico diferencial entre Cushing e estado de pseudo-Cushing. O teste é realizado com paciente em jejum, que recebe infusão ev em bolus de 2 ampolas e meia de DDAVP ou seja 10 ug. A coleta das amostras de sangue para dosagem de ACTH e cortisol devem ser seriadas a cada 15 min do basal até o tempo 60 min. Um incremento absoluto de 18 pg/mL de ACTH associado ao cortisol basal maior do que 12 ug/dL apresenta sensibilidade e especificidade de 90.3% e 91.5% especificamente. Posteriormente o mesmo autor comparou a resposta do CRH e DDAVP para diagnóstico entre Cushing e pseudo Cushing e encontrou similaridade entre os testes que apresentaram alta sensibilidade e especificidade (SE 96.6% e EP100%). Sabemos que em nosso meio o CRH é de difícil acesso e alto custo, temos utilizado o DDAVP para o diagnóstico diferencial entre pseudo-Cushing e SC.

##### **Cortisol sérico as 24 hs**

Newell-Price e col. foram os primeiros autores a propor a coleta de cortisol sérico as 24 hs com os pacientes dormindo. Eles avaliaram 150 pacientes com SC e 20 indivíduos saudáveis. O teste apresentou sensibilidade de 100%, utilizando um valor de *cut-off* de 1,8 ug / dL (50 nmol / L), mas a especificidade não foi testada. Outros autores também avaliaram pacientes, acordados a meia noite, e encontraram valores de corte maiores (7,5 ug / dL ou 207 nmol / L) com boa sensibilidade (90,2-96%) e especificidade (96,5-100%). Concentrações superiores a 1,8 ug / dL são observadas em indivíduos com SC e em pacientes com doença aguda. Uma concentração de cortisol sérico à meia-noite com o indivíduo acordado acima de 7,5 ug / dL apresentou uma sensibilidade de 97% para distinguir entre SC e pseudo-SC na maior série até agora relatada, mas em cerca de 7% dos casos leves apresentaram cortisol sérico as 24 hs dentro da normalidade. Além dos valores controversos, à meia-noite a coleta de

amostra de sangue para cortisol sérico não é uma amostra livre de estresse. Apesar do cortisol sérico a meia noite apresentar elevada sensibilidade e especificidade, (SE 100% e EP 92,8%) como teste de *screening* perde seu valor uma vez que o paciente necessita de internação para sua realização e a coleta deve ser realizada somente após 72 hs da internação, devido ao stresse da mesma. Isto justifica ser um teste de segunda linha para avaliação de perda do ritmo circadiano de secreção

### **Diagnóstico diferencial**

Estado de pseudo-Cushing (EPC) é definido como um grupo de condições clínicas associadas ao aumento da produção de cortisol com algumas das características clínicas da síndrome de Cushing, combinado a evidências bioquímicas de hipercortisolismo. Tais condições incluem obesidade abdominal, síndrome metabólica (obesidade, hipertensão arterial, hiperlipidemia e resistência à insulina), alcoolismo crônico, síndrome de abstinência alcoólica, depressão, diabetes mellitus mal controlado e síndrome dos ovários policísticos. Embora a resolução da condição primária possa levar ao desaparecimento das características da SC, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos ainda permanecem obscuros. A maioria das evidências sugere estímulo central do hormônio liberador de corticotropina (CRH), no hipotálamo sob a adenohipófise. Em um estudo recente, que incluiu pacientes com CS e PCS a especificidade dos testes em identificar os pacientes com CS foi de 18% para o ritmo cortisol anormal, 44% para o CU, 58% para o DST 1mg e 74% para o LDDST, respectivamente

### ***V - Recomendações da investigação de populações em condições especiais***

Estabelecer a atividade da doença em certas populações de pacientes pode ser um desafio. O teste de supressão com dexametasona em gestantes não deve ser utilizado, uma vez que a CBG elevada pode causar falha da supressão do cortisol sérico abaixo de 1,8 ug/dL. Também é aconselhável evitar o TSD em pacientes em uso de anti-epiléticos devido ao aumento do metabolismo da dexametasona. Deste modo, o cortisol salivar (que corresponde ao cortisol livre) e o sérico meia-noite, seriam uma melhor alternativa para estes grupos respectivamente. O cortisol urinário deve ser evitado em pacientes com insuficiência renal, porque TFG diminuída pode causar falso-negativos. Pacientes com suspeita de doença cíclica devem realizar varias amostras de cortisol urinário e salivar as 24hs e não o TSD uma vez que o resultado poderia apresentar-se normal no período de intermitência da secreção. Em indivíduos com incidentaloma adrenal os testes considerados mais sensíveis são o TSD seguido do cortisol sérico a meia noite.

A confirmação laboratorial de SC ou seja, pelo menos dois testes confirmatórios inequívocos, deve ser estabelecida antes de qualquer investigação de exames radiológicos. Sem a confirmação diagnóstica prévia, a investigação etiológica e topográfica poderá resultar em erros no diagnóstico e conseqüentemente na indicação do tratamento adequado.

### **6. Considerações finais**

Identificar pacientes com síndrome de Cushing, em meio a doenças altamente prevalentes na prática clínica, com características gerais semelhantes não é tarefa fácil. Estabelecer o diagnóstico da síndrome de Cushing é crucial para dar seguimento ao diagnostico etiológico e topográfico e desta forma sistematizada instituir o tratamento adequado e individualizado.

### **Tabela 1) Etiologia da síndrome de Cushing endógena**

<b>SC ACTH-Independente 20%</b>	<b>SC ACTH-Dependente (80%)</b>
Adenoma adrenal 90 %	Doença de Cushing 85%
Carcinoma adrenal 9%	Síndrome do ACTH ectópico 10-15%
Hiperplasias (micronodular pigmentosa e macronodular <<< 1 %	Síndrome do CRH ectópico <<<1%
Associada a síndrome de McCune Albright, complexo de Carney e MEN1 <<<1%	

#### **Referências:**

- 1) New-Price J. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo- Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19(5):647-672.
- 2) Newell-Price J , Bertagna X , Grossman AB , Nieman LK . Cushing's syndrome .*Lancet* . 2006;367:1605–1617
- 3) Arnaldi G. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5593-
- 4) Nieman LK , Biller BMK , Findling JW , et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* . 2008;93:1526–1540
- 5) Kaye TB , Crapo L . The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests .*Annals of Internal Medicine* . 1990;112:434–444
- 6) Liu H , Bravata DM , Cabaccan J , et al. Elevated late-night salivary cortisol levels in elderly male type 2 diabetic veterans .*Clinical Endocrinology (Oxford)* . 2005;63:642–649
- 7) Qureshi AC , Bahri A , Breen LA , et al. The influence of the route of oestrogen administration on serum levels of cortisol-binding globulin and total cortisol .*Clinical Endocrinology* . 2007;66:632–635
- 8) Lindsay JR , Nieman LK . The hypothalamic–pituitary–adrenal axis in pregnancy: challenges in disease detection and treatment .*Endocrine Reviews* . 2005;26:775–799
- 9) Newell-Price J , Trainer P , Perry L , et al. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome .*Clinical Endocrinology* . 1995;43:545–550
- 10) Chan KC , Lit LC , Law EL , et al. Diminished urinary free cortisol excretion in patients with moderate and severe renal impairment .*Clinical Chemistry* . 2004;50:757–759
- 11) Comparison of the Dexamethasone-Suppressed Corticotropin-Releasing Hormone Test and Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in the Diagnosis of Cushing's Syndrome .*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* . 2006;91:2582–2586
- 12) Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010
- 13) Corticotrophin-releasing hormone and desmopressin tests in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state: a comparative study. Tirabassi G, Papa R, Faloia E, Boscaro M, Arnaldi G. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Nov;75(5):666-72.

## **II) DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA SÍNDROME DE CUSHING ACTH-DEPENDENTE**

### **1. Introdução**

Após a primeira etapa de confirmação da síndrome de Cushing (SC) ACTH-dependente (ACTH >15 pg/mL), procede-se a etapa subsequente de diagnóstico diferencial entre o tumor corticotrófico (doença de Cushing) e a Secreção Ectópica de ACTH (SEA). Neste momento, ressalta-se que a doença de Cushing é a etiologia mais frequente da SC ACTH-dependente, cerca de 80 a 90%. Assim, existe uma alta probabilidade pré-teste a favor da doença de Cushing (DC), em torno de 90% nas mulheres e em torno de 70% para os homens. Desta forma, os métodos diagnósticos tem que apresentar idealmente uma acurácia de pelo menos 80 a 90%.

### **2. Tríade de exames iniciais**

Muitos métodos são utilizados para este propósito, mas uma tríade de exames são os mais importantes num primeiro momento: ressonância magnética da hipófise, teste do CRH e o teste da supressão do cortisol sérico após dose alta de dexametasona. Se estes três métodos não forem conclusivos ou concordantes, o teste padrão-ouro continua sendo o cateterismo bilateral e simultâneo de seios petrosos inferiores.

#### **Ressonância magnética de sela túrcica**

A ressonância magnética (RM) deve ser realizada em todo paciente com SC ACTH-dependente. Este exame tem sensibilidade de 50 a 60% para a presença de adenoma hipofisário, utilizando a técnica convencional (*spin echo*). Isto ocorre entre outros motivos pelo pequeno diâmetro do tumor, em média em torno de 6 mm. Em pacientes com alta probabilidade e testes dinâmicos sugestivos de DC, a presença de lesão hipofisária (>6 mm) além de outras alterações como supra ou infradesníveis da hipófise, desvio da haste hipofisária e alterações em T2 na RM indicam o diagnóstico de DC, tornando desnecessária em geral avaliação adicional. O achado de um macroadenoma hipofisário (>10 mm) praticamente confirma o diagnóstico de DC em paciente com SC ACTH-dependente.

#### **Teste do CRH**

Este teste é baseado no fato que a maioria dos pacientes com adenomas corticotróficos exibem resposta aumentada de ACTH e cortisol ao estímulo do CRH em relação aos indivíduos normais, enquanto tumores adrenais e a maioria dos tumores ectópicos produtores de ACTH não respondem. Análise de séries mostram que 7 a 14% dos pacientes com DC podem não responder ao CRH.

Para realização do teste são colhidas amostras basais para ACTH e cortisol seguidos pela administração intravenosa de CRH ovino ou humano na dose de 100 µg. Após o estímulo, coletas para ACTH e cortisol são realizadas após 15, 30, 45, 60, e 90 minutos.

A maioria dos estudos foram realizados usando CRH ovino que apresenta resposta mais intensa e prolongada. Após a administração de CRH ovino, são indicativos de doença de Cushing um aumento >35% do ACTH e >20% do cortisol. Para o CRH humano é utilizado o critério de >105% do ACTH e >14% do cortisol. Entretanto, este secretagogo é muito pouco disponível no nosso país devido ao elevado custo e dificuldades na obtenção.

#### **Teste de supressão com dose alta de dexametasona**

Altas doses de glicocorticóides suprimem parcialmente a secreção de ACTH na maioria dos casos de adenomas corticotróficos (80 a 90%), enquanto que na SEA e

nos tumores adrenais geralmente não ocorre essa supressão. Entretanto, alguns tumores neuroendócrinos bem diferenciados, principalmente os tumores carcinóides, podem ser sensíveis ao *feedback* de inibição do ACTH causando falsos positivos em torno de 30%.

O teste é realizado com determinação do cortisol sérico após alta dose de dexametasona, principalmente com 8 mg *overnight*. Outro modo realizado é o teste clássico realizado durante 48h (2 mg a cada 6 horas, 8 doses ao todo).

Classicamente, é utilizado valor de corte de supressão acima de 50% com relação ao valor basal indicativo de doença de Cushing. Este teste tem sensibilidade e especificidade que varia de 60 a 100%. A especificidade do teste pode ser aumentada se considerarmos valor de supressão acima de 80% com relação ao valor basal do cortisol, entretanto, tendo menor sensibilidade com conseqüente redução da acurácia para em torno de 60 a 70%. Por isso, dos três métodos iniciais, este tem sido cada vez menos utilizado e valorizado.

A supressão do cortisol tende a ser menor nos pacientes portadores de macroadenomas hipofisários secretores de ACTH quando comparados aos microadenomas.

### **3. Cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos inferiores**

O cateterismo bilateral e simultâneo dos seios petrosos inferiores é o método padrão-ouro na diferenciação entre a fonte hipofisária e não-hipofisária da SC ACTH-dependente. A técnica envolve cateterização dos seios petrosos inferiores bilateralmente sendo colhidos sangue para a mensuração do ACTH plasmático simultaneamente dos seios petrosos e periferia. Amostras basais são colhidas (tempo 0) e após administração IV de estímulo com CRH (100 µg) ou desmopressina 10 µg são colhidas novas amostras nos tempos 3, 5 e 10 minutos.

Achados indicativos de doença de Cushing são um gradiente “central” entre o ACTH dos seios petrosos e periferia  $>2.0$  no tempo 0 e/ou  $>3.0$  após estímulo (pico). Além deste primeiro objetivo, o cateterismo ainda auxilia na localização tumoral ao avaliar o gradiente entre os seios petrosos  $>1,4$  (lateralização), tendo acurácia em torno de 75%.

A confirmação da atividade da doença é mandatória antes do procedimento pois evita a realização do exame em fase de nadir de ciclicidade ou em indivíduos sem a SC (pseudo-Cushing) que podem causar resultados falsos-positivos.

### **4. Teste da desmopressina**

Desmopressina é um análogo da arginina-vasopressina que tem sido utilizado em alguns centros em substituição ao CRH por ser mais facilmente disponível e ter menor custo.

O procedimento é realizado após administração IV de desmopressina (10 µg), sendo que ACTH e cortisol são colhidos nos mesmos tempos que o teste do CRH. São indicativos de DC elevação de  $>35\%$  no ACTH e  $>20\%$  no cortisol sérico, tendo uma sensibilidade de 80 a 90%. Entretanto, 20% a 50% dos tumores ectópicos secretores de ACTH também apresentam esta resposta, limitando em muito a utilização deste teste para o diagnóstico diferencial entre a DC e SEA.

### **5. Outros métodos**

Outros achados laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico entre a DC e SEA mas são coadjuvantes em relação aos exames apresentados anteriormente: hipocalcemia, presente em 70% dos pacientes com SEA vs. 10% daqueles com DC, devido a atividade mineralocorticoide do cortisol em situações de saturação da enzima

11 $\beta$ -hidroxiesteróide dehidrogenase tipo 2 renal; concentrações muito elevadas de ACTH plasmático (>400 a 500 pg/mL) são sugestivos de SEA; marcadores tumorais positivos sugerem SEA (exemplos: calcitonina, gastrina, cromogranina,  $\beta$ hCG, alfa-fetoproteína, CEA, CA 19-9); e dosagem da POMC (pró-opiomelanocortina) e/ou precursores do ACTH são comumente presentes nos pacientes com SEA mas indisponíveis no nosso meio.

#### **6. Secreção Ectópica de ACTH: Exames de imagem para localizar fonte produtora do ACTH**

Na investigação da SEA, são realizados exames de imagem anatômicos (USG/CT/RM) de região cervical, tórax, abdome e pelve, lembrando que atualmente em mais de 80% dos casos a fonte é intra-torácica. Os exames de imagem funcionais (OctreoScan<sup>®</sup> e PET-FDG) não são melhores do que os anatômicos, mas são exames relevantes e complementares.

#### **7. Resumo e considerações finais**

O diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing (SC) ACTH-dependente entre a DC e SEA bem como a localização da fonte produtora de ACTH em casos de SEA são ainda grandes desafios diagnósticos. Embora o cateterismo de seios petrosos seja o método padrão-ouro, nenhum exame tem acurácia de 100%. Por isso, comumente são utilizados vários métodos sendo que a combinação destes aumenta a acurácia para este diagnóstico diferencial bem como para a identificação etiológica da SEA.

#### **8. Bibliografia**

**Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK.** Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006;367(9522):1605-17.

**Newell-Price J.** Diagnosis/differential diagnosis of Cushing's syndrome: a review of best practice. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23 Suppl 1:S5-14.

**Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A.** Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008;37(1):135-49.

**Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J.** Cushing's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;23(5):607-23.

**Boscaro M, Arnaldi G.** Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3121-31.

### **III) ALGORITMO DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO PÓS-OPERATÓRIO DA DOENÇA DE CUSHING**

#### **1. Introdução**

Os pacientes com síndrome de Cushing têm maior mortalidade em relação a população controle (pareados por idade e sexo), em torno de 2 a 4X (Clayton et al., 2010). As maiores causas da mortalidade são as doenças cardiovasculares (doença isquêmica do coração e doenças cerebrovasculares), diabetes mellitus (DM, secundário ao hipercortisolismo) e infecções (devido ao estado de imunossupressão). Entretanto, quando se analisa a taxa de mortalidade em relação à remissão da síndrome de Cushing o resultado é muito diferente, aumentando nos pacientes com doença persistente em comparação com aqueles em remissão clínica: 5,50 (2,69 a 11,26) vs. 1,20 (0,45 a 3,18), respectivamente (Clayton et al., 2010). Assim, é de fundamental importância estabelecer a remissão da síndrome de Cushing o quanto antes para reduzir o risco de complicações e a morbi-mortalidade dos pacientes.

## 2. Tratamento cirúrgico da doença de Cushing

A cirurgia hipofisária é o tratamento de escolha para a doença de Cushing. É realizada geralmente por via transesfenoidal, mesmo nos casos de macroadenomas, sendo reservada a via transcraniana para casos específicos com tumores inacessíveis a via transesfenoidal. Na instituição, é realizada rotineiramente com uso de microscópio cirúrgico sendo também utilizado em casos selecionados a técnica endoscópica combinada. De um modo geral, não é realizado tratamento medicamentoso de rotina em todos os pacientes para reduzir o cortisol no pré-operatório, sendo preferível a cirurgia o mais precoce possível. Porém, devido ao tempo de espera cirúrgica em alguns casos e da intensidade do hipercortisolismo, é instituído tratamento medicamentoso, comumente com o cetoconazol (200 mg duas vezes por dia, longe das refeições) ou cabergolina (0,5 mg duas vezes por semana, ao deitar), tendo a desvantagem de poder prejudicar a avaliação do cortisol sérico (Fs) pós-operatório (especialmente com a cabergolina). Por outro lado, é sempre realizado vigoroso tratamento pré-operatório das morbidades associadas, especialmente da HAS e DM, além do tratamento da hipocalcemia, dislipidemia, hipovitaminoses (D, B12) entre outras com o objetivo de melhorar as condições clínicas para a cirurgia. Lembrar da importância de correta avaliação cardiológica pré-operatória especialmente para o risco de doença isquêmica e comumente o paciente recebe terapia com anti-agregante plaquetário que deve ser suspenso 7 dias antes do procedimento.

## 3. Avaliação pós-operatória

Na nossa Instituição, é utilizado rotineiramente a reposição com glicocorticóides no pós-operatório dos pacientes, não sendo utilizado nem necessário no intra-operatório, embora outros centros não façam nenhuma reposição nas primeiras 24-48 horas para a coleta de curva de Fs 6/6h e observação de quadro clínico de insuficiência adrenal. No PO imediato, o paciente recebe hidrocortisona IV de horário (25-50 mg a cada 8 horas). A partir do primeiro pós-operatório com o paciente em bom estado geral e alimentado-se por via oral, é iniciada a reposição com corticóide de curta duração, acetato de cortisona, 25 mg cedo (antes de levantar) e 12,5 mg (meio comprimido) as 1400h, sendo eficiente em evitar um quadro clínico franco de insuficiência adrenal na maioria dos pacientes, embora muitos mesmo assim apresentem quadro clínico sugestivo porém mais brando. Em geral no 5° PO, entre 800h e 900h e em jejum, são colhidos os primeiros exames hormonais: Fs e ACTH, 18 a 24 horas sem uso do acetato (não ingerir na tarde anterior preferencialmente ou mesmo usando), que serão checados na semana seguinte no ambulatório. Até esse primeiro retorno ambulatorial, normalmente o paciente colhe mais algum cortisol para termos pelo menos 2 a 3 amostras de Fs PO. Se Fs <5 µg/dL e clínica sugestiva de insuficiência adrenal, definimos que o paciente obteve remissão e o paciente realiza o teste da desmopressina (10 µg IV, coleta de ACTH e Fs, tempos -30,0,15,30,45 e 60 minutos) em torno do 15° PO, com o objetivo de predizer risco de recidiva ( $\Delta$ Fs >7 µg/dL; Romanholi et al., 2008). Se o paciente apresentar Fs >5 µg/dL, não fazemos o teste da desmopressina, sendo necessária a observação clínica tanto para a melhora dos sintomas pois 15-20% dos pacientes podem ter remissão com Fs >5 e 14% dos nossos pacientes apresentaram remissão “tardia” (*late remission* ou *delayed remission*)(definido no nosso meio como melhora clínica e nadir de Fs PO em <30 dias após primeiros resultados mais elevados) como também para a ausência de melhora clínica. Neste último caso, é iniciada a redução da dose de acetato de

cortisona com auxílio do comprimido de 5 mg até a completa retirada se possível. Somente após a retirada completa do acetato, volta-se a pedir o cortisol urinário de 24h e cortisol salivar noturno para o estabelecimento de persistência da doença. Além de toda a dinâmica de ACTH e Fs, são colhidos exames rotineiros no PO, especialmente Na diário e observada clínica de podipsia-poliúria (diabete insípido) e gotejamento nasal (fístula liquórica) até a alta hospitalar. Em torno de 21 a 30 dias PO, são colhidos outros hormônios a fim de verificar melhora ou piora em relação ao pré-operatório: testosterona ou estradiol, LH, FSH, IGF1, T4 livre e prolactina. Assim, a definição de remissão PO engloba vários parâmetros (e/ou): cortisol baixo PO (especialmente  $<5 \mu\text{g/dL}$ ), clínica de insuficiência adrenal, necessidade de reposição com corticóides, melhora clínica da síndrome de Cushing e cortisol urinário normal (naqueles já sem acetato) por pelo menos 6 meses PO.

#### **4. Opções de tratamento após falha cirúrgica**

Após falha cirúrgica inicial, normalmente é instituído um tratamento medicamentoso do mesmo modo que no pré-operatório. Não é rotineiro a reabordagem cirúrgica precoce, pelos motivos já abordados. A partir de 3 meses PO, nova RM de hipófise é realizada, especialmente nos casos sem remissão clínica. Com os resultados da RM e resultado do tratamento medicamentoso, o caso é reavaliado. Nova cirurgia hipofisária é o primeiro tratamento a ser considerado após falha inicial, segundo a literatura (Tritos et al., 2011). Entretanto, de um modo geral, a nossa taxa de remissão da segunda cirurgia é limitada (em torno de 35-40%), cerca de metade da primeira. Consideramos uma nova cirurgia especialmente nos casos com confirmação neurocirúrgica do tumor, histopatológico com adenoma de hipófise ACTH positivo e principalmente a persistência de imagem sugestiva de lesão hipofisária com possibilidade de exérese (avaliar invasões). Nos macroadenomas invasivos submetidos a cirurgia para *debulking*, normalmente não há benefício de novo procedimento. Assim, após esgotar a modalidade de cirurgia hipofisária, consideramos outras opções de tratamento sendo que a partir deste momento, não há um consenso na literatura sobre a melhor opção, cada uma tendo vantagens e desvantagens sendo a escolha individualizada e muitas vezes várias modalidades são empregadas até atingir a remissão do hipercortisolismo. Vale ressaltar aqui que o principal parâmetro laboratorial de controle é a normalização do cortisol urinário, sendo que em alguns casos, com o tratamento medicamentoso ou radioterapia, conseguimos a normalização do cortisol urinário mas sem conseguir normalizar o cortisol salivar noturno ou o Fs pós-dexametasona. O tratamento medicamentoso será abordado em capítulo em separado.

Outra opção de tratamento é a radioterapia hipofisária. Ao contrário dos casos de acromegalia e prolactinomas onde é cada vez menos utilizada, a radioterapia ainda possui papel no tratamento da doença de Cushing, especialmente naqueles casos com invasão parasselar (seios cavernosos). Atualmente, é praticamente somente realizada por técnica conformacional, fracionada ou em dose única (radiocirurgia). A escolha da técnica é feita por médico especializado sendo o tamanho tumoral e a distância das estruturas ópticas (nervo e quiasma óptico) os principais fatores para essa decisão. Outra particularidade da doença de Cushing é que em casos selecionados onde se tenha confirmação prévia do tumor (histopatológico ou remissão pós-operatória), pode ser feita a radioterapia de toda a sela túrcica na ausência de tumor/alvo bem visível. O efeito pode começar aos 6 meses, mas normalmente

começa em torno de 12-18 meses, aumentando com o tempo de seguimento. Ocorre controle do cortisol urinário em cerca de dois terços dos casos (Biller et al., 2008; Tritos et al., 2011). Ainda existe dúvida na literatura se ocorre efeito mais precoce e maior taxa de controle da radiocirurgia em relação a técnica fracionada, bem como da incidência de efeitos colaterais, especialmente do hipopituitarismo.

Por último, pode ser indicada a adrenalectomia. É uma modalidade menos utilizada mas ainda com um papel relevante. É indicada naqueles casos refratários aos outros tratamentos (cirurgia e medicamentoso), em casos severos onde o controle do hipercortisolismo se faz rápido (exemplo: secreção ectópica de ACTH oculta) e pode ser uma opção em mulheres que desejam manter a fertilidade (Biller et al., 2008). Atualmente é feita basicamente por via laparoscópica diminuindo em muito as complicações pós-operatórias. Os dois grandes inconvenientes desta modalidade são a necessidade contínua de reposição de glicocorticóide e a possibilidade de progressão corticotrófica tumoral (síndrome de Nelson) numa porcentagem importante de casos, até 47% (Assié et al., 2007). Atualmente no serviço fazemos um procedimento alternativo que é uma adrenalectomia bilateral parcial com o objetivo de tentar manter uma produção mínima de cortisol e mineralo para evitar os dois inconvenientes descritos acima. Entretanto, ainda não temos um resultado definitivo e seguimento a longo prazo para confirmar tais vantagens.

## **5. Seguimento a longo prazo**

Infelizmente, ao contrário dos outros tumores funcionantes, a recidiva pós-operatória na doença de Cushing é mais comum e ocorre em torno de 25% a longo prazo (>60 meses) (Patil et al. 2008). A taxa de recidiva no nosso meio também é em torno de 25% em >60 meses sendo menos frequente naqueles com Fs PO <2 µg/dL (17%). Outros parâmetros de bom prognóstico utilizados na literatura são ACTH baixo PO, necessidade de reposição de glicocorticóides por >12 meses, retorno do ritmo circadiano de secreção de cortisol e ausência de resposta de ACTH e Fs a estímulos no PO precoce (principalmente com a desmopressina). Assim, uma constante vigilância do paciente é realizada no seguimento a fim de detectar a recidiva. Enquanto faz uso de acetato de cortisona (normalmente 25+12,5 mg), observa-se trimestralmente o Fs (18-24h sem acetato). Quando este está acima de 5 µg/dL, inicia-se o desmame utilizando-se o comprimido de 5 mg de acordo com a tolerância e clínica do paciente e o teste da cortrosina (preferencialmente com 1 µg IV: Fs: 0, 30, 60 minutos), atualmente indisponível no nosso meio. A suspensão é realizada após desmame efetivo e/ou após teste da cortrosina com Fs >18 µg/dL. Após o paciente tem parado com o uso do acetato de cortisona, são colhidos semestralmente em média o cortisol urinário de 24h, cortisol salivar noturno e Fs pós 1 mg dexta (sem uso de estrógeno por 6 semanas). Não se sabe ao certo qual exame é o primeiro a se alterar na recidiva, mas existem algumas evidências que seja o cortisol salivar noturno. A recidiva ocorre mais comumente nos primeiros cinco anos mas pode ocorrer a muito longo prazo. Vale ressaltar que a confirmação clínica e laboratorial da recidiva pode ser menos evidente que no diagnóstico inicial pois comumente o quadro clínico é menos florido e os exames podem ser menos alterados já que o paciente é detectado mais precocemente. Basicamente os métodos diagnósticos são os mesmos bem como as opções de tratamento. A cirurgia hipofisária na recidiva no nosso meio tem taxa de remissão limitada em torno de 40%, sendo mais indicada naqueles casos com imagem sugestiva e confirmação cirúrgica prévia (achado do cirurgião e AP). Além disso, todas

as morbidades dos pacientes são re-avaliadas e tratadas no seguimento como a HAS, DM, dislipidemia, alterações ósseas, função hipofisária entre outras, entretanto, existem evidências na literatura que mesmo o paciente em remissão clínica da síndrome a longo prazo possui alteração na qualidade de vida (Lindsay et al. 2006).

## **6. Resumo e considerações finais**

A síndrome de Cushing tem mortalidade 2-4X maior que a esperada especialmente nos casos sem remissão. Assim, um correto e rápido controle do hipercortisolismo são desejáveis.

O cirúrgia hipofisária é a primeira opção de tratamento na doença de Cushing e a primeira opção a ser aventada nos casos de insucesso inicial mas com taxa de remissão menor. As outras opções de tratamento são o medicamentoso, radioterapia mais medicamentoso e adrenalectomia bilateral, sendo a escolha individualizada. Recidiva ocorre em torno de 25% a longo prazo. Assim, uma constante vigilância é necessária a fim de detectar a recidiva, sendo a avaliação e tratamento semelhante ao diagnóstico inicial.

### **Referencias**

**Assié G, Bahurel H, Coste J, Silvera S, Kujas M, Dugué MA, Karray F, Dousset B, Bertherat J, Legmann P, Bertagna X.** Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):172-9.

**Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J, Buchfelder M, Colao A, Hermus AR, Hofland LJ, Klibanski A, Lacroix A, Lindsay JR, Newell-Price J, Nieman LK, Petersenn S, Sonino N, Stalla GK, Swearingen B, Vance ML, Wass JA, Boscaro M.** Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2454-62.

**Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW.** Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Mar;96(3):632-42.

**Lindsay JR, Nansel T, Baid S, Gumowski J, Nieman LK.** Long-term impaired quality of life in Cushing's syndrome despite initial improvement after surgical remission. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):447-53.

**Patil CG, Prevedello DM, Lad SP, Vance ML, Thorner MO, Katznelson L, Laws ER Jr.** Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Feb;93(2):358-62.

**Romanholi DJ, Machado MC, Pereira CC, Danilovic DS, Pereira MA, Cescato VA, Cunha Neto MB, Musolino NR, de Mendonça BB, Salgado LR.** Role for postoperative cortisol response to desmopressin in predicting the risk for recurrent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Jul;69(1):117-22.

**Tritos NA, Biller BM, Swearingen B.** Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011 May;7(5):279-89.



## NEOPLASIA ENDÓCRINA MÚLTIPLA TIPO 1: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

### Dr. Delmar Muniz Lourenço Junior

Medico Assistente da Unidade de Genética da Divisão de Endocrinologia e Metabologia, & Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### Introdução

A neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (MEN1) é uma síndrome genética complexa, transmitida por um padrão de herança autossômico dominante, caracterizada pela elevada susceptibilidade ao desenvolvimento de mais de 20 tipos diferentes de tumores endócrinos e não endócrinos e de comportamento biológico benigno ou maligno. Os três tumores endócrinos principais associados com MEN1 são os tumores de paratireoide que conduzem ao hiperparatireoidismo (HPT), os tumores endócrinos pancreáticos (PET) ou duodenais e os adenomas hipofisários (PIT). A maioria dos casos com MEN1 (>90%) são causados por uma mutação germinativa no gene *MEN1* (11q13), embora alguns pacientes com fenótipos MEN1-simile (MEN4) apresentem uma mutação germinativa no gene *CDKN1B* (1-6).

MEN1 é uma doença rara (1:10.000/1:100.000 indivíduos) mas seu diagnóstico é de grande importância clínica, tanto para o paciente como para seus familiares sob risco. Assim, o diagnóstico de MEN1 conduz a: descoberta de outros tumores associados com MEN1; instituição de manejo clínico bem como de tratamento adequados; convocação de familiares de primeiro grau para realização de testes genéticos e; vigilância clínica periódica dos parentes identificados como portadores de mutação (1, 4-8). O diagnóstico de MEN1 e seu adequado manejo clínico pode modificar substancialmente sua história natural. É conhecido que pacientes com MEN1 apresentam, na sua história natural, menor qualidade de vida e de sobrevivência que a população geral (9).

### Diagnóstico de MEN1

O diagnóstico de MEN1 pode ser feito seguindo três critérios diferentes: clínico, familiar e genético (4).

O diagnóstico clínico de MEN1 é estabelecido quando um paciente é reconhecido com pelo menos dois dos três tumores MEN1 principais (HPT; PIT; PET/gastrinoma duodenal). MEN1 pode, também, ocorrer esporadicamente. Assim, MEN1 familiar é definida quando o caso-índice com MEN1 tem ao menos um parente em primeiro grau com pelo menos um dos tumores MEN1 principais (1, 4).

MEN1 é caracterizada geneticamente pela presença de uma mutação germinativa *MEN1* independente do fenótipo. De modo geral, o diagnóstico genético de MEN1 pode ser estabelecido nos seguintes casos: a) caso-índice com ou sem história familiar de MEN1, uma vez que ao redor de 10% dos casos-índices são “casos de novo”; parentes do caso-índice, tanto sintomáticos como assintomáticos; c) pacientes com variantes fenotípicas de MEN1, tais como HPT familiar isolado; d) pacientes que não preenchem os critérios para o diagnóstico clínico de MEN1, como pacientes com tumor neuroendócrino tímico e HPT ou com diagnóstico isolado de gastrinoma e; casos atípicos apresentando associações menos frequentes de tumores MEN1 (Ex, Doença de Cushing e HPT) (1; 4).

## **Estratégias para o diagnóstico, manejo clínico e tratamento dos tumores principais associados com MEN1**

### ***Hiperparatireoidismo (HPT)***

#### ***Diagnosis***

Em geral, até 4,5% dos casos com HPT são associados com MEN1 (HPT/MEN1) (10). HPT/MEN1 tem uma penetrância elevada (90-100% aos 50-60 anos) e em 75% dos casos é a primeira manifestação clínica de MEN1. HPT/MEN1 frequentemente ocorre antes dos 30-45 anos, acomete múltiplas glândulas e tem uma taxa de recorrência aumentada após cirurgia. Assim, é prudente investigar MEN1 em pacientes jovens com HPT (<30-45 anos) (1, 2, 4, 8; 11, 12).

Outros tumores malignos associados com MEN1 (Ex, gastrinomas e PET não-funcionantes) e tumores benignos (Ex, prolactinomas e somatotropinomas) deveriam ser, também, pesquisados em todos os jovens diagnosticados com HPT, principalmente naqueles com doença multiglandular. Assim, 1/3 dos casos com HPT, diagnosticados como primeira manifestação clínica de MEN1, apresentavam outros tumores, especialmente prolactinomas (13). Também, é de grande valor investigar a história familiar em todos os casos com HPT, uma vez 15% dos jovens com HPT (< 45 anos) apresentam uma mutação germinativa *MEN1*, embora 30% deles não tivessem história familiar de MEN1. Assim, o teste genético *MEN1* é recomendado para HPT, tanto com doença uni- ou multiglandular, diagnosticados antes dos 30-45 anos de idade (10, 4; 14).

#### ***Manejo clínico e tratamento***

Hipercalcemia leve e níveis séricos de PTH discretamente elevados são mais frequentemente encontrados em pacientes com HPT/MEN1. Apesar de ser associado com uma doença bioquímica branda, HPT/MEN1 ocorre 2-3 décadas mais cedo que em HPT esporádico (20-30 anos vs. 50-60 anos) e leva a uma perda óssea precoce, progressiva, extensa e grave em todos os sítios ósseos principais de casos não tratados (fêmur total; colo do fêmur; radio distal e; coluna vertebral) (15). Em contraste ao observado em HPT esporádico, não há o “efeito protetor” sobre o osso trabecular (coluna lombar) em HPT/MEN1. Em adição, perdas ósseas corticais frequentemente ocorrem no HPT/MEN1, similar ao visto em HPT esporádico (15).

Urolitíase é mais frequente e tem um início mais precoce em HPT/MEN1 que em HPT esporádico. Além disto, 30% dos casos com HPT/MEN1 de longa evolução e sem tratamento tem função renal comprometida. Estes dados sobre a história natural da doença óssea e renal em HPT/MEN1 reforçam a necessidade de vigilância periódica do status renal e ósseo nesta condição (15)

Os critérios para recomendar paratireoidectomia (PTx) em HPT/MEN1 são os mesmos aplicados para HPT esporádico (15), embora o momento ideal de cirurgia em HPT/MEN1 não seja ainda bem definido. Indicações precoces e tardias de PTx tem vantagens e desvantagens.

PTx em HPT/MEN1 jovens preenchendo os critérios de PTx substancialmente aumentam o risco de PTx menos do que subtotal (exérese de até três paratireoides), que pode aumentar a taxa de recorrência de HPT/MEN1. Também, exploração cirúrgica extensa para identificar todas as paratireoides pode levar ao hipoparatireoidismo permanente. Por outro lado, casos MEN1 com HPT de longa evolução tem uma probabilidade maior de desenvolver hiperplasia de todas as

paratireoides, o que torna sua identificação durante a PTx mais fácil. Finalmente, o seguimento clínico conservador nesses casos pode expor tais pacientes às complicações renais e ósseas.

Nós, geralmente, indicamos PTx, a) se urolitíase está presente ou, b) se desmineralização óssea (T-score, < -2,5 DP, idade ≥ 50 anos; Z, < -2,0 DP, idade < 50 anos) é reconhecida em qualquer dos sítios ósseos principais (fêmur total; colo do fêmur; radio distal e; coluna vertebral). Em adição, nós indicamos PTx se clearance renal é <60 ml/min e se cálcio é mais elevado do que 1,0 mg/dL do limite superior de normalidade (16).

O protocolo cirúrgico de escolha em HPT/MEN1 é a PTx subtotal (exérese de 3 e ½ glândulas), embora alguns grupos prefiram a PTx total seguida de implante de paratireoide em músculo do antebraço. Subtotal PTx tem maiores taxas de recorrência de HPT e menor prevalência de hipoparatireoidismo persistente, enquanto que a total PTx é associada com menores taxas de recorrência de HPT e maior prevalência de hipoparatireoidismo persistente. PTx em HPT/MEN1 deveria ser seguida por timentomia profilática devido a, a) a prevalência elevada de glândulas paratireoides supranumerárias ou ectópicas localizadas no timo e, b) o risco de tumor neuroendócrino tímico altamente maligno, uma doença que é frequentemente diagnosticada tardiamente e pode estar presente em até 2-5% dos pacientes com MEN1 (1, 4).

A investigação ativa de HPT em portadores de mutação *MEN1* deveria começar aos oito anos ou quando sinais e/ou sintomas de HPT são reconhecidos. Medidas anuais de cálcio ionizado/PTH são recomendados (1, 4).

### **Adenomas hipofisários (PITs):**

#### **Diagnóstico**

A prevalência de PITs em séries MEN1 varia de 16 a 65% (12). PITs associados com MEN1 (PIT/MEN1) geralmente diferem dos PITs esporádicos uma vez que PIT/MEN1 são frequentemente macroadenomas, são mais agressivos, são frequentemente resistentes ao tratamento clínico, tem produção plurihormonal e algumas vezes se apresentam como adenomas duplos. Em contraste com outros tumores MEN1, a idade ao diagnóstico de PITs/MEN1 não difere daquela de PITs esporádicos. Apesar de padrão autossômico de herança, PITs/MEN1 predominam no sexo feminino, como observado em PITs esporádicos (13).

Prolactinoma é o PIT mais prevalente em MEN1, seguido por prolactinoma/somatotropinoma misto e adenoma não-funcionante (NF-PIT) (13). Carcinomas de hipófise em MEN1 são muito raros.

Em geral, 2-3% de todos os PITs são associados com MEN1. Apesar desta baixa prevalência, dosagens de cálcio/PTH deveriam ser realizadas, ao menos na avaliação inicial, de todos os casos PITs aparentemente esporádicos na investigação de HPT/MEN1. História familiar de PIT e MEN1 deveriam ser investigadas.

Análise do gene *MEN1* não é indicada em todos os casos com PIT. Recentemente, foi reportado que mutações germinativas *MEN1* são prevalentes em pacientes com macroadenomas hipofisários aparentemente esporádicos com idade inferior a 30 anos (4%) e, principalmente em mais jovens que 18 anos (8,7%) (Cuny T, IWMEN, 2012). Assim, análise do gene *MEN1* é particularmente útil em pacientes jovens com prolactinomas, somatotropinomas and NF-PITs esporádicos, mas não necessariamente em casos jovens com doença de Cushing (Cuny T, IWMEN, 2012).

### **Manejo clínico e tratamento**

Como adenomas duplos e assíncronos são mais frequentes em MEN1 que em PITs esporádicos, o manejo clínico é um pouco diferente nestas duas condições. Assim, a investigação ativa de um segundo adenoma hipofisário deve ser feita ativamente em casos com PIT/MEN1 ao contrário do que acontece em PITs esporádicos. Como exemplo disto, RM de hipófise periódica é necessária para investigação de NF-PIT em paciente com MEN1 e microprolactinoma controlado clinicamente. Também, dosagens periódicas de GH/IGF1 são úteis para excluir somatotropinomas. Por fim, atenção para a ocorrência de sintomas/sinais de hipercortisolismo é necessária, seguida por investigação ativa de doença de Cushing em casos suspeitos.

O tratamento de PITs/MEN1 é similar ao recomendado para PITs esporádicos (13). A investigação periódica de PITs em portadores de mutação germinativa *MEN1* deveria se iniciar aos 5 anos com a inclusão de dosagens anuais de prolactina e GH/IGF1 e RM hipófise a cada 3 anos. Esta recomendação foi baseada na descrição de uma criança diagnosticada aos cinco anos com macroadenoma hipofisário secretor de GH e prolactina e presença de mutação germinativa *MEN1* (1,4).

### **Tumores endócrinos pancreáticos (PETs) e duodenais**

#### **Diagnóstico:**

Tumores duodeno-pancreáticos associados com MEN1 tem uma penetrância elevada (80-90%, aos 60 anos) e, na sua maioria, são multicêntricos. NF-PETs são os mais prevalentes (60%), seguidos por gastrinomas duodenais (50%) e insulinomas (10%). Gastrinomas associados com MEN1 (40-70%) e NF-PET (40-50%) são frequentemente malignos como insulinoma (10-20%). Embora estes tumores tenham um comportamento e evolução clínica indolentes (crescimento tumoral lento e doença primária ou metastática com períodos estáveis prolongados), eles representam a principal causa de redução da qualidade de vida e da sobrevida em MEN1 (1, 2, 4, 17).

Em geral, 20-40% de todos os gastrinomas são associados com MEN1, embora a porcentagem de NF-PETs que são relacionados com MEN1 não seja bem conhecida (4,17). De nota, a maioria dos gastrinomas e NF-PETs relacionados à MEN1 tem sido reconhecidos após o diagnóstico inicial de HPT. Por outro lado, casos com HPT/MEN1 tem, também, sido reconhecidos após o diagnóstico de gastrinomas (47%) ou de NF-PETs (15%). Assim, a investigação de HPT (Cálcio/PTH) é recomendada em todos os casos com gastrinoma ou NF/PET. História familiar de MEN1 deveria ser cuidadosamente investigada nestas condições. A análise do gene *MEN1* é recomendada em todos os casos com gastrinoma e em PETs multicêntricos funcionantes ou não-funcionantes, independentemente da idade (4).

#### **Manejo clínico e tratamento**

Devido a frequente associação, em MEN1, de insulinomas e de gastrinomas com NF-PETs e ao predomínio de multicentricidade destes tumores, os protocolos cirúrgicos de PET/MEN1 são, geralmente, mais extensos do que os aplicados para PETs esporádicos. Assim, o tratamento adequado de PETs/MEN1 é diretamente condicionado ao diagnóstico correto.

Como a maioria dos insulinomas/MEN1 são associados com NF-PETs, o procedimento cirúrgico de escolha é a pancreatemia distal seguida pela enucleação de nódulos na cabeça do pâncreas. Duodenopancreatemia parcial associada a

ressecção de nódulos localizados na cauda do pâncreas é o procedimento cirúrgico indicado para pacientes que apresentam insulinoma na cabeça do pâncreas, associados com NF-PETs e gastrinomas duodenais (4, 17).

O tratamento de gastrinoma e de NF-PETs é controverso. O uso de doses elevadas de inibidores de bomba de prótons é efetivo para o controle de hipersecreção ácida gástrica, evitando e protegendo o pacientes de úlceras gástricas ou duodenais hemorrágicas. Análogos de somatostatina de longa ação são igualmente úteis para o controle da hiperacidez gástrica e da diarreia crônica, sendo indicados para gastrinomas metastáticos. (4, 17). Mais recentemente, foi sugerido que análogos da somatostatina podem ser úteis em promover remissão parcial ou estabilização da doença com consequente melhora da sobrevida em pacientes com PETs bem diferenciados e avançados (18).

A maioria dos serviços indica cirurgia para gastrinomas nos pacientes apresentando nódulos medindo 2-3 cm ou mais, baseando-se no maior risco de evolução de metástases. Como a associação de gastrinomas duodenais com NF-PETs é frequente, dois protocolos cirúrgicos tem sido aplicados: a) duodenopancreatectomia parcial preservando o piloro com enucleação de nódulos na cauda do pâncreas e, b) pancreatectomia distal com enucleação de nódulos na cabeça do pâncreas, seguida por duodenotomia e excisão de gastrinomas duodenais (4, 8, 17).

A indicação de cirurgia nos casos com NF-PETs é baseada no tamanho do tumor. Assim, o risco de malignidade é 4%, 10%, 18% e 42% para tumores medindo <1 cm, 1-2 cm, 2-3 cm e >3 cm, respectivamente (19). Similarmente, pancreatectomia distal e enucleação de nódulos na cabeça do pâncreas é indicada para tumores medindo 2 cm ou mais ou para tumores crescendo rapidamente (4, 8, 20). O guidelines sobre MEN1 2012 sugeriu cirurgia para casos com tumores entre 1 e 2 cm (4). Entretanto, não é plenamente conhecido se os benefícios da cirurgia superpõem aos riscos nestes casos. Nós, geralmente, indicamos cirurgia para tumores  $\geq 2$  cm, enquanto que vigilância clínica com RM e US endoscópico é aplicada nos casos envolvendo tumores menores. Em portadores de mutação *MEN1* assintomáticos, tanto o consenso sobre MEN 2001 como o guidelines sobre MEN1 2012, recomendam vigilância anual de insulinoma e de gastrinoma iniciando, respectivamente, nas idades de cinco e 20 anos (1, 4). Em adição, o guidelines sobre MEN1 2012 recomenda antecipar o início do rastreamento anual de NF-PETs de 20 para 10 anos de idade (4). Recentemente, nós documentamos uma elevada penetrância (42%) de NF-PETs em jovens com MEN1 entre 15 e 20 anos de idade (20).

#### Referências:

1. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells Jr SA, Marx SJ 2001 Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 86:5658-5671
2. Marx SJ. 2005 [Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2](#). Nat Rev Cancer. 5:367-75

3. **Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, et al.** (2006) Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 15558–15563
4. **Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML** 2012 Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 97:2990-3011
5. **Toledo RA, Lourenço DM, Coutinho FL, Quedas E, Mackowiack I, Machado MC, Montenegro F, Cunha-Neto MB, Liberman B, Pereira MA, Correa PH, Toledo SP** 2007 Novel MEN1 germline mutations in Brazilian families with multiple endocrine neoplasia type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:377-384
6. **Lourenço DM Jr, Toledo RA, Coutinho FL, Margarido LC, Siqueira SA, dos Santos MA, Montenegro FL, Machado MC, Toledo SP** 2007 The impact of clinical and genetic screenings on the management of the multiple endocrine neoplasia type 1. *Clinics (Sao Paulo)* 62:465-476
7. **Waldmann J, Fendrich V, Habbe N, Bartsch DK, Slater EP, Kann PH, Rothmund M, Langer P** 2009 Screening of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1): a critical analysis of its value. *World J Surg* 33:1208-1218
8. **Lips CJ, Dreijerink KM, Links TP, Höppener JW** 2012 Recent results of basic and clinical research in MEN1: opportunities to improve early detection and treatment. *Expert review of endocr & metab* 7:331-344
9. **Goudet P, Murat A, Biquet C, Cardot-Bauters C, Costa A, Ruzsniowski P, Niccoli P, Ménégau F, Chabrier G, Borson-Chazot F, Tabarin A, Bouchard P, Delemer B, Beckers A, Bonithon-Kopp C** 2010 Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE (Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg.* 34:249-55.
10. **Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, et al.** 2008 Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 144: 1002-1006
11. **Toledo SP, Lourenço DM Jr, Toledo RA** 2013 A differential diagnosis of inherited endocrine tumors and their tumor counterparts. *Clinics (Sao Paulo)* 68:1039-1056
12. **Lourenço DM Jr, Toledo RA, Mackowiak II, Coutinho FL, Cavalcanti MG, Correia-Deur JE, Montenegro F, Siqueira SA, Margarido LC, Machado MC, Toledo SP** 2008 Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features and bone mineral density profile. *Eur J Endocrinol* 159:259-274
13. **Verges B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A** 2002 Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France–Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 87:457-465
14. **Starker LF, Akerström T, Long WD, Delgado-Verdugo A, Donovan P, Udelsman R, Lifton RP, Carling T** 2012 Frequent germ-line mutations of the MEN1, CASR and HRPT2/CDC73 genes in young patients with clinically non-familial primary hyperparathyroidism *Horm Cancer.* 3:44-51
15. **Lourenço DM Jr, Coutinho FL, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP** 2010 Early-onset, progressive, frequent, extensive, and severe bone mineral and renal complications in multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 25:2382-91
16. **Coutinho FL, Lourenço DM Jr, Toledo RA, Montenegro FL, Correia-Deur JE, Toledo SP** 2010 Bone mineral density analysis in patients with primary

hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia type 1 after total parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 72:462-468

17. **Tonelli F, Giudici F, Fratini G, Brandi ML** 2011 Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: review of literature *Endocr Pract*.17:33-40

18. **Ramundo V, Del Prete M, Marotta V, Marciello F, Camera L, Napolitano V, De Luca L, Circelli L, Colantuoni V, Di Sarno A, Carratù AC, de Luca di Roseto C, Colao A, Faggiano A.** 2014 Impact of long-acting octreotide in patients with early-stage MEN1-related duodeno-pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Jan 21. doi: 10.1111/cen.12411. [Epub ahead of print]

19. **Triponez F, Dosseh D, Goudet P, Cougard P, Bauters C, Murat A, Cadiot G, Niccoli-Sire P, Chayvialle JA, Calender A, Proye CA** 2006 Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated nonfunctioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 243:265-272

20. **Gonçalves TD, Toledo RA, Sekiya T, Matuguma SE, Maluf Filho F, Rocha MS, Siqueira SA, Glezer A, Bronstein MD, Pereira MA, Jureidini R, Bacchella T, Machado MC, Toledo SP, Lourenço DM Jr** 2014 Penetrance of functioning and nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 in the second decade of life. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:E89-96



## **PROLACTINOMAS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Dra Andrea Glezer

Médica Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, LIM/25, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

A prolactina (PRL) é secretada por células especializadas da adenohipófise, os lactotrófos, e sua principal regulação é inibitória através da dopamina, de origem hipotalâmica, com ação principalmente sobre o receptor de dopamina subtipo 2 (D2R). Tumores da região selar e supraselar que comprimam a haste hipofisária impedem a chegada de dopamina aos lactotrófos e, portanto, a secreção de PRL se encontrará elevada. Esta situação é denominada desconexão de haste. Por outro lado, há diversos fatores liberadores da secreção de PRL, tais como a serotonina, o hormônio estimulador da tireotrofina (TRH) e o peptídeo vasoativo intestinal (VIP).

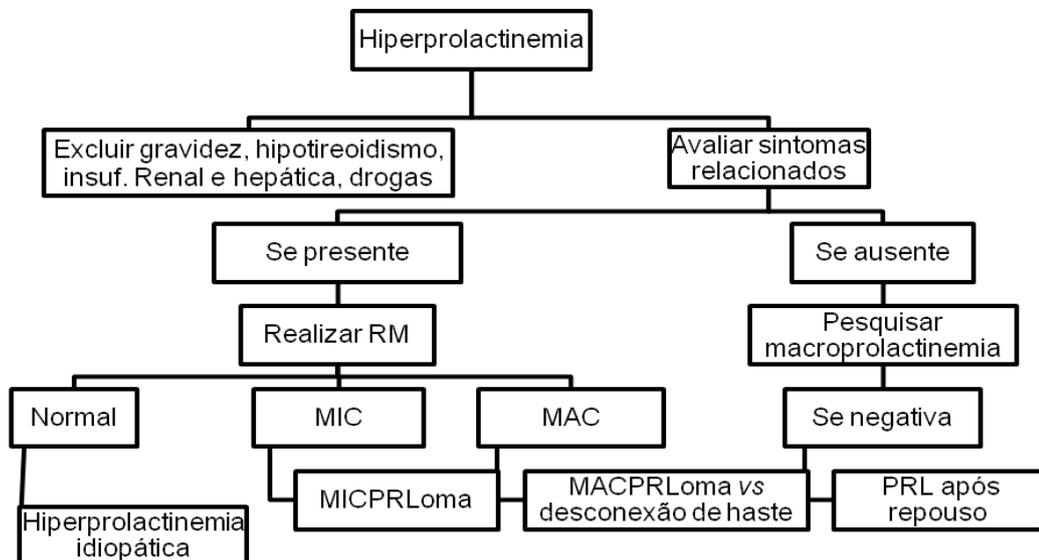
A hiperprolactinemia é secundária a diversas causas, tais como condições fisiológicas (gestação, amamentação, estresse); farmacológicas e patológicas, como insuficiência renal e hepática, hipotireoidismo, adenomas hipofisários, outros tumores ou processos inflamatórios da região hipotálamo-hipofisária; e macroprolactinemia. Os prolactinomas, adenomas com secreção autônoma de PRL, são os tumores hipofisários mais comuns com prevalência de 500 casos por milhão, atingindo mais frequentemente mulheres jovens, sendo dez vezes mais frequentes no sexo feminino na faixa etária dos 20 aos 50 anos. Em adultos com mais de 60 anos, a prevalência entre os gêneros é similar. De um modo geral, os microadenomas são mais frequentes, no entanto, entre adolescentes e homens, essa situação se inverte e os macroprolactinomas tornam-se mais prevalentes. A identificação da etiologia da hiperprolactinemia é importante para que seja instituído o tratamento adequado.

O quadro clínico decorrente da hipersecreção hormonal caracteriza-se por galactorréia, mais frequente em mulheres, hipogonadismo hipogonadotrófico e infertilidade, redução da libido, irregularidade menstrual em mulheres, disfunção erétil em homens, redução de massa óssea em ambos. Nos casos de macroprolactinomas, cefaléia, alteração visual e hipopituitarismo também podem estar presentes.

Portanto, são indicações para dosagem de PRL sérica e investigação de hiperprolactinemia, a presença de galactorréia, mulheres com ciclos anovulatórios, em oligo/ amenorréia (primária ou secundária), homens com disfunção erétil e

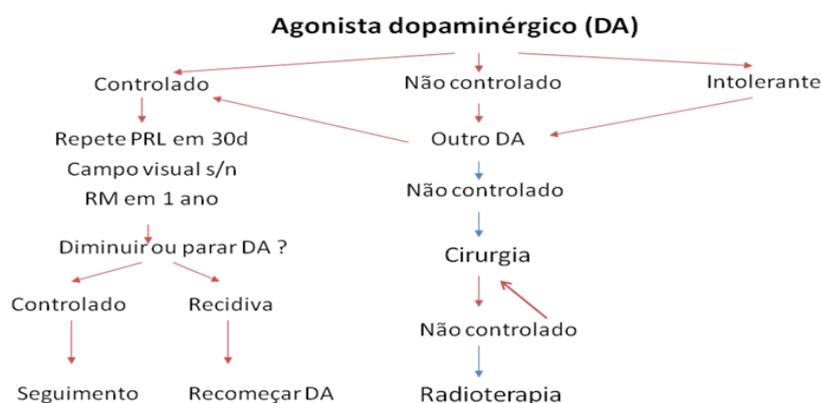
hipogonadismo, infertilidade e a presença de tumor hipofisário. A hiperprolactinemia é definida por nível sérico elevado de PRL. Após confirmação, deve-se proceder aos exames laboratoriais e de imagem para elucidação da etiologia.

O fluxograma a seguir resume as etapas:



Após o diagnóstico de prolactinoma, deve-se avaliar a função hipofisária a fim de verificar a possibilidade de co-secreção hormonal tumoral, por exemplo, com GH, bem como avaliar possíveis deficiências nos casos de macroadenoama. Também é necessária avaliação de rastreamento para neoplasia endócrina tipo 1.

Os objetivos do tratamento do prolactinoma são promover a normalização dos níveis de PRL, bem como, a redução tumoral para melhora do efeito de massa. Os tipos de tratamento são: medicamentoso, cirúrgico e radioterápico. O fluxograma abaixo resume as etapas para o tratamento:



Entre os agonistas dopaminérgicos, a cabergolina é a medicação de escolha por apresentar maior eficácia e tolerabilidade, o que se deve a sua especificidade ao D2R. Doses habituais de cabergolina: 0,25 a 2 mg semanais. A exceção se dá para mulheres que tenham desejo de engravidar a curto prazo. Para essa, a bromocriptina é a medicação de escolha. Doses habituais de bromocriptina: 2,5 a 15 mg ao dia. Ambos são administrados por via oral e os efeitos colaterais mais

frequentes são: náuseas, cefaléia, hipotensão postural, dor abdominal, dispepsia, fadiga, congestão nasal. No entanto, cerca de 20% dos pacientes apresentam resistência aos agonistas dopaminérgicos, o que se deve principalmente à baixa expressão de D2R no tecido tumoral. Nesses casos, pode-se tentar o escalonamento para doses maiores de agonista ou mesmo indicar cirurgia. Os casos resistentes em geral ocorrem em pacientes do sexo masculino e em portadores de macroprolactinomas.

Cerca de 20% dos pacientes que apresentam resposta ao tratamento clínico podem apresentar manutenção dos níveis de PRL dentro da faixa de normalidade mesmo após suspensão do agonista. Para a suspensão da droga, deve-se tratar o indivíduo por pelo menos dois anos, atingir níveis de PRL normais, redução tumoral em pelo menos 50 do volume inicial, para tumores que não estejam próximos do quiasma óptico ou que não apresentem invasão de seio cavernoso. A redução do agonista deve ser realizada de forma gradual e após a sua suspensão, monitorizar níveis de PRL para identificar possíveis casos de recorrência.

As indicações de cirurgia, que em geral, ocorre por via transesfenoidal, são: apoplexia com sintomas visuais, resistência aos agonistas dopaminérgicos, redução rápida tumoral causando fístula liquórica e tração do quiasma óptico com piora visual. As complicações da cirurgia são diabetes insipidus, fístula liquórica, meningite, com mortalidade de até 1%. A taxa de remissão em microadenomas é de 85 a 90%, com recorrência média de 18,7%, em quanto que em macroadenomas a taxa de remissão é de 25 a 50%, com recorrência média de 33,5%. O principal fator preditivo para recorrência é nível sérico de PRL acima de 10 ng/mL.

A radioterapia é raramente indicada, uma vez que a normalização dos níveis de PRL ocorre em cerca de 30% dos casos, em cinco a quinze anos. Os principais efeitos colaterais são principalmente hipopituitarismo (50% em 10-20 anos), lesão de nervo óptico, de tecido cerebral normal, neoplasias secundárias, etc. Está reservada na tentativa de controlar o crescimento tumoral, em casos com crescimento tumoral apesar do uso de AD e da cirurgia.

Em gestantes portadoras de microadenomas ou macroadenomas intraselares, o risco de crescimento tumoral com repercussão clínica é menor que 5%, portanto, o uso de agonistas dopaminérgicos é interrompido após a confirmação da gestação. A monitorização clínica deve ser realizada a cada trimestre. Em pacientes portadoras de macroadenomas expansivos, especialmente com componente supraselar, a conduta é individualizada, mas, em geral, mantém-se a medicação, em menor dose. Realiza-se avaliação clínica e neuroftalmológica trimestralmente. A droga de escolha na gestação é a bromocriptina. Se a medicação foi mantida na gestação, a amamentação está contraindicada.



## DIABETES INSIPIDUS: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

*Malebranche B. C. da Cunha Neto*

Médico Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia Funcional, Divisão de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

O diabetes Insípido (DI) é uma condição incomum que ocorre pela inabilidade dos rins conservarem água, mecanismo controlado pelo hormônio antidiurético (ADH) também chamado vasopressina. O ADH é um hormônio produzido nos núcleos supra-ópticos e paraventriculares hipotalâmicos e estocado pela neuro-hipófise (Figura 10.2), de onde é liberado para a circulação sanguínea<sup>i</sup>. O DI causado pela perda do ADH é denominado Diabetes Insípido Central (DI central) e quando causado pela inabilidade dos rins responderem ao ADH ele é chamado de Diabetes Insípido Nefrogênico (DI nefrogênico)<sup>i</sup>. Os principais sintomas do DI são: poliúria e polidipsia.

O DI central pode ser causado por: lesão hipotalâmica ou hipofisária devido a cirurgias, infecções, tumores etc e, apesar de raro, o DI central é mais freqüente que o DI nefrogênico. O DI nefrogênico envolve as partes dos rins que reabsorvem água da corrente sanguínea. Ele pode ocorrer como uma desordem hereditária, decorrente de doenças renais ou por efeito de certas drogas<sup>ii</sup>.

Na síndrome do DI, tanto central como o nefrogênico, há normo ou hipernatremia discreta, sendo a perda de água livre o evento determinante mais importante<sup>2</sup>. Se os mecanismos da sede são normais e se o consumo de água é adequado, não haverá efeito significativo nos líquidos corporais e no balanço de sódio. Se houver inadequação do consumo de fluidos, a grande quantidade de água perdida pela urina poderá causar desidratação e hipernatremia por vezes extrema<sup>iii</sup>.

### ***Diabetes Insípido Central***

Doença causada pela síntese ou secreção inadequada do ADH, que se manifesta quando cerca de 80 a 90% dos neurônios magnocelulares dos núcleos supra-ópticos e paraventriculares são destruídos. O idiopático é bastante freqüente (30%) e as causas restantes dividem-se entre tumores da região hipotálmo-hipofisária, traumatismos cranioencefálicos, complicações cirúrgicas das regiões selar e supra-selar, doenças infiltrativas como histiocitose ou processos infecciosos, além da forma hereditária (Tabela 10.1). Vale lembrar que paciente nunca operado que apresente processo expansivo das regiões selar e perisselar associado a DI, muito provavelmente não tenha como diagnóstico adenoma hipofisário ou meningioma.

Tabela 1. Etiologia do DI central

Hereditário	Adquirido
Herança autossômica dominante	Tumores
Herança autossômica recessiva	Doenças infiltrativas
Malformação central	Idiopático
	Traumático

Lesões cerebrais decorrentes de trauma ou neurocirurgias são as causas mais comuns de DI central<sup>iv</sup>. Nestas situações o DI pode manifestar-se de forma trifásica devido à contusão ou secção da haste hipofisária.

a) *Fase 1*: Poliúria, ocorre devido à incapacidade da secreção de ADH pelas células lesadas da hipófise posterior (fase de “choque neuronal”) ou pela secção da haste<sup>v</sup>. Com a haste íntegra, esta fase dura em torno de 2 a 5 dias.

b) *Fase 2*: Liberação excessiva e desordenada de ADH decorrente da apoptose dos axônios terminais, que albergam enormes quantidades de grânulos contendo ADH, causando uma antidiurese máxima, que pode durar entre 5 e 10 dias. Dependendo também da quantidade de líquido ingerido, poderá ocorrer síndrome de secreção inapropriada de ADH, com hiponatremia ou simplesmente a correção da poliúria determinada pelo ADH endógeno, mantendo-se o sódio sérico em níveis normais.

c) *Fase 3*: Estado poliúrico permanente, devido à apoptose total dos neurônios secretores de ADH, completando assim o estado trifásico. Em geral os pacientes que chegam à terceira fase permanecem com DI definitivo, porém em alguns casos pode ocorrer hipertrofia dos neurônios remanescentes, com secreção suficiente de ADH para manter o volume urinário em limite aceitável<sup>vi</sup>.

### **Diabetes Insípido Nefrogênico**

O DI nefrogênico pode ser de causa genética ou adquirida (Tabela 10.2). É causado pela hiporresposta das células tubulares renais à ação do ADH, resultando na excreção renal persistente de urina hipotônica com níveis séricos geralmente normais de ADH<sup>vii</sup>.

Tabela 2. Etiologia do DI nefrogênico.

Hereditário	Adquirido
Mutação do receptor V2	Doenças renais
Mutação da Aquaporina-2	Doença sistêmica com repercussão renal
	Metabólico
	Drogas

O DI nefrogênico ligado ao X é causado por uma mutação inativadora do receptor V2 da vasopressina<sup>viii</sup>. Devido ao tipo de transmissão genética, esta é uma doença de meninos, no entanto raramente pode acometer meninas. Como esperado, devido à resistência à vasopressina, os rins produzem grandes volumes de urina hipotônica com osmolalidade entre 50 e 100 mOsm/Kg. Os sintomas predominantes são: poliúria e polidipsia que se manifestam usualmente nas primeiras semanas de vida. A sede é mais difícil de ser controlada do que no DI central. Hoje já se conhecem mais de 180 mutações independentes no receptor V2, que conferem variação na severidade da doença e na resposta ao tratamento. Em famílias com mutações conhecidas, investigação genética precoce (pré-natal ou imediatamente após o parto) pode identificar meninos afetados, permitindo a instituição de terapia adequada.

### ***Avaliação diagnóstica***

Tanto no DI central como no nefrogênico, o sintoma primário é poliúria persistente (diurese de 24 h > 30 mL/Kg) e urina hiposmolar em relação ao plasma (abaixo de 300 mOsm/L) ou densidade urinária abaixo de 1010. O volume urinário em 24 horas pode variar desde poucos litros nos casos de deficiência parcial de secreção de ADH ou resistência incompleta à ação renal do ADH, até o limite de 18 litros, nos casos de deficiência absoluta de ADH ou situações de resistência renal completa ao ADH. Nictúria está sempre presente e o paciente geralmente acorda para beber.

Em geral, o quadro clínico não auxilia no diagnóstico diferencial entre as formas de DI, especialmente se assume as formas parciais<sup>9</sup>. Antes de seguir para os testes funcionais, deve-se descartar hipocalcemia, hipercalemia ou uremia.

Nos casos de pós-operatório de neurocirurgia da região hipotálamo-hipofisária, o aparecimento de poliúria, acompanhada de sede intensa, que melhora após administração de ADH, via de regra, não suscita investigação diagnóstica adicional para confirmar o diagnóstico de DI de etiologia central. Também pode ocorrer hipernatremia após a cirurgia, mas devemos lembrar que DI + hipernatremia = desidratação. Em outras palavras, se diagnosticarmos alguém com DI por meio da hipernatremia ou aumento da relação uréia/creatinina, nós o fazemos atrasados, o que é inadequado, pois permitimos que ocorra desidratação. Outra causa importante de poliúria pós-operatória é hipervolemia devido à infusão de fluidos durante o ato cirúrgico, o que pode ocorrer especialmente em crianças e levar à hipernatremia se as soluções infundidas forem ricas em sódio.

O diagnóstico laboratorial é baseado na capacidade renal de excretar urina hipertônica após estímulo osmótico. A maneira mais simples de produzir hipertonicidade dos fluidos corporais é a restrição hídrica. A concentração urinária obtida pelo teste da restrição hídrica, depende da presença de ADH, da capacidade de estimular as células renais sensíveis ao ADH e do nível de hipertonicidade da medula renal.

## **Tratamento**

No pré-operatório, pacientes que já fazem uso do dDAVP devem receber sua dose por via nasal ou injetável imediatamente antes da operação. No período pós-operatório encontramos as seguintes situações:

### **DI central com mecanismos de sede e consciência preservados**

O tratamento da poliúria nestes casos tem como objetivo trazer conforto ao paciente, melhorar sua qualidade de vida e prevenir distensão de trato urinário. O único risco de desidratação neste tipo de paciente é a eventual impossibilidade de acesso a líquidos, como, por exemplo, se apresentarem gastroenterites com vômitos. Crianças não tratadas podem apresentar alterações de sono e nutricionais resultando em atrasos do crescimento e distúrbios do aprendizado. Água deve estar sempre disponível, porém o paciente não deve ser forçado a ingeri-la se não sentir sede.

O tratamento de escolha é a desmopressina (dDAVP), um análogo sintético do peptídeo 1-deamina-8-D-arginina vasopressina. Ocorre muita variação individual no que diz respeito à dosagem necessária e intervalo de administração, variáveis aparentemente dependentes da superfície corpórea e do *clearance* do hormônio em cada paciente. A administração de dDAVP depende basicamente do volume urinário medido em um período de 24h e do regime terapêutico utilizado. Deve-se inicialmente prescrever a menor dose possível para manter o paciente levemente poliúrico (2-2,5 litros/24h), reduzindo o risco de intoxicação hídrica, principalmente em DI pós-trauma ou pós-operatório, no qual a secreção inapropriada de ADH pode suceder o DI após alguns dias.

Em adultos este objetivo é facilmente alcançado por meio de doses nasais de 2,5-5µg (0,025-0,5mL) a cada 12h, ou 0,1-0,2mg de preparado oral, duas ou três vezes ao dia. A dosagem intranasal máxima não deve exceder 40µg e em crianças a dose inicial depende da idade: neonatos 0,5-1,0µg e crianças 2,5µg. Se a dose inicial não produzir efeito antidiurético apropriado durante no mínimo 8h deverá ser gradualmente aumentada.

Durante o seguimento, a necessidade de aumentar a dose ou diminuir os intervalos de administração vai depender da monitorização da diurese de 24h.

### **DI central sem preservação dos mecanismos de sede e consciência**

Se o paciente poliúrico encontra-se confuso, em coma ou recuperando-se de um ato anestésico, o principal passo é estabelecer um balanço hídrico rigoroso, principalmente com ganhos e perdas de fluídos, pois no DI a principal perda é de água livre. O balanço hídrico deve considerar perdas insensíveis e perda de água livre. Nestes pacientes o DI é diagnosticado encontrando-se poliúria não osmótica, com reduzida densidade, sódio urinário baixo e sérico tendendo a subir. Deve-se decidir a quantidade de líquido a ser administrado com base na última dosagem de sódio, que, se elevada, indica necessidade de balanço hídrico positivo, atingido via gavagem ou solução de glicose 5%. Nesta condição, o sódio sérico deve ser mensurado duas a

quatro vezes em 24h e o urinário, que encontra-se baixo no DI, ao menos uma vez por dia.

O tratamento de pacientes com hipernatremia essencial depende basicamente do aumento da ingestão de fluídos, porém o controle de pacientes com hipernatremia adipsica é extremamente difícil. A administração de uma ingestão hídrica fixa resulta em amplas variações da osmolaridade plasmática em virtude das variações diárias de perdas. Nesses casos, fluidos devem ser ingeridos de acordo com modificações do peso corpóreo e balanço hídrico adequado àquele paciente adequado ao seu metabolismo, temperatura corpórea e ambiental, atividade física etc. Se a secreção de ADH for insuficiente, uma dose fixa de ADH deve ser administrada. Sódio sérico e osmolaridade plasmática devem ser verificados regularmente para prevenir amplas variações do balanço de fluidos.

## Referências

<sup>i</sup>Diabetes Insipidus. Los Angeles Chinese Learning Center. <http://chinese-school.netfirm.com/diabetes-Insipidus.html>. Supported by Chong's Health Care at <http://www.clijhealth.com>.

<sup>ii</sup> Cunha Neto MBC, Miller T and Toscanini A,C. Avaliação endócrinológica e hidroeletrólítica durante e após cirurgias da região sealar. In 4.De Marco L,A and Liberman B. Metabolismo da água e diabetes INSIPIDUS. In In Cukiert A and Liberman B. Neuroendocrinologia Clínica e Cirúrgica. Lemos Editorial, 2002 pgs 517 - 531

<sup>iii</sup>de Felipe Júnior J. Sódio em pronto socorro e UTI.Asspciação Brasileira de Medicina complementar. <http://www.medicinacomplementar.com.br/bibliotecadenutrientes>.

<sup>iv</sup>Matarazzo, P., Genitori, L., Lala, R., Andreo, M., Grossetti, R. And Sanctis, C. Endocrine function and water metabolism in children and adolescents with surgically treated intra/parasellar tumors. Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism 2004; 17: 1487 – 1495.

<sup>v</sup> Dnahue, S. P., Lavina, A. and Najjar, J. Infantile infection and diabetes insipidua in children with optic nerve hypoplasia. Br J. Ophataç,ol. 2005; 89: 1275 – 1277.

<sup>vi</sup>Muglia, L. J and Majzoub, J. A. Disorders of the posterior pituitary in Mark A. Sperling. Pediatric Endocrinology. 2002 2a. edition, Ed. Saunders. Chapter 11. Pgs. 289 – 322.

<sup>vii</sup>Snds, J. M. and Bichet, D. G. Nephrogenic diabetes Insipidus. Ann Intern Med. 2006; 144: 186-194.

<sup>viii</sup>Fujiwara, T.M. and Bichet D. G. Molecular biology of hereditary diabetes Insipidus. J Am Soc Nephrol 2005;16: 2836-2846.



## HIPERALDOSTERONISMO PRIMÁRIO

### Dr. Madson Q. Almeida-

Médico Assistente da Unidade de Suprarrenal, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Laboratório de Hormônios e Genética Molecular/LIM42, Hospital das Clínicas & Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1 – Indicações de screening de hiperaldosteronismo:

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

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

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

3 – Causas de hiperaldosteronismo primário:

- **Aldosteronoma – 40-50%**
- **Hiperaldosteronismo idiopático bilateral (hiperplasia adrenal bilateral) – 50-60%**
- Hiperplasia adrenal primária (unilateral)
- Hiperaldosteronismo familiar Tipo 1 (supressível com glicocorticóides)

- Hiperaldosteronismo familiar Tipo 2 (aldosteronoma ou hiperplasia bilateral familiar)
- Hiperaldosteronismo familiar Tipo 3 (mutação germinativa no gene *KCNJ5*)
- Carcinoma adrenal produtor de aldosterona

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

- Dosagem às 8h (não é necessária a coleta em decúbito)
- No HCFMUSP, dosamos renina plasmática, que deve ser convertida em APR dividindo-se o valor de renina por **12**.
- Aldosterona > 15 ng/dL e Relação A/APR > 30 ng/dL/ng/mL/h: sensibilidade e especificidade > 90%. Aldactone ou eplerenone devem ser suspensos por no mínimo 6 semanas (ou até APR suprimida)

5 – Diagnóstico diferencial de HAS com hipocalemia:

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

6 – Testes confirmatórios do diagnóstico de hiperaldosteronismo primário:

- Os testes confirmatórios podem ocasionar aumento dos níveis pressóricos e piora da hipocalemia, **sendo indicada a correção prévia da hipocalemia** com manutenção da reposição de K<sup>+</sup> durante o teste de sobrecarga salina.
- Teste da sobrecarga salina: Infusão de 2 L de solução salina a 0,9% (ou 25 mL/kg peso) em um período de 4 horas com coleta de sangue para dosagem de aldosterona antes e no final da infusão. Valores de aldosterona inferiores a 5,0 ng/dL no final da infusão excluem o diagnóstico de hiperaldosteronismo primário.

- Pacientes com hipocalcemia espontânea, APR suprimida e Aldo > 30 ng/dL não têm indicação de testes confirmatórios.

#### 7 – Diagnóstico etiológico através do teste postural:

- O teste é considerado sugestivo de hiperaldosteronismo idiopático na presença de um aumento superior a 35% nos valores de aldosterona.
- Os aldosteronomas são responsivos ao ACTH e podem aumentar a secreção de aldosterona em resposta à variação circadiana do ACTH, sendo necessária a mensuração do cortisol sérico para a correta interpretação do teste.
- Aproximadamente 20% dos pacientes com aldosteronomas são responsivos à angiotensina-II.

#### 8 – Indicação de cateterismo de veias adrenais para o diagnóstico etiológico:

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

#### 9 – Interpretação do resultado do cateterismo de veias adrenais:

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

- Um gradiente entre 3 e 4 é geralmente inconclusivo, mas pode ser conclusivo se a relação da aldosterona normalizada contra-lateral/veia cava inferior for inferior a 1.

#### 10 – Tratamento:

##### Aldosteronoma:

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

##### Hiperplasia adrenal bilateral:

- Espironolactona

##### Referências:

Funder et al. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3266–3281, 2008

Young et al. *Surgery* 2004;136:1227-35



## **REPOSIÇÃO COM ESTEROIDES SEXUAIS EM AMBOS OS SEXOS**

**Profa. Dra. Elaine Maria Frade Costa**

Profa Livre docente da FMUSP. Chefe da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento, Divisão de Endocrinologia e Metabologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

### **RESUMO**

A terapia de reposição com esteroides sexuais tem como principal objetivo, substituir a secreção endógena inadequada de hormônios sexuais. A indicação clássica da reposição de hormônios sexuais é o hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico em ambos os sexos, no entanto, outras indicações não convencionais estão sendo discutidas na literatura atual. Como é o caso do uso de andrógenos na mulher menopausada ou no tratamento de indivíduos transexuais.

### **USO CONVENCIONAL DOS ESTEROIDES SEXUAIS**

#### **1- Sexo social feminino**

Nas pacientes com sexo social feminino, o tratamento com esteroides sexuais visa induzir a puberdade e repor a produção de estrógeno e progesterona na vida adulta.

Cabe ressaltar que esse grupo de pacientes inclui aquelas portadoras de todas as formas de hipogonadismo, a saber, Hipogonadismo Hipogonadotrófico e Hipogonadismo hipergonadotrófico de diferentes etiologias, incluindo pacientes portadoras de Distúrbios dos Desenvolvimento Sexual 46,XX ou 46,XY (DDS) gonadectomizadas na infância ou na idade adulta.

Nas pacientes com idade compatível com o início puberal, a indução da puberdade tem a finalidade de promover o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários femininos e, nas pacientes que apresentam útero, o início das menstruações, além de promover o estirão puberal e a aquisição de pico de massa óssea.

Nas pacientes adultas, a reposição com esteroides sexuais deve manter os caracteres sexuais secundários, a lubrificação vaginal, a libido e a massa óssea.

Atualmente há um grande número de formulações de estrógenos disponíveis no mercado que diferem entre si na origem do estrógeno (natural ou sintético), na via de administração (oral, injetável ou transdérmica) e na associação ou não com progesteronas. Os estrógenos naturais transdérmicos são considerados a melhor opção de reposição estrogênica por serem mais fisiológicos e evitarem a metabolização de primeira passagem hepática. No entanto, oferece algumas desvantagens como o alto custo e a dificuldade de uso em baixas doses na indução da puberdade, pois as apresentações em géis e adesivos contém doses mais elevadas que se destinam a terapia de reposição em mulheres adultas.

Idealmente, o tratamento deve simular a puberdade normal. Para isso, devemos iniciar com baixas doses de estrógenos suficientes para o início do desenvolvimento mamário e ajustar a dose de acordo com o avanço dos caracteres sexuais secundários.

Na Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do HC-FMUSP, utilizamos os estrógenos equinos conjugados (EEC) tanto para a indução puberal quanto para reposição em mulheres adultas. Iniciamos com doses tão baixas quanto 0,075 a 0,15 mg/dia diariamente nas meninas entre 10 e 11 anos de idade cronológica, dependendo da avaliação psicológica e da altura da paciente. A progressão do desenvolvimento dos caracteres sexuais deve ser realizada bimestralmente e, se o crescimento das mamas for insatisfatório, a dose deve ser dobrada. Quando as mamas atingirem o estágio IV de Marshall e Tanner, a dose de estrógenos é mantida em 0,625 a 1,25 mg/dia continuamente. Se a paciente apresentar útero, neste momento, realizamos uma avaliação do desenvolvimento uterino através da ultrassonografia pélvica. Se o útero já tiver atingido um tamanho puberal (20-30 cm3) introduzimos o acetato de medroxiprogesterona na dose de 5 a 10 mg/d do 1o. ao 12o. dia de cada mês ou a progesterona micronizada na dose de 200 mg/d no mesmo período, com a finalidade de induzir as menstruações. Nas pacientes que não apresentam útero não há necessidade da reposição de progesterona.

Quando o diagnóstico for realizado mais tardiamente e a paciente não apresentar baixa estatura, a terapêutica é iniciada com doses plenas (0,625 mg/d) de estrógenos conjugados ou 1 mg de estrógenos naturais. Após 6 meses de estrogenerioterapia, associamos a progesterona no mesmo esquema citado anteriormente.

Todas as pacientes adultas devem ser acompanhadas anualmente com exames ginecológicos de rotina, ultrassonografia de mamas e densitometria óssea.

Os principais efeitos colaterais da terapia de reposição estrogênica são os fenômenos tromboembólicos e desenvolvimento de tumores dependentes de estrógenos. Vários autores já demonstraram que as alterações da coagulação estão principalmente relacionadas ao uso de estrógenos sintéticos como o etinil estradiol. Por este motivo, o uso do etinil estradiol (principal componente das pílulas anti-concepcionais) deve ser reservado para anti-concepção.

Na paciente com síndrome de Turner, o hipogonadismo hipergonadotrófico está associado a baixa estatura extrema, portanto, é fundamental preservar o potencial de crescimento destas pacientes. O hormônio do crescimento é o tratamento de escolha para amenizar a baixa estatura e deve ser iniciado vários anos antes da indução da puberdade que é realizada com doses tão baixas quanto 25ng/kg/d ou 0,075 mg/d de EEC. Em geral, a dose é dobrada de 6 em 6 meses e quando as mamas atingirem estágio Tanner IV, associa-se 5 a 10 mg/d de acetato de medroxiprogesterona ou 200 mg de progesterona micronizada. A fertilização in vitro e transplante de embriões são técnicas que podem permitir gestações nas pacientes com S. Turner.

## **2- Sexo social masculino**

Nos pacientes portadores de hipogonadismo hipo e hipergonadotrófico e em pacientes com DDS criados no sexo social masculino a reposição androgênica tem como objetivos: tratamento do micropênis, presente na maioria dos casos, indução e manutenção dos caracteres sexuais secundários masculinos e aquisição de massa óssea.

Idealmente o micropênis (comprimento do falo < -2 DP abaixo da média para a idade cronológica) deve ser tratado na infância. Nos meninos pré-púberes o tratamento inclui a utilização de baixas doses de testosterona injetável e/ou dihidrotestosterona (DHT). Esta última apresenta a grande vantagem de não ser aromatizada e, portanto, não avançar a idade óssea, porém não está disponível na farmacopeia nacional e sua importação está proibida no Brasil. Em nossa experiência anterior a proibição, a dose de 5 a 10 gr de gel/d aplicada em regiões de pele glabra (abdômen, coxas e glúteos) após o banho por 6 meses resulta num aumento peniano significativo. A DHT é facilmente absorvida pela pele e tem ação por via sistêmica e não tópica. O principal efeito colateral é o aparecimento de pelos pubianos que geralmente regridem após a suspensão da medicação.

Os ésteres de testosterona na dose de 50 a 100 mg/mês, por 2 a 3 doses são suficientes para um aumento significativo do pênis. Devido as apresentações farmacêuticas viáveis para o tratamento do micropênis (ampolas de 200 a 250 mg de ésteres de testosterona de curta duração) a aplicação deve ser realizada utilizando-se uma seringa de insulina com agulha intramuscular. Se o crescimento peniano for insatisfatório, este ciclo pode ser repetido com o cuidado de sempre acompanhar a idade óssea.

Na idade adulta o micropênis deve ser tratado com doses elevadas de DHT e/ou de ésteres de testosterona por um período de 6 meses.

Para induzir a puberdade, iniciamos a reposição com testosterona entre os 10 e 11 anos simulando o desenvolvimento puberal normal. A avaliação psicológica da maturidade da criança é fundamental. Iniciamos com a dose mensal de 25 a 50 mg de ésteres de testosterona conforme descrito acima. O desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e a velocidade de crescimento são avaliados a cada 3 meses e a idade óssea a cada 6 a 12 meses. Geralmente dobramos a dose de 6 em 6 meses até atingirmos a dose plena de 1 ampola a cada 2 semanas após 2 a 4 anos de tratamento.

A dose de manutenção no adulto é de 200 a 250 mg de ésteres de testosterona de curta duração a cada 2 semanas. As formulações de testosterona de curta duração, determinam elevadas concentrações de testosterona séricas após 24 a 48hs da injeção. Vários autores já demonstraram que os principais efeitos colaterais como edema de membros inferiores, ginecomastia e policitemia estão diretamente relacionados a doses supra-fisiológicas de testosterona.

Atualmente, diferentes formulações de testosterona, consideradas mais fisiológicas estão disponíveis em nosso meio, o undecanoato de testosterona de longa

duração (de aplicação injetável trimestral) e a solução transdérmica (de aplicação axilar diária) que apresentam a grande vantagem de não determinar picos de testosterona sérica logo após a aplicação, porém apresentam custo elevado. Os géis e adesivos de testosterona não estão disponíveis no Brasil.

Nos pacientes portadores da forma Parcial da Síndrome de Insensibilidade aos Andrógenos (PAIS) e da deficiência da 5 alfa-redutase tipo 2 são necessárias doses mais elevadas de testosterona IM semanalmente para se obter virilização e crescimento peniano. Mesmo com doses tão elevadas quanto 2 ampolas/semana por 6 meses, o crescimento peniano e a virilização são limitados. Nos casos em que o tamanho peniano é muito reduzido, associamos 5-10gr de gel de DHT por um período de 6 meses.

## **USO NÃO CONVENCIONAL DOS ESTEROIDES SEXUAIS**

### ***1- Reversão sexual nos pacientes transexuais***

Os principais objetivos da terapia com esteroides sexuais nos transexuais são: induzir o aparecimento de caracteres sexuais secundários compatíveis com o gênero de identificação do indivíduo, aliviando o sofrimento decorrente da inadequação entre o fenótipo e a identidade de gênero e estabelecer a dose ideal do medicamento que satisfaça as necessidades do paciente sem permitir o aparecimento de efeitos colaterais decorrentes do uso de esteroides sexuais. Não há necessidade de doses elevadas de esteroides sexuais para alcançar os efeitos desejados.

O transexual feminino é o indivíduo 46,XX com fenótipo feminino normal que se identifica com o gênero masculino. A testosterona é o esteroide de escolha para induzir o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários masculinos. O tratamento segue o mesmo protocolo de reposição androgênica para o hipogonadismo masculino.

O transexual masculino é o indivíduo 46,XY com fenótipo masculino normal que se identifica com o gênero feminino. O estrógeno é o hormônio utilizado para induzir o desenvolvimento de caracteres sexuais secundários femininos. O tratamento segue o mesmo protocolo de reposição estrogênica para o hipogonadismo feminino.

### ***2- Hipogonadismo masculino tardio***

O declínio das funções testicular e adrenal com a idade determina diminuição das concentrações androgênicas em homens. A literatura mundial das últimas décadas mostra evidências, embora controversas, da relação dos esteróides sexuais com diabetes tipo 2 e doença cardiovascular. O mecanismo fisiopatológico dessa relação não é inteiramente compreendido. Propõe-se que baixos níveis de

testosterona total, testosterona biodisponível, SHBG e DHEA-S estejam associados com resistência à insulina, obesidade, hipertensão e dislipidemia, componentes da síndrome metabólica.

A literatura ainda é controversa com relação aos benefícios da reposição com testosterona no homem adulto, no entanto, é consenso que a terapia de reposição com testosterona só está indicada nos pacientes com concentrações séricas de testosterona e sintomas compatíveis com hipogonadismo. O protocolo de tratamento e as doses utilizadas de testosterona seguem as diretrizes do tratamento do hipogonadismo masculino no adulto.

### ***3- Uso de testosterona em mulheres menopausadas***

Os objetivos do tratamento com testosterona em mulheres menopausadas são melhorar a libido e o interesse sexual, melhorar a composição corporal e melhorar a massa óssea. No entanto, o diagnóstico de deficiência androgênica na mulher ainda não está estabelecido. Ainda faltam evidências clínicas em relação aos níveis de testosterona que definam a síndrome. O uso de testosterona em mulheres menopausadas só está aprovado naquelas que forem ooforectomizadas.

Há necessidade de maior número de estudos clínicos para definir-se a síndrome de deficiência androgênica na mulher e, conseqüentemente para a indicação do uso de testosterona.



## **DISTÚRBIOS DO DESENVOLVIMENTO SEXUAL: ABORDAGEM ATUAL**

Berenice Bilharinho de Mendonça

Professora Titular de Endocrinologia da FMUSP

Hospital das Clínicas , Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP, Brasil. beremen@usp.br

O nascimento de um recém-nascido (RN) com distúrbio do desenvolvimento sexual (DDS) traz a família e aos médicos grande preocupação e deve ser tratado como uma emergência médica. O primeiro passo frente a um RN com DDS é a entrevista com os pais. É importante investigar o que os pais sabem sobre o problema de seu filho, se o sexo do RN já estava definido no período pré-natal, se os pais tem preferência por um dos sexos, e com qual sexo identificam o seu RN. O papel do médico é: mostrar serenidade e confiança; explicar aos pais os princípios do desenvolvimento sexual, comparar a ambiguidade genital a outras malformações congênitas, explicar que o cariótipo não define a identidade de gênero, esclarecer que a ambiguidade genital não está ligada à homossexualidade e principalmente orientar os pais de como devem comunicar à família e amigos a doença do RN. A história clínica é muito importante para determinar se há consanguinidade e presença de casos semelhantes na família, a etnia, alterações durante a gestação e o peso ao nascimento, já que há uma maior incidência de hipospádia em RNs FIG. No exame físico, alterações dismórficas, tamanho do falo, posição da uretra, número de orifícios perineais e a presença de gônadas deve ser avaliada. A avaliação laboratorial consiste de avaliação por imagem (ultra-sonografia, imagem ou genitourinário retrógrada ou cistoscopia intra-operatória, e análise citogenética por cariótipo ou através da presença do gene SRY por PCR ou FISH. Os níveis basais séricos de sódio, potássio, colesterol e hormonais (LH, FSH, AMH, ACTH 17OHP, PROG, 17OHPREG, DHEAS, androstenediona, cortisol, 11-desoxicortisol, aldosterona, renina, T, DHT deve ser realizada. Testes de estimulação com hCG e ou ACTH e determinação de esteróides urinários seguido da análise molecular de genes candidatos são outras ferramentas necessárias para esclarecer o diagnóstico nestes pacientes.

O objetivo do tratamento cirúrgico é o de assegurar desenvolvimento adequado dos órgãos genitais externos e remover as estruturas internas que são inadequados para o sexo social. Os pacientes devem ser submetidos a tratamento cirúrgico de preferência antes dos 2 anos de idade, momento em que a criança torna-se consciente de seus órgãos genitais e sexo social. Somente cirurgiões qualificados, com formação específica na cirurgia de DDS deve realizar esses procedimentos. Tratamentos inadequados resultam em danos irreversíveis para o paciente .

O tratamento hormonal nos pacientes com sexo social feminino deve simular a puberdade normal, através da introdução de baixas doses de estrogênio (um sexto a um quarto da dose de adulto) entre as idades de 11 e 12 anos para evitar a maturação óssea excessiva e baixa estatura na vida adulta . As doses podem ser ajustadas de acordo com a resposta (desenvolvimento mamário e idade óssea), com o objetivo de completar a feminização gradualmente durante um período de 2 a 3 anos. Nas mulheres 46,XY doses mais elevadas de estrogênio são indicadas para evitar a estatura final elevada. Nos pacientes com o sexo masculino social, a reposição de testosterona é iniciada em torno dos 12 anos, de acordo com o desenvolvimento psicológico da criança e altura simulando a puberdade normal. Injeções im de ésteres de testosterona são comumente usados, outra opção é o undecanoato de testosterona via oral ou preparações transdérmicos. A dose inicial de injeções de depósito de ésteres de testosterona é de 25 a 50 mg / mês administrado IM. A dose de manutenção de um doente adulto é de 200 a 250 mg a cada duas semanas, ou 1000 mg a cada 3 meses. Em pacientes do sexo masculino com insensibilidade aos androgênios, doses mais elevadas de ésteres de testosterona (250-500 mg, duas vezes por semana) são utilizados para aumentar o comprimento do pênis e as características sexuais secundárias. No nosso estudo, todos os pacientes, exceto dois pacientes 46,XY com DDS indeterminado apresentaram comprimento peniano final <2 SDS. Entretanto não observamos diferença estatisticamente significativa do comprimento peniano e a satisfação com a atividade sexual. Fundamental para o tratamento de pacientes com DSD desde o diagnóstico e durante todo o desenvolvimento é o acompanhamento psicológico com psicólogo especializado na área.

O tratamento adequado de pacientes com DDS requer um hospital terciário com uma equipe multidisciplinar treinada e integrada com recursos para o diagnóstico hormonal e molecular e tratamento psicológico e cirúrgico. Estes recursos asseguram bom resultado terapêutico e uma qualidade de vida adequada a estes pacientes na vida adulta.