Material Endócrino – SOI V – Jessyka Fernandes

ROTEIRO DE ESTUDO

BLOCO 1 – Pâncreas endócrino e Diabetes Mellitus

1. Morfofisiologia e histologia do pâncreas endócrino (ilhotas, secreção e ação da insulina; insulite x deposição de amilina)
2. Classificação etiológica do Diabetes Mellitus (DM1, DM2, DMG, MODY, neonatal, secundários)
3. Diagnóstico laboratorial do DM: glicemia de jejum, pós-prandial, TOTG e HbA1c
4. Peptídeo C e autoanticorpos: importância clínica
5. DM tipo 1: fisiopatologia e manifestações clínicas
6. DM tipo 2: fisiopatologia e manifestações clínicas
7. Tratamento não farmacológico do DM (dieta, atividade física, automonitorização, educação)
8. Farmacologia dos antidiabéticos orais e não insulínicos: classes e mecanismos de ação
9. Farmacologia das insulinas e análogos: classificação, mecanismo, esquemas
10. Etapas do tratamento do DM2: do não insulínico ao insulínico
11. Questões éticas, responsabilidade e autocuidado no uso da insulina
12. Síndrome metabólica: conceito e critérios diagnósticos (OMS, IDF, NCEP-ATP III e Diretriz Brasileira)
13. Controle hormonal da fome e obesidade infantil como problema de saúde
14. Esteatose hepática: avaliação por USG, TC e RM
15. Complicações agudas I: hipoglicemia
16. Complicações agudas II: cetoacidose diabética (CAD) e cetonúria
17. Complicações agudas III: estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) e diferenciação CAD x EHH
18. Complicações crônicas: mecanismos fisiopatológicos da hiperglicemia crônica
19. Retinopatia diabética e demais alterações oculares do DM
20. Doença renal do diabetes: microalbuminúria (albuminúria) e ultrassom renal
21. Neuropatia diabética
22. Pé diabético, abordagem interdisciplinar e ações preventivas das complicações

BLOCO 2 – Hipófise

23. Morfofisiologia da hipófise e eixos hipotálamo-hipofisários
24. Hipopituitarismo: epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento
25. Deficiência de GH e baixa estatura (incluindo idade óssea)
26. Hiperpituitarismo: adenomas hipofisários (prolactinoma, acromegalia, doença de Cushing, TSHoma, não funcionantes)
27. RM da hipófise, histologia normal, adenoma hipofisário e imuno-histoquímica
28. Interpretação da dosagem laboratorial dos hormônios hipofisários

BLOCO 3 – Gônadas, puberdade e desenvolvimento sexual

29. Fases do desenvolvimento e maturação sexual masculina e feminina (adrenarca, gonadarca, Tanner)
30. Puberdade precoce: conceitos, fisiopatologia, diagnóstico, tratamento e impacto na formação do adolescente
31. Bullying em escolares
32. Síndrome de Kallmann
33. Ação da di-hidrotestosterona (DHT)
34. Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

35. Sexualidade, ambiguidade genital e abordagem do pediatra
36. Política Nacional de Saúde Integral LGBT
37. Distúrbios hormonais masculinos: hipogonadismo e ginecomastia
38. Distúrbios hormonais femininos: menopausa e síndrome dos ovários policísticos (SOP)

BLOCO 4 – Adrenal

39. Morfofisiologia da adrenal e esteroidogênese
40. Síndrome e doença de Cushing
41. Insuficiência adrenal e doença de Addison (incluindo crise adrenal)
42. Diferenças clínicas entre Síndrome de Cushing e Doença de Addison
43. Hiperaldosteronismo: tipos e relação com a estenose de artéria renal
44. Laboratório e imagem das adrenais: cortisol, ACTH, Na^+/K^+, aldosterona, catecolaminas; adenoma x carcinoma; diagnóstico diferencial e tratamento

BLOCO 5 – Tireoide

45. Morfofisiologia e histologia da tireoide
46. Hipertireoidismo e tireotoxicose
47. Hipotireoidismo
48. Interpretação laboratorial: hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoidianos
49. Farmacologia das disfunções tireoidianas
50. Histopatologia da doença de Graves e da tireoidite de Hashimoto
51. Nódulos e neoplasias da tireoide: ultrassonografia, PAAF, carcinomas e manejo

BLOCO 6 – Paratireoides

52. Morfofisiologia das paratireoides e metabolismo do cálcio
53. Hiperparatireoidismo (primário, secundário e terciário)
54. Hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo

Legenda de cores

- Caixas verdes: conceitos-chave e “pérolas” de prova.
- Caixas rosas: alertas, armadilhas e emergências.
- Tabelas com cabeçalho laranja: comparações e critérios diagnósticos.

RESUMOS – BLOCO 1: PÂNCREAS ENDÓCRINO E DIABETES MELLITUS

1. Morfofisiologia e histologia do pâncreas endócrino

O pâncreas endócrino é formado pelas ilhotas de Langerhans (cerca de 1–2% da massa pancreática; ~1 milhão de ilhotas), ricamente vascularizadas e inervadas pelo sistema nervoso autônomo.

Célula	Proporção aprox.	Produto	Função principal
β (beta)	60–70% (centro da ilhota)	Insulina, peptídeo C, amilina (IAPP)	Hormônio anabólico; reduz glicemia
α (alfa)	~20% (periferia)	Glucagon	Gliconeogênese, glicogenólise, cetogênese
δ (delta)	5–10%	Somatostatina	Inibe parácrina insulina e glucagon
PP (F)	<5%	Polipeptídeo pancreático	Regulação da secreção exócrina
ε (épsilon)	<1%	Grelina	Modulação local

Síntese e secreção de insulina

- Pré-pró-insulina → pró-insulina (cadeias A e B + peptídeo C) → clivada nos grânulos em insulina + peptídeo C em quantidades equimolares.
- Mecanismo glicose-dependente: glicose entra na célula β (GLUT2/GLUT1) → glicocinase (sensor de glicose) → glicólise ↑ ATP/ADP → fechamento do canal K^+-ATP (Kir6.2/SUR1) → despolarização → abertura dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes → influxo de Ca^{2+} → exocitose dos grânulos.
- Secreção bifásica: 1ª fase rápida (grânulos prontos, perdida precocemente no DM2) e 2ª fase sustentada.
- Incretinas (GLP-1 das células L do íleo/cólon e GIP das células K do duodeno) amplificam a secreção glicose-dependente → efeito incretínico (glicose oral estimula mais insulina que a IV).
- Outros estimuladores: aminoácidos, ácidos graxos, estímulo vagal (acetilcolina). Inibidores: somatostatina, catecolaminas (α2).

Ação da insulina

- Receptor tirosina-quinase → autofosforilação → IRS-1/2 → via PI3K/Akt (efeitos metabólicos: translocação do GLUT4 no músculo e tecido adiposo, síntese de glicogênio, inibição da gliconeogênese e da lipólise) e via MAPK (crescimento/mitogênese).
- Fígado: ↓ produção hepática de glicose; ↑ glicogênese e lipogênese. Músculo: ↑ captação de glicose e síntese proteica. Adipócito: ↑ lipogênese, ↓ lipólise (inibe lipase hormônio-sensível), ativa lipase lipoproteica. Desloca K^+ para o intracelular.
- O glucagon é o principal contrarregulador: no jejum a razão insulina/glucagon ↓ favorece gliconeogênese, glicogenólise e cetogênese.

Histologia normal e alterações no diabetes (insulite x amilina)

- Normal (HE): ilhotas como "ilhas" pálidas de células poligonais, cercadas por ácinos exócrinos basofílicos; imuno-histoquímica identifica insulina (centro) e glucagon (periferia).
- **DM1 – insulite**: infiltrado linfocitário (predomínio de linfócitos T $CD8^+$, além de macrófagos) dentro e ao redor das ilhotas, com perda seletiva das células β; nas fases tardias, ilhotas pequenas e atróficas compostas por células α, δ e PP ("ilhotas pseudoatróficas").
- **DM2 – deposição de amiloide**: depósito de amilina (IAPP) eosinofílico e amorfo entre as células da ilhota (cora com vermelho Congo — birrefringência verde-maçã à luz polarizada), com redução moderada da massa de células β e fibrose.

Pérola

Insulite = DM1 (autoimune, linfócitos T). Amiloide (amilina) = DM2. Ambas cursam com redução da massa β, mas com mecanismos distintos.

2. Classificação etiológica do Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus é um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia crônica resultante de defeitos na secreção e/ou na ação da insulina. A classificação atual (ADA/SBD) é etiológica:

Tipo	Mecanismo	Características
DM1A (autoimune)	Destruição autoimune das células β → deficiência absoluta de insulina	Autoanticorpos +; HLA DR3/DR4; pico na infância/adolescência; tendência à CAD
DM1B (idiopático)	Deficiência de insulina sem autoimunidade detectável	Mais comum em afrodescendentes e asiáticos
DM2	Resistência insulínica + falência progressiva da secreção de insulina	90–95% dos casos; obesidade em 80–90%; geralmente >40 anos; forte herança familiar
DM gestacional	Hiperglicemia diagnosticada na gestação sem critério de DM prévio	Resistência insulínica placentária (hPL, progesterona, cortisol)
Outros tipos	Monogênicos (MODY, neonatal); doenças do pâncreas exócrino (pancreatite, fibrose cística, hemocromatose, pancreatectomia); endocrinopatias (Cushing, acromegalia, feocromocitoma, hipertireoidismo, glucagonoma); fármacos (glicocorticoides, tiazídicos, antipsicóticos atípicos, inibidores de calcineurina, inibidores de protease); infecções (rubéola congênita, CMV)	—

Formas especiais

- LADA (diabetes autoimune latente do adulto): adulto com fenótipo de DM2, autoanticorpos (anti-GAD) positivos, evolução para insulinodependência em meses a anos.
- **MODY**: herança autossômica dominante, início <25 anos, não obeso, autoanticorpos negativos, peptídeo C preservado. MODY 3 (HNF1A) – o mais comum, muito sensível a sulfonilureias; MODY 2 (GCK) – hiperglicemia de jejum leve e estável, geralmente sem necessidade de tratamento.
- **Diabetes neonatal**: diagnosticado antes dos 6 meses; mutações em KCNJ11/ABCC8 (canal K-ATP) respondem a sulfonilureia.

3. Diagnóstico laboratorial do DM

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (8 h)	<100 mg/dL	100–125 mg/dL (glicemia de jejum alterada)	≥126 mg/dL
TOTG 75 g – 2 h	<140 mg/dL	140–199 mg/dL (tolerância diminuída)	≥200 mg/dL
HbA1c (método certificado NGSP)	<5,7%	5,7–6,4%	≥6,5%
Glicemia ao acaso	—	—	≥200 mg/dL com sintomas clássicos (poliúria, polidipsia, perda de peso)

- Na ausência de sintomas inequívocos, o diagnóstico exige 2 resultados alterados (mesmo exame repetido ou 2 exames diferentes na mesma amostra).
- A SBD também considera a glicemia de 1 h no TOTG ≥209 mg/dL como critério diagnóstico de DM (e 155–208 mg/dL como pré-diabetes).
- HbA1c reflete a glicemia média dos últimos 2–3 meses (vida média da hemácia). Glicemia média estimada (mg/dL) = 28,7 × HbA1c − 46,7. Limitações: anemias (ferropriva ↑ falsamente; hemolítica, hemorragia, transfusão ↓), hemoglobinopatias, DRC avançada, gestação → preferir glicemias/frutosamina.
- Glicemia pós-prandial (2 h após refeição): útil no monitoramento (meta <180 mg/dL pela ADA; <160 mg/dL pela SBD), não é critério diagnóstico isolado.
- DMG (critério IADPSG/OMS, adotado no Brasil): TOTG 75 g entre 24–28 semanas; basta 1 valor: jejum ≥92, 1 h ≥180, 2 h ≥153 mg/dL. Glicemia de jejum ≥126 ou HbA1c ≥6,5% na gestação = DM franco (prévio).
- Rastreamento (ADA): todos ≥35 anos; ou qualquer idade com sobrepeso/obesidade + ≥1 fator de risco (história familiar 1° grau, HAS, dislipidemia, sedentarismo, SOP, DMG prévio, acantose nigricans, DCV).

Caso João (S12P1)

Criança de 11 anos com poliúria/enurese, polidipsia, sonolência, cansaço e glicemia capilar 360 mg/dL: sintomas clássicos + glicemia ≥200 = DM confirmado. O quadro agudo, a idade e a ausência de obesidade apontam DM1; solicitar gasometria, cetonemia/cetonúria, eletrólitos (excluir CAD), HbA1c, peptídeo C e autoanticorpos.

4. Peptídeo C e autoanticorpos: importância clínica

Peptídeo C

- Secretado em quantidade equimolar à insulina endógena; praticamente não sofre extração hepática (a insulina sofre ~50% de extração na 1ª passagem) e tem meia-vida maior (~30 min vs 4–6 min da insulina) → melhor marcador da reserva de células β.
- Não é medido nos ensaios de insulina exógena e não sofre interferência de anticorpos anti-insulina → avalia a secreção endógena mesmo em pacientes usando insulina.
- Usos: diferenciar DM1 (baixo/indetectável) de DM2 (normal/alto no início) e de MODY (preservado); identificar LADA; avaliar indicação de insulinoterapia.
- Hipoglicemia: insulina exógena (factícia) → insulina ↑ com peptídeo C ↓; insulinoma ou sulfonilureia → insulina e peptídeo C ↑ (dosar sulfonilureia no sangue para diferenciar).
- Eliminação renal: falsamente elevado na DRC.

Autoanticorpos do DM1

Anti-GAD65 (mais prevalente em adultos e LADA), anti-insulina (IAA – mais frequente em crianças pequenas; só válido antes do início da insulinoterapia), anti-IA2 (tirosina-fosfatase), anti-ZnT8 (transportador de zinco 8) e ICA (anti-ilhota). A presença de ≥2 autoanticorpos confere risco muito alto de progressão para DM1 clínico.

5. DM tipo 1: fisiopatologia e manifestações clínicas

Doença autoimune, poligênica, mediada por linfócitos T ($CD4^+$ e $CD8^+$) contra antígenos da célula β, em indivíduo geneticamente suscetível exposto a gatilhos ambientais.

- **Genética**: maior contribuição da região HLA (cromossomo 6) – haplótipos DR3/DR4 e DQ8/DQ2 (DR3/DR4 heterozigoto = maior risco); HLA-DQB1*0602 é protetor. Outros genes: insulina (VNTR), PTPN22, CTLA4, IL2RA. Concordância em gêmeos monozigóticos ~40–60%.

- **Ambiente**: infecções virais (enterovírus/Coxsackie B, rubéola congênita), fatores dietéticos e composição da microbiota intestinal (hipótese da higiene).
- Os autoanticorpos são marcadores (não causadores) da agressão. Os sintomas surgem quando ~70–90% das células β foram destruídas.

Estágio (ADA)	Autoimunidade	Glicemia	Sintomas
Estágio 1	≥2 autoanticorpos	Normoglicemia	Ausentes
Estágio 2	≥2 autoanticorpos	Disglicemia (pré-DM)	Ausentes
Estágio 3	Autoanticorpos (podem se negativar)	Critério de DM	Presentes

Quadro clínico

- Pico de incidência: 4–6 anos e 10–14 anos (puberdade), mas pode ocorrer em qualquer idade.
- Início agudo/subagudo (semanas): poliúria (diurese osmótica quando a glicemia supera o limiar renal ~180 mg/dL), polidipsia, polifagia, perda de peso (catabolismo proteico e lipólise), fadiga, sonolência, visão turva, enurese noturna em criança previamente continente, infecções (candidíase).
- CAD como primeira manifestação em cerca de 30% (mais frequente em crianças pequenas).
- **"Lua de mel"**: após início da insulina, recuperação transitória parcial da função β com redução da necessidade de insulina (semanas a meses).
- Associação com outras doenças autoimunes: tireoidite de Hashimoto, doença celíaca, doença de Addison, vitiligo, anemia perniciosa (rastrear TSH/anti-TPO e anticorpos antitransglutaminase).

6. DM tipo 2: fisiopatologia e manifestações clínicas

Doença poligênica, multifatorial, com forte herança familiar (concordância em gêmeos monozigóticos >70%) e grande contribuição ambiental (dieta hipercalórica, sedentarismo, obesidade visceral). Resulta da combinação de resistência insulínica e disfunção progressiva da célula β — a hiperglicemia só aparece quando a célula β não consegue mais compensar a resistência.

Octeto de DeFronzo (órgãos envolvidos na hiperglicemia)

Órgão	Alteração
Célula β	Perda da 1ª fase, secreção insuficiente, apoptose (glico e lipotoxicidade, amiloide)
Célula α	Hiperglucagonemia (falha da supressão pós-prandial)
Fígado	↑ produção hepática de glicose (gliconeogênese) – principal responsável pela hiperglicemia de jejum
Músculo	↓ captação de glicose (defeito pós-receptor, ↓ translocação de GLUT4)
Tecido adiposo	↑ lipólise → ↑ ácidos graxos livres (lipotoxicidade); adipocinas inflamatórias (TNF-α, IL-6, resistina; ↓ adiponectina)
Intestino	↓ efeito incretínico (deficiência/resistência ao GLP-1/GIP)
Rim	↑ reabsorção de glicose (↑ expressão de SGLT2)
Cérebro	Resistência central à insulina → ↑ apetite, disfunção de neurotransmissores

- **Mecanismo molecular da resistência**: ácidos graxos livres e inflamação crônica de baixo grau ativam serina-quinases (JNK, IKKβ, PKC) que fosforilam o IRS-1 em serina → bloqueio da via PI3K/Akt (via metabólica) com preservação da via MAPK.
- **Glicotoxicidade e lipotoxicidade**: hiperglicemia e excesso de ácidos graxos agravam tanto a secreção quanto a ação da insulina (círculo vicioso).

Quadro clínico

- Frequentemente assintomático por anos (diagnóstico em rastreamento); pode já haver complicações crônicas ao diagnóstico.
- Quando sintomático: poliúria, polidipsia, cansaço, visão turva, infecções de repetição (candidíase vulvovaginal, ITU, infecções cutâneas), cicatrização lenta, perda de peso (menos marcante que no DM1).
- Sinais de resistência insulínica: acantose nigricans, acrocórdons, obesidade abdominal, HAS, dislipidemia, esteatose hepática, SOP.
- Raramente abre com CAD (mais típico o EHH em idosos).

Caso Sr. Baltazar (S12P2)

Cansaço, sede intensa e poliúria + IMC 35 kg/m², CA 108 cm e PA 140/90 mmHg: fenótipo clássico de DM2 com síndrome metabólica provável (já tem 2 critérios clínicos do NCEP-ATP III: CA >102 cm e PA ≥130/85). Solicitar glicemia de jejum, HbA1c, perfil lipídico, função renal, RAC urinária, TGO/TGP. Álcool e tabagismo prévio aumentam o risco cardiovascular.

7. Tratamento não farmacológico do DM

- **Educação em diabetes e autocuidado**: pilar do tratamento; envolve paciente e família.
- **Terapia nutricional**: individualizada; não há "dieta do diabético" padrão. Controle da quantidade e qualidade dos carboidratos (contagem de carboidratos no DM1 em esquema basal-bolus), preferência por alimentos integrais e fibras, redução de açúcares simples e ultraprocessados, gordura saturada <10% e evitar trans. No DM2 com excesso de peso: déficit calórico com meta de perda de ≥5–10% do peso (perdas ≥15% podem levar à remissão).
- **Atividade física**: ≥150 min/semana de exercício aeróbico moderado, distribuído em ≥3 dias (sem >2 dias seguidos sem atividade), + exercício resistido 2–3×/semana; reduzir tempo sentado. No DM1: atenção à hipoglicemia (ajuste de insulina/carboidrato) e evitar exercício intenso com cetose.
- **Automonitorização glicêmica**: glicemia capilar (DM1: antes das refeições, ao deitar e quando necessário) ou monitorização contínua de glicose (CGM) – meta de tempo no alvo (70–180 mg/dL) >70% e tempo <70 mg/dL <4%.
- Cessação do tabagismo, moderação do álcool (risco de hipoglicemia), sono adequado, suporte psicológico, vacinação (influenza, pneumococo, hepatite B, COVID-19).
- Cirurgia metabólica: considerar no DM2 com IMC ≥35 kg/m² (ou ≥30 com mau controle, conforme diretrizes).

Metas glicêmicas gerais (adulto não gestante – ADA/SBD)	Valor
HbA1c	<7% (individualizar: <6,5% em jovens sem risco de hipoglicemia; <8% em idosos frágeis/comorbidades)
Glicemia pré-prandial	80–130 mg/dL
Glicemia pós-prandial (pico)	<180 mg/dL (SBD: <160 mg/dL)
Tempo no alvo (CGM)	>70%
PA / LDL	PA <130/80 mmHg; LDL conforme risco cardiovascular

8. Farmacologia dos antidiabéticos orais e não insulínicos

Classe / exemplos	Mecanismo de ação	↓ HbA1c	Vantagens	Efeitos adversos / cuidados
Biguanida – metformina	Ativa a AMPK; antagoniza a geração de AMPc induzida pelo glucagon no hepatócito → ↓ produção hepática de glicose; ↑ discreto da captação periférica. Entra nas células por transportadores de cátions orgânicos (OCT)	1–2%	1ª linha; não causa hipoglicemia; neutra/↓ peso; melhora perfil lipídico; baixo custo	Intolerância GI (diarreia, náusea; usar liberação prolongada); deficiência de B12; acidose lática (rara). Contraindicada se TFG <30; não iniciar com TFG 30–45; suspender em contraste iodado com TFG reduzida, hipóxia, choque
Sulfonilureias – glibenclamida, glimepirida, gliclazida	Ligam-se ao SUR1 e fecham o canal K^+-ATP da célula β → despolarização → secreção de insulina (independente da glicemia)	1–2%	Eficazes, baratas	Hipoglicemia (sobretudo glibenclamida, idosos, DRC); ganho de peso; exigem reserva β (mais efetivas com <5 anos de doença)
Glinidas – repaglinida, nateglinida	Mesma via (K^+-ATP), ação rápida e curta	0,5–1%	Controle pós-prandial; flexibilidade de horário	Hipoglicemia (menor); múltiplas tomadas
Inibidores da DPP-4 – sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina	Inibem a enzima que degrada GLP-1 e GIP → ↑ incretinas endógenas → ↑ insulina e ↓ glucagon glicose-dependentes	0,5–0,8%	Sem hipoglicemia; neutros no peso; bem tolerados; linagliptina sem ajuste renal	Raros: pancreatite, artralgia, penfigoide bolhoso; saxagliptina/alogliptina – cautela na IC
Agonistas do receptor de GLP-1 – liraglutida, dulaglutida, semaglutida (SC e oral); tirzepatida (agonista duplo GIP/GLP-1)	Ativam o receptor GLP-1: ↑ insulina glicose-dependente, ↓ glucagon, retardam o esvaziamento gástrico, ↑ saciedade (hipotálamo)	1–2%	Perda de peso importante; benefício cardiovascular (liraglutida, semaglutida, dulaglutida); proteção renal	Náuseas, vômitos, diarreia; colelitíase; pancreatite; contraindicados se história pessoal/familiar de carcinoma medular de tireoide ou NEM2; injetáveis (exceto semaglutida oral)
Inibidores do SGLT2 – dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina	Inibem o SGLT2 no túbulo contorcido proximal (responsável por ~90% da reabsorção da glicose filtrada) → glicosúria (independente de insulina)	0,5–1%	↓ peso e PA; benefício cardiovascular, na IC (inclusive sem DM) e renal	Infecções genitais micóticas, ITU, depleção de volume, cetoacidose euglicêmica; efeito glicêmico cai com TFG <45 (mantém benefício renal)
Tiazolidinedionas – pioglitazona	Agonistas do PPAR-γ (heterodímero com receptor X retinoide) → ↑ sensibilidade à insulina; diferenciação de adipócitos; redistribuição da gordura central → periférica; ↓ gordura hepática	0,5–1,4%	Sem hipoglicemia; benefício na esteato-hepatite	Retenção hídrica, edema, IC (contraindicada NYHA III–IV), ganho de peso, fraturas; possível risco de câncer de bexiga

Classe / exemplos	Mecanismo de ação	↓ HbA1c	Vantagens	Efeitos adversos / cuidados
Inibidores da α-glicosidase – acarbose	Inibem as α-glicosidases da borda em escova → retardam a quebra de oligossacarídeos e a absorção de glicose; tomados no início das refeições	0,5–0,8%	Atuam na glicemia pós-prandial; sem hipoglicemia isolada	Flatulência, distensão, diarreia. Se hipoglicemia (com outro fármaco): tratar com glicose pura (não sacarose)

Escolha terapêutica no DM2 (ADA/SBD – princípios)

- Mudança de estilo de vida + metformina como base na maioria dos pacientes.
- Doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida ou alto risco → aGLP-1 ou iSGLT2 com benefício comprovado, independentemente da HbA1c.
- Insuficiência cardíaca ou DRC (albuminúria/TFG reduzida) → iSGLT2 (aGLP-1 se não tolerar).
- Obesidade → priorizar aGLP-1/tirzepatida.
- SBD: HbA1c >7,5% ao diagnóstico → terapia dupla; HbA1c >9% → considerar dupla/tripla ou insulina; sintomas catabólicos, glicemia ≥300 mg/dL ou HbA1c ≥10% → insulina desde o início.

9. Farmacologia das insulinas e análogos

A insulina humana é obtida por DNA recombinante; os análogos têm modificações de aminoácidos que alteram a absorção subcutânea (tendência à formação de hexâmeros).

Tipo	Exemplos	Início	Pico	Duração	Observação
Ultrarrápida (análogo)	Lispro (inversão Pro-B28/Lys-B29), asparte (Asp-B28), glulisina, fiasp	5–15 min	30–90 min	3–5 h	Bolus prandial imediatamente antes da refeição; bombas de infusão
Rápida (humana)	Regular	30–60 min	2–3 h	5–8 h	Aplicar 30 min antes; única de uso IV rotineiro (CAD/EHH)
Intermediária (humana)	NPH (protamina)	2–4 h	4–10 h	10–16 h	Pico → risco de hipoglicemia noturna; 2–3 aplicações/dia; aspecto turvo (homogeneizar)
Longa (análogo)	Glargina U100 (precipita em pH neutro)	2–4 h	Sem pico	20–24 h	Basal 1×/dia
Longa (análogo)	Detemir (ácido graxo ligado à albumina)	1–2 h	Plano	12–24 h	1–2×/dia
Ultralonga (análogo)	Degludeca; glargina U300	1–6 h	Sem pico	>36–42 h	Menos hipoglicemia noturna; flexibilidade de horário
Pré-misturas	NPH/regular 70/30; análogos bifásicos	—	Dois picos	—	Menor flexibilidade; úteis no DM2 com baixa adesão

Esquemas

- DM1 – basal-bolus (mimetiza o fisiológico): dose total diária ~0,5–1,0 U/kg/dia (início ~0,4–0,5 U/kg; puberdade pode exigir >1 U/kg; lua de mel <0,5). ~40–50% basal (NPH 2–3×/dia ou análogo longo) e 50–60% em bolus prandiais (ultrarrápida/regular), ajustados por contagem de carboidratos (relação insulina:carboidrato) e fator de sensibilidade/correção. Alternativa: sistema de infusão contínua (bomba), inclusive com alça fechada híbrida.

- **DM2 – insulina basal**: iniciar 10 U/dia ou 0,1–0,2 U/kg/dia de NPH ao deitar ou análogo basal; titular (+2 U a cada 3 dias) até glicemia de jejum na meta.
- Locais SC: abdome (absorção mais rápida), coxas, glúteos, braços; rodízio para evitar lipo-hipertrofia (absorção errática).
- Efeitos adversos: hipoglicemia (principal), ganho de peso, lipodistrofia, hipocalemia (desvio intracelular de K^+), edema insulínico, alergia (rara).
- Armazenamento: frascos fechados 2–8 °C; em uso, temperatura ambiente até ~4–6 semanas (conforme fabricante), longe de calor/luz.

10. Etapas do tratamento do DM2: do não insulínico ao insulínico

O DM2 é progressivo (declínio contínuo da função β), de modo que a intensificação ao longo do tempo é esperada e não representa "fracasso" do paciente. A inércia terapêutica (não intensificar quando a meta não é atingida em 3–6 meses) é um erro comum.

Etapa	Conduta
1	MEV + metformina (ou iSGLT2/aGLP-1 se DCV, IC ou DRC)
2	Terapia dupla: associar aGLP-1, iSGLT2, iDPP-4, sulfonilureia ou pioglitazona conforme perfil (custo, peso, hipoglicemia, comorbidades)
3	Terapia tripla oral/injetável
4	Insulina basal (NPH bedtime ou análogo) mantendo metformina (± iSGLT2/aGLP-1); titular pela glicemia de jejum
5	Basal-plus: acrescentar 1 bolus prandial (4 U ou 10% da basal) na maior refeição; ou associar aGLP-1 à basal (combinações fixas)
6	Basal-bolus completo ou pré-misturas 2–3×/dia; suspender sulfonilureia ao introduzir bolus

- Sinais de "sobrebasalização" (basal insuficiente para controlar sozinha): dose basal >0,5 U/kg/dia, diferença glicemia ao deitar–jejum ≥50 mg/dL, hipoglicemias, HbA1c acima da meta com jejum controlado → acrescentar cobertura prandial.
- Indicações de insulina desde o início: hiperglicemia grave sintomática (glicemia ≥300 mg/dL, HbA1c ≥10%), perda de peso/catabolismo, cetose, gestação, doença aguda/hospitalização, DRC avançada ou hepatopatia grave, dúvida diagnóstica com DM1.
- O PCDT do Ministério da Saúde posiciona a insulina como opção após falha dos antidiabéticos orais disponíveis no SUS (metformina, glibenclamida/gliclazida, dapagliflozina em grupos específicos).

11. Questões éticas, responsabilidade e autocuidado no uso da insulina

- A insulina é a principal causa iatrogênica de hipoglicemia → prescrição exige responsabilidade, educação e acompanhamento (princípio da não maleficência).
- **Barreiras à aceitação**: medo de agulhas e de hipoglicemia, ganho de peso, crença de que "insulina cega/vicia/é o fim da linha", estigma, custo, limitação visual e motora. O médico deve identificar os medos e apresentar a insulina como terapia segura e eficaz — decisão compartilhada, respeitando a autonomia.
- Início da insulina (abordagem prática): escolher o dispositivo mais fácil (caneta x seringa) considerando acuidade visual e destreza; esclarecer dúvidas antes de ensinar a técnica; ensinar e solicitar demonstração antes de o paciente sair; fornecer amostra; prescrever por escrito dose e horário; fornecer meios de contato; antecipar mudanças esperadas (visão turva transitória, redução da noctúria, sintomas de hipoglicemia).

- Educação obrigatória: técnica de aplicação (agulhas curtas de 4 mm, prega quando necessário, rodízio), armazenamento, reconhecimento e tratamento da hipoglicemia (regra dos 15), ajuste em dias de doença, automonitorização, descarte adequado de perfurocortantes, cuidado ao dirigir.
- **Automedicação**: não ajustar doses sem orientação; não suspender insulina em doença aguda (risco de CAD no DM1).
- Responsabilidade compartilhada paciente-família-equipe; atenção a crianças, idosos e pacientes com déficit cognitivo (cuidadores).
- Direito: a Lei 11.347/2006 garante a distribuição gratuita pelo SUS de medicamentos e insumos para aplicação de insulina e monitorização da glicemia aos portadores de diabetes inscritos em programas de educação.

12. Síndrome metabólica (síndrome plurimetabólica)

Conjunto de fatores de risco cardiovascular inter-relacionados — obesidade visceral, dislipidemia aterogênica (TG ↑, HDL ↓, LDL pequenas e densas), hipertensão e resistência insulínica/disglicemia — com base fisiopatológica comum orquestrada pela adiposidade central (ácidos graxos livres para o fígado via porta, adipocinas inflamatórias, ↓ adiponectina, estado pró-trombótico com ↑ PAI-1). Associa-se a esteato-hepatite, apneia obstrutiva do sono, SOP, hiperuricemia. Duplica o risco de DCV e aumenta ~5× o risco de DM2.

Critério	OMS (1998)	IDF (2005)	NCEP-ATP III (2001/2005)
Obrigatório	DM, intolerância à glicose ou resistência insulínica (clamp) + 2 outros	Obesidade central + 2 outros	Nenhum: 3 de 5 critérios
Obesidade	RCQ >0,90 (H) / >0,85 (M) e/ou IMC >30 kg/m²	CA ≥94 cm (H) e ≥80 cm (M) em europeus; ≥90 cm (H) e ≥80 cm (M) em asiáticos/sul-americanos	CA >102 cm (H) e >88 cm (M)
Glicemia	Critério obrigatório	Jejum ≥100 mg/dL ou DM	Jejum ≥110 mg/dL (revisado: ≥100)
Triglicerídeos	≥150 mg/dL*	≥150 mg/dL ou tratamento	≥150 mg/dL ou tratamento
HDL-c	<35 (H) / <39 (M) mg/dL*	<40 (H) / <50 (M) ou tratamento	<40 (H) / <50 (M) ou tratamento
PA	≥140/90 mmHg ou tratamento	PAS ≥130 ou PAD ≥85 ou tratamento	≥130/85 mmHg ou tratamento
Outro	Microalbuminúria	—	—

*Na OMS, TG elevado e/ou HDL baixo contam como um único fator.

Diretriz Brasileira (I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica – SBC/SBEM e outras, 2005)

- Adota os critérios do NCEP-ATP III pela simplicidade clínica: 3 ou mais dos 5 componentes (CA >102/88 cm; TG ≥150; HDL <40/<50; PA ≥130/85; glicemia de jejum ≥110 mg/dL — valor atualizado posteriormente para ≥100).
- Recomenda que a presença de DM não exclua o diagnóstico de SM.
- Tratamento: mudança de estilo de vida é a base (dieta, atividade física ≥150 min/sem, perda de 5–10% do peso, cessar tabagismo); farmacoterapia de cada componente (anti-hipertensivo — preferir IECA/BRA; estatina conforme risco; metformina em pré-DM de alto risco; fármacos antiobesidade quando indicados).
- Critério "harmonizado" (2009, IDF/AHA/NHLBI): 3 de 5, sem componente obrigatório, com pontos de corte de CA específicos por etnia.

Em crianças e adolescentes não há consenso único (IDF pediátrico: CA ≥P90 para idade e sexo a partir de 10 anos + 2 critérios), mas alterações metabólicas já podem estar presentes precocemente.

13. Controle hormonal da fome e obesidade infantil

Controle hormonal da fome

O núcleo arqueado do hipotálamo integra sinais periféricos de curto prazo (saciedade/fome refeição a refeição) e de longo prazo (reserva energética).

Sinal	Origem	Efeito
Grelina	Estômago (fundo)	Orexígena (único hormônio periférico que estimula a fome); ↑ antes das refeições, ↓ após; estimula GH
Leptina	Adipócitos (proporcional à massa gorda)	Anorexígena de longo prazo; na obesidade há resistência à leptina (níveis altos sem efeito)
Insulina	Células β	Anorexígena central
GLP-1, PYY_{3-36}, oxintomodulina	Células L (íleo/cólon)	Saciedade; GLP-1 também retarda esvaziamento gástrico
CCK	Duodeno (células I)	Saciedade de curto prazo (via vagal)
Amilina	Células β	Saciedade; retarda esvaziamento gástrico

- Neurônios orexígenos NPY/AgRP (estimulados por grelina; inibidos por leptina e insulina) x neurônios anorexígenos POMC/CART (estimulados por leptina/insulina) → α-MSH age no receptor MC4R do núcleo paraventricular → saciedade e ↑ gasto energético. Mutações em MC4R são a causa monogênica mais comum de obesidade grave infantil.
- Fatores hedônicos (sistema dopaminérgico de recompensa), sono e estresse (cortisol) também modulam a ingestão.

Obesidade infantil como problema de saúde

- Diagnóstico pelas curvas da OMS de IMC para idade e sexo: de 5 a 19 anos – sobrepeso escore-z >+1, obesidade >+2, obesidade grave >+3; menores de 5 anos – risco de sobrepeso >+1, sobrepeso >+2, obesidade >+3.
- Causas: predominantemente exógena (ambiente obesogênico: ultraprocessados, bebidas açucaradas, telas, sedentarismo, desmame precoce, sono insuficiente). Pensar em causa endócrina/genética se baixa estatura ou queda da velocidade de crescimento (hipotireoidismo, Cushing, deficiência de GH), obesidade grave de início muito precoce, dismorfias ou atraso do desenvolvimento (Prader-Willi, deficiência de leptina, MC4R).

- Comorbidades: DM2, resistência insulínica e acantose nigricans, HAS, dislipidemia, esteatose hepática, apneia do sono, asma, puberdade precoce (meninas), SOP, epifisiólise da cabeça do fêmur, geno valgo, pseudotumor cerebral, bullying, baixa autoestima e depressão; ~80% dos adolescentes obesos tornam-se adultos obesos.
- Abordagem: familiar e multiprofissional; mudança de hábitos alimentares e de atividade física, limitar telas, sono adequado; farmacoterapia (ex.: aGLP-1 em adolescentes a partir de 12 anos) e cirurgia bariátrica apenas em casos selecionados de adolescentes com obesidade grave.

14. Esteatose hepática: avaliação por USG, TC e RM

A doença hepática gordurosa associada à disfunção metabólica (MASLD, antiga DHGNA) é a manifestação hepática da síndrome metabólica: acúmulo de triglicerídeos em ≥5% dos hepatócitos, podendo evoluir para esteato-hepatite (MASH), fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular.

Método	Achados	Comentários
USG	Fígado hiperecogênico ("brilhante") em relação ao córtex renal direito e ao baço; atenuação posterior do feixe; borramento das paredes dos vasos portais e do diafragma; hepatomegalia. Graduação: leve (só ↑ ecogenicidade), moderada (vasos portais/diafragma pouco visíveis), acentuada (não visualização da parede dos vasos/diafragma)	1° exame (barato, disponível); sensibilidade baixa quando <20–30% de gordura; examinador-dependente. Elastografia avalia fibrose
TC sem contraste	Fígado hipoatenuante: densidade hepática <40 UH ou fígado menos denso que o baço (diferença fígado–baço < −10 UH); vasos hepáticos parecem "hiperdensos" em relação ao parênquima	Útil quando realizada por outro motivo; radiação; com contraste é menos confiável
RM	Técnica de desvio químico (chemical shift): queda de sinal na fase oposta (out-of-phase) em relação à fase (in-phase); quantificação por PDFF (fração de gordura por densidade de prótons) – esteatose se ≥5%	Método não invasivo mais acurado para quantificar gordura; elastografia por RM para fibrose

- Distribuição pode ser focal (esteatose focal ou áreas poupadas – ex.: próximo à vesícula), simulando nódulos.
- Estratificação de fibrose: escore FIB-4 (idade, AST, ALT, plaquetas) → elastografia; biópsia é o padrão-ouro para esteato-hepatite/fibrose.
- Tratamento: perda de peso (≥7–10% melhora inflamação/fibrose), controle metabólico; pioglitazona e aGLP-1 têm benefício; resmetirom aprovado para MASH com fibrose.

15. Complicações agudas I: hipoglicemia

Mais comumente causada por fármacos usados no tratamento do DM (insulina, sulfonilureias, glinidas) ou por outras drogas (incluindo álcool, que inibe a gliconeogênese). Outras causas: falência de órgãos (hepática, renal, cardíaca), sepse, inanição, deficiências hormonais (cortisol, GH), tumores de células não β (produtores de IGF-2), insulinoma, hipoglicemia pós-bariátrica/gastrectomia, autoimune (anticorpos anti-insulina/receptor).

- Tríade de Whipple (documenta hipoglicemia verdadeira): (1) sintomas compatíveis; (2) glicemia plasmática baixa medida por método preciso (não glicosímetro); (3) alívio dos sintomas após correção da glicemia.
- Limite inferior normal da glicemia de jejum ~70 mg/dL (3,9 mmol/L); valores menores podem ocorrer fisiologicamente (pós-prandial tardio, gestação, jejum prolongado >24 h).
- Deve ser considerada em todo paciente com confusão, alteração do nível de consciência ou crise convulsiva.

Nível (ADA/SBD)	Critério
Nível 1 (alerta)	Glicemia <70 e ≥54 mg/dL
Nível 2 (clinicamente significativa)	Glicemia <54 mg/dL
Nível 3 (grave)	Evento com alteração do estado mental/físico que requer assistência de terceiros, independentemente do valor

Fisiopatologia – defesa contrarreguladora (limiares aproximados)

Glicemia	Resposta
~80–85 mg/dL	↓ secreção de insulina (1ª defesa)
~65–70 mg/dL	↑ glucagon (2ª defesa – principal) e ↑ adrenalina (3ª defesa, crítica quando o glucagon falha); ↑ cortisol e GH (efeito tardio, horas)
~50–55 mg/dL	Sintomas autonômicos (alerta → ingestão de alimento)
<50 mg/dL	Disfunção cognitiva (neuroglicopenia); convulsão, coma, lesão neuronal se prolongada

- Sintomas autonômicos – adrenérgicos: tremor, palpitações, ansiedade; colinérgicos: sudorese, fome, parestesias.
- **Sintomas neuroglicopênicos**: confusão, alteração do comportamento, fadiga, déficits focais (pseudo-AVC), convulsão, coma.
- No DM1 (e DM2 avançado) a resposta do glucagon à hipoglicemia é perdida precocemente (perda das células β → sem queda do sinal intrailhota); com hipoglicemias recorrentes, a resposta adrenérgica também diminui → falência autonômica associada à hipoglicemia e hipoglicemia assintomática (unawareness) — evitar hipoglicemia por 2–3 semanas restaura parcialmente os sintomas.
- Fatores de risco: excesso/erro de dose de insulina, refeição omitida, exercício, álcool, DRC (↓ clearance de insulina e sulfonilureias), idosos, betabloqueadores (mascaram sintomas adrenérgicos), controle glicêmico intensivo.

Tratamento

- Consciente (capaz de deglutir): regra dos 15 – 15–20 g de carboidrato de absorção rápida (preferir glicose; ex.: 150 mL de suco/refrigerante comum, 1 colher de sopa de açúcar), reavaliar glicemia em 15 min e repetir se <70 mg/dL; após normalizar, fazer lanche/refeição.
- **Inconsciente ou incapaz de ingerir**: glicose 50% 25–50 mL IV (em crianças, glicose 10% 2–5 mL/kg) seguida de infusão de glicose 5–10%; sem acesso venoso: glucagon 1 mg IM/SC (ou 3 mg intranasal) — ineficaz em hepatopatas, alcoolistas e jejum prolongado (sem glicogênio).
- Hipoglicemia por sulfonilureia é prolongada → internação/observação prolongada com glicose IV (octreotida pode ser usada).
- Etilistas/desnutridos: tiamina antes ou junto da glicose (prevenir encefalopatia de Wernicke).

16. Complicações agudas II: cetoacidose diabética (CAD)

Fisiopatologia

- Resulta de deficiência absoluta ou relativa de insulina + excesso de hormônios contrarreguladores (glucagon, catecolaminas, cortisol, GH). Deficiência de insulina e excesso de glucagon, em particular, são necessários.
- **Hiperglicemia**: ↓ razão insulina/glucagon → ↑ gliconeogênese e glicogenólise hepáticas. ↓ frutose-2,6-bifosfato (altera fosfofrutoquinase e frutose-1,6-bifosfatase); glucagon ↓ piruvato-quinase e déficit de insulina ↑ PEPCK → piruvato desviado para síntese de glicose. ↓ GLUT4 → ↓ captação muscular/adiposa. Proteólise fornece aminoácidos gliconeogênicos.

- **Cetose**: lipólise intensa (insulina ↓ + catecolaminas/GH ↑) → ácidos graxos livres ao fígado; o glucagon ↓ malonil-CoA e ativa a carnitina-palmitoiltransferase I (CPT-I) → AG entram na mitocôndria → β-oxidação → corpos cetônicos (acetoacetato e β-hidroxibutirato, predominante; acetona = hálito "frutado").
- **Acidose metabólica com ânion gap aumentado**: cetoácidos consomem bicarbonato; contribuição do lactato (hipoperfusão).
- Diurese osmótica → perda de água, Na^+, K^+, fosfato, Mg^{2+} → hipovolemia, IRA pré-renal.
- Hipertrigliceridemia (↑ VLDL e ↓ lipase lipoproteica) – pode causar pancreatite. Marcadores inflamatórios (citocinas, PCR) elevados na CAD e no EHH.

Fatores precipitantes

Infecção (mais comum), omissão ou dose inadequada de insulina (inclusive falha de bomba de infusão, que usa só insulina rápida), diagnóstico inicial de DM1 (abertura do quadro), IAM, AVC, pancreatite, trauma, gestação, drogas (cocaína, glicocorticoides, antipsicóticos atípicos), iSGLT2 (CAD euglicêmica, glicemia <250 mg/dL).

Quadro clínico

Instalação rápida (<24 h): poliúria, polidipsia, náuseas, vômitos, dor abdominal (pode simular abdome agudo, mais em crianças e acidose grave), desidratação, taquicardia, hipotensão, respiração de Kussmaul (profunda e rápida – compensação respiratória), hálito cetônico, alteração do sensório até coma (correlaciona-se com a osmolalidade). Febre não é típica — se presente, buscar infecção.

Diagnóstico (ADA)

- Critérios clássicos: glicemia >250 mg/dL + pH arterial ≤7,30 + HCO_3^- ≤18 mEq/L + cetonemia/cetonúria positiva + ânion gap >10–12. O consenso internacional de 2024 simplificou: glicemia ≥200 mg/dL (ou DM prévio, independente da glicemia), β-hidroxibutirato ≥3,0 mmol/L (ou cetonúria ≥2+) e pH <7,3 e/ou HCO_3^- <18 mEq/L.
- Gravidade: leve (pH 7,25–7,30; HCO_3 15–18; alerta), moderada (pH 7,00–7,24; HCO_3 10–15; sonolento), grave (pH <7,00; HCO_3 <10; estupor/coma).
- Ânion gap = $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$. Na^+ corrigido = Na^+ medido + 1,6 × [(glicose − 100)/100] (pseudo-hiponatremia dilucional).
- **K^+**: sérico normal ou alto na admissão (acidose, déficit de insulina e hiperosmolalidade deslocam K^+ para fora), mas o K^+ corporal total está depletado (3–5 mEq/kg).
- Leucocitose (até 15–20 mil) por estresse; amilase e lipase podem elevar sem pancreatite; creatinina pode estar falsamente elevada (interferência do acetoacetato em alguns métodos).
- Exames: glicemia, gasometria (venosa é aceitável para pH/HCO_3), eletrólitos (Na, K, Cl, P, Mg), ureia/creatinina, β-hidroxibutirato, osmolalidade, hemograma, urina, ECG, culturas/RX conforme suspeita, β-hCG em mulheres.

Cetonúria – dosagem laboratorial

- Fitas reagentes usam a reação do nitroprussiato, que detecta acetoacetato (e acetona), mas não o β-hidroxibutirato — o cetoácido predominante na CAD (razão β-OHB:AcAc de 3:1 até 10:1).
- Durante o tratamento, o β-OHB é convertido em acetoacetato → a cetonúria pode paradoxalmente aumentar apesar da melhora → monitorar com β-OHB sérico e ânion gap, não com cetonúria.
- Falso-positivos: fármacos com grupo sulfidrila (captopril, N-acetilcisteína), jejum prolongado, dieta cetogênica; falso-negativos: fita vencida/exposta ao ar.

Tratamento (pilares: volume → potássio → insulina → bicarbonato/fosfato se indicados → precipitante)

Pilar	Conduta
1. Hidratação	SF 0,9% 15–20 mL/kg (1–1,5 L) na 1ª hora; depois 250–500 mL/h conforme estado volêmico e Na^+ corrigido (Na normal/alto → NaCl 0,45%; baixo → manter 0,9%). Crianças: reposição mais cautelosa (risco de edema cerebral). Quando glicemia ~200 mg/dL (CAD) → acrescentar SG 5% e manter insulina até resolver a cetoacidose
2. Potássio	K^+ <3,3 mEq/L: NÃO iniciar insulina — repor KCl 20–30 mEq/h até >3,3. K^+ 3,3–5,2: repor 20–30 mEq em cada litro de soro (alvo 4–5). K^+ >5,2: não repor; dosar a cada 2 h. Garantir diurese
3. Insulina	Regular IV: bolus 0,1 U/kg + 0,1 U/kg/h, ou 0,14 U/kg/h sem bolus. Meta de queda glicêmica 50–75 mg/dL/h (se <10% na 1ª hora, dobrar/ajustar). Glicemia ~200 → reduzir para 0,02–0,05 U/kg/h + SG 5%, mantendo glicemia 150–200 até resolução. CAD leve/moderada não complicada: análogos rápidos SC a cada 1–2 h são alternativa
4. Bicarbonato	Apenas se pH <6,9 (100 mmol de $NaHCO_3$ em 400 mL de água + 20 mEq KCl em 2 h, repetir até pH ≥7,0). Riscos: hipocalemia, acidose paradoxal do SNC, edema cerebral
5. Fosfato	Repor se fosfato <1,0 mg/dL, disfunção cardíaca/respiratória ou anemia hemolítica (risco de hipocalcemia)
6. Precipitante	Antibiótico, tratamento do IAM etc.
Resolução	Glicemia <200 mg/dL + 2 de: HCO_3^- ≥15 (ou ≥18) mEq/L, pH venoso >7,30, ânion gap ≤12
Transição	Paciente alimentando-se: insulina SC (basal + prandial) e manter a infusão IV por 1–2 h após a 1ª dose SC (evita rebote de hiperglicemia/cetose). Dose total ~0,5–0,8 U/kg/dia no recém-diagnosticado

Complicações do tratamento

- Hipoglicemia e hipocalemia (mais comuns).
- Acidose hiperclorêmica (excesso de SF).
- Edema cerebral (sobretudo crianças/adolescentes; queda rápida da osmolalidade): cefaleia, bradicardia, HAS, rebaixamento → manitol 0,5–1 g/kg ou salina hipertônica 3%.
- SDRA, trombose, rabdomiólise.

17. Complicações agudas III: estado hiperglicêmico hiperosmolar (EHH) e diferenciação CAD x EHH

- Típico de idosos com DM2, frequentemente com acesso limitado à água (institucionalizados, demência, AVC); instalação insidiosa (dias a semanas).
- Fisiopatologia: deficiência relativa de insulina + ingestão inadequada de líquidos. A deficiência de insulina ↑ produção hepática de glicose e ↓ utilização muscular → hiperglicemia → diurese osmótica intensa → depleção volêmica grave (déficit de 8–12 L) → ↓ TFG → ↑ ainda maior da glicemia.
- **Ausência de cetose**: não totalmente compreendida; a insulina residual (portal) é suficiente para inibir a lipólise/cetogênese, mas não para controlar a glicemia; níveis menores de contrarreguladores e de AGL que na CAD; possível menor capacidade hepática de cetogênese.
- Clínica: desidratação profunda, hipotensão, taquicardia, alterações neurológicas proeminentes (confusão, letargia, déficits focais, convulsões, coma – principalmente com osmolalidade >320–330 mOsm/kg). Sem Kussmaul.
- Precipitantes: infecções (pneumonia, ITU), AVC, IAM, fármacos (glicocorticoides, diuréticos tiazídicos, antipsicóticos), nutrição enteral/parenteral.
- Tratamento semelhante à CAD, com ênfase na hidratação (déficit maior); insulina IV após início da reposição volêmica e correção de K^+; acrescentar SG 5% quando glicemia ~300 mg/dL; reduzir a osmolalidade gradualmente (≤3–8 mOsm/kg/h) para evitar edema cerebral/mielinólise; profilaxia de

TEV.

- Mortalidade bem maior que a da CAD (5–20%; CAD <1–5%), pela idade e comorbidades.

Parâmetro	CAD	EHH
Perfil típico	DM1, jovens (também DM2 sob estresse)	DM2, idosos
Instalação	Horas (<24 h)	Dias a semanas
Glicemia	>250 mg/dL (geralmente <800)	>600 mg/dL (frequentemente >1.000)
pH arterial	≤7,30	>7,30
HCO_3^-	≤18 mEq/L	>18 mEq/L (consenso 2024: >15)
Cetonas	Positivas (β-OHB ≥3 mmol/L)	Ausentes ou discretas
Osmolalidade efetiva	Variável (geralmente <320)	>320 mOsm/kg
Ânion gap	>10–12	Variável (<12)
Sinais típicos	Kussmaul, hálito cetônico, dor abdominal, vômitos	Desidratação extrema, rebaixamento, déficits focais/convulsões
Déficit de água	~6 L	~9 L ou mais
Glicemia para associar SG 5%	~200 mg/dL	~300 mg/dL
Mortalidade	<1–5%	5–20%

Osmolalidade efetiva = 2 × Na^+ + glicose/18 (normal 275–295 mOsm/kg). Quadros mistos (CAD + hiperosmolaridade) ocorrem em até um terço dos casos.

18. Complicações crônicas: mecanismos fisiopatológicos

Grupo	Complicações
Microvasculares (específicas do DM)	Retinopatia, nefropatia (doença renal do diabetes), neuropatia
Macrovasculares (aterosclerose acelerada – semelhantes às de não diabéticos, porém mais frequentes)	Doença arterial coronariana (eventos e mortalidade 2–4× maiores no DM2), doença arterial periférica, doença cerebrovascular
Não vasculares	Gastroparesia, infecções, alterações cutâneas (necrobiose lipoídica, dermopatia diabética), perda auditiva, catarata, periodontite

- As microvasculares decorrem da hiperglicemia crônica (DCCT no DM1 e UKPDS no DM2 provaram que o controle intensivo reduz sua incidência). Para as macrovasculares, o papel causal da glicemia é menos conclusivo; dislipidemia, HAS, tabagismo e resistência insulínica são decisivos.
- **Memória metabólica / efeito legado**: benefício do controle precoce persiste por anos (DCCT/EDIC, UKPDS); hipótese de alterações epigenéticas induzidas pela hiperglicemia.
- Fatores agravantes: duração do DM, HAS, dislipidemia, tabagismo, genética, gestação, puberdade.

Quatro vias (não mutuamente excludentes) e o mecanismo unificador

Via	Mecanismo	Consequências
1. Produtos finais de glicação avançada (AGEs)	Glicação não enzimática de proteínas intra e extracelulares; AGEs ligam-se ao receptor RAGE	Ligação cruzada do colágeno, aterosclerose acelerada, disfunção glomerular e endotelial, alteração da matriz extracelular, inflamação

Via	Mecanismo	Consequências
2. Via dos polióis (sorbitol)	Excesso de glicose convertido em sorbitol pela aldose-redutase (consome NADPH → ↓ glutationa → estresse oxidativo); acúmulo osmótico de sorbitol	Neuropatia, catarata, retinopatia. Inibidores da aldose-redutase não mostraram benefício em humanos
3. Diacilglicerol (DAG) → proteína-quinase C (PKC)	Hiperglicemia ↑ síntese de DAG → ativação da PKC (isoforma β)	Altera transcrição de fibronectina, colágeno IV, proteínas contráteis e da matriz; ↑ VEGF, TGF-β, PAI-1; ↓ NO
4. Via da hexosamina	↑ fluxo de frutose-6-fosfato → glicosilação O-ligada e proteoglicanos	Altera função de proteínas (ex.: óxido nítrico-sintase endotelial); ↑ expressão de TGF-β e PAI-1

- **Fatores de crescimento**: VEGF-A ↑ na retinopatia proliferativa (↓ após fotocoagulação) → base do tratamento anti-VEGF; TGF-β ↑ na nefropatia → ↑ colágeno da membrana basal e fibronectina mesangial.
- **Mecanismo unificador (Brownlee)**: a hiperglicemia aumenta a produção mitocondrial de espécies reativas de oxigênio (superóxido), que ativam as quatro vias. Ainda não se sabe se todas operam em todos os órgãos ou se algumas predominam em determinados tecidos.

19. Retinopatia diabética e alterações oculares do DM

Principal causa de cegueira em adultos em idade produtiva. Fisiopatologia: espessamento da membrana basal, perda de pericitos (sinal precoce), formação de microaneurismas, quebra da barreira hematorretiniana (extravasamento → edema e exsudatos), oclusão capilar → isquemia retiniana → ↑ VEGF → neovascularização.

Estágio	Achados no fundo de olho
Retinopatia não proliferativa (RDNP) leve	Microaneurismas (1° sinal oftalmoscópico) isolados
RDNP moderada	Microaneurismas + hemorragias intrarretinianas em ponto/mancha, exsudatos duros (lipoproteínas – amarelados, bordas nítidas), manchas algodonosas (infartos da camada de fibras nervosas)
RDNP grave (regra 4-2-1)	Hemorragias intrarretinianas nos 4 quadrantes ou veias em rosário em ≥2 quadrantes ou IRMA (anormalidades microvasculares intrarretinianas) em ≥1 quadrante → alto risco de progressão
Retinopatia proliferativa (RDP)	Neovasos no disco óptico ou retina, hemorragia vítrea, proliferação fibrovascular, descolamento de retina tracional, glaucoma neovascular (rubeosis iridis)
Edema macular diabético (pode ocorrer em qualquer estágio)	Espessamento retiniano/exsudatos na mácula; principal causa de perda visual no DM2; diagnóstico e seguimento por OCT

- Rastreamento (fundoscopia sob midríase ou retinografia): DM1 – 5 anos após o diagnóstico (a partir da puberdade); DM2 – ao diagnóstico; depois anual (a cada 1–2 anos se sem retinopatia e bom controle). Gestantes com DM prévio: no 1° trimestre e acompanhamento.
- Tratamento: controle glicêmico, pressórico e lipídico (fenofibrato reduz progressão); anti-VEGF intravítreo (ranibizumabe, aflibercepte, bevacizumabe, faricimabe) – 1ª linha no edema macular central e alternativa na RDP; panfotocoagulação a laser na RDP de alto risco; vitrectomia (hemorragia vítrea persistente, descolamento tracional); corticoide intravítreo (dexametasona) em casos selecionados.
- Atenção: melhora glicêmica muito rápida (ex.: início de insulina, semaglutida, gestação) pode causar piora transitória da retinopatia.

Outras alterações oculares do DM

- Catarata precoce (subcapsular posterior e cortical; via sorbitol) e "catarata em flocos de neve" no DM1 mal controlado.
- Visão turva transitória/miopização por variação osmótica do cristalino com a glicemia.
- Glaucoma de ângulo aberto (↑ prevalência) e neovascular (secundário à RDP).
- Paralisias de nervos oculomotores (mononeuropatia isquêmica): III par com pupila poupada (fibras pupilares periféricas preservadas – diferente de aneurisma, que dilata a pupila), IV e VI pares.
- Neuropatia óptica isquêmica, papilopatia diabética, oclusões vasculares retinianas, ceratopatia (↓ sensibilidade corneana).

20. Doença renal do diabetes (DRD): albuminúria e ultrassom renal

Principal causa de doença renal crônica terminal/diálise no mundo e no Brasil. Ocorre em ~20–40% dos diabéticos.

Fisiopatologia e histologia

- Hiperglicemia → AGEs, PKC, TGF-β, ativação do SRAA; hiperfiltração glomerular precoce (vasodilatação da arteríola aferente; ↑ reabsorção proximal de glicose/Na via SGLT2 → ↓ feedback tubuloglomerular) → hipertensão intraglomerular.
- Histologia: espessamento da membrana basal glomerular (lesão mais precoce), expansão mesangial difusa, glomeruloesclerose nodular intercapilar (nódulos de Kimmelstiel-Wilson – PAS^+, mais característica), arteriolosclerose hialina de arteríolas aferente E eferente (eferente é típica do DM), lesões exsudativas ("fibrin caps", "capsular drops"), fibrose intersticial.

Categoria de albuminúria (KDIGO)	Relação albumina/creatinina (RAC) – amostra isolada	Albuminúria 24 h
A1 – normal a levemente aumentada	<30 mg/g	<30 mg/24 h
A2 – moderadamente aumentada (antiga "microalbuminúria")	30–300 mg/g	30–300 mg/24 h
A3 – gravemente aumentada (antiga "macroalbuminúria")	>300 mg/g	>300 mg/24 h

- **Dosagem laboratorial da (micro)albuminúria**: a fita reagente convencional só detecta proteína a partir de ~300 mg/L → para A2 usar métodos imunológicos (imunoturbidimetria/nefelometria). Preferir RAC em amostra isolada (1ª urina da manhã); confirmar com 2 de 3 amostras alteradas em 3–6 meses.
- Causas de elevação transitória (falso-positivo): exercício nas 24 h anteriores, infecção/ITU, febre, IC descompensada, hiperglicemia acentuada, HAS não controlada, menstruação.
- Rastreamento (RAC + TFG estimada pelo CKD-EPI): DM1 após 5 anos de doença; DM2 ao diagnóstico; depois anual.
- Pode ocorrer DRD não albuminúrica (TFG ↓ com RAC normal), cada vez mais frequente. Pensar em outra nefropatia se: ausência de retinopatia (no DM1), hematúria/cilindros hemáticos, queda rápida da TFG, proteinúria abrupta/síndrome nefrótica em <5 anos de DM1 → biópsia.
- Tratamento: controle glicêmico e PA <130/80; IECA ou BRA (não associar) se albuminúria e/ou HAS – titular até dose máxima tolerada (aceitável ↑ creatinina até 30%); iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina) se TFG ≥20 – reduzem progressão e mortalidade; finerenona (antagonista não esteroidal do receptor mineralocorticoide) se albuminúria persistente; aGLP-1 (semaglutida); estatina; proteína ~0,8 g/kg/dia; evitar nefrotóxicos e contraste.

Ultrassom renal na nefropatia crônica (diabética)

- Na DRD os rins tendem a manter tamanho normal ou aumentado (hipertrofia e hiperfiltração; expansão mesangial) mesmo em fases avançadas — diferente da maioria das DRC, que cursa com rins reduzidos (<9 cm). Outras exceções que mantêm rins de tamanho normal/aumentado: amiloidose, doença renal policística, HIV, mieloma.
- Achados de nefropatia crônica: aumento da ecogenicidade cortical (córtex igual ou mais ecogênico que fígado/baço), perda/redução da diferenciação corticomedular, afilamento do córtex/parênquima (espessura parenquimatosa <1 cm), contornos irregulares, cistos simples adquiridos.
- Comprimento renal normal adulto: ~10–12 cm (assimetria >1,5 cm sugere estenose de artéria renal unilateral).
- Doppler: índice de resistividade elevado (>0,70) associa-se a pior prognóstico renal.
- USG também exclui obstrução (hidronefrose), litíase e necrose de papila (complicação do DM com pielonefrite).

21. Neuropatia diabética

Complicação crônica mais prevalente do DM (~50% ao longo da vida). Mecanismos: via dos polióis, AGEs, estresse oxidativo, lesão microvascular dos vasa nervorum (isquemia), ↓ fatores neurotróficos. Lesão axonal, comprimento-dependente (fibras mais longas primeiro), com desmielinização segmentar.

Forma	Características
Polineuropatia simétrica distal sensitivo-motora (mais comum, ~75%)	Distribuição em "bota e luva", ascendente; fibras finas: dor em queimação, choque, alodinia, piora noturna, perda da sensibilidade térmica/dolorosa; fibras grossas: ↓ vibração (palestesia), propriocepção, reflexo aquileu, ataxia sensitiva. Perda da sensibilidade protetora → úlceras. Motora: atrofia da musculatura intrínseca do pé (dedos em garra)
Neuropatia autonômica	Cardiovascular (taquicardia de repouso fixa, ↓ variabilidade da FC, hipotensão ortostática, isquemia silenciosa, morte súbita); GI (gastroparesia – saciedade precoce, vômitos, glicemia errática; diarreia noturna, constipação); geniturinária (bexiga neurogênica, disfunção erétil, ejaculação retrógrada); sudomotora (anidrose distal, pele seca/fissuras no pé, sudorese gustatória); hipoglicemia assintomática; pupila (↓ resposta à luz)
Mononeuropatias	Nervos cranianos (III par com pupila poupada, VI, VII), mononeuropatias de compressão (túnel do carpo – mediano; ulnar; fibular), mononeurite múltipla
Radiculoplexoneuropatia lombossacra (amiotrofia diabética)	Dor intensa unilateral na coxa seguida de fraqueza/atrofia proximal do quadríceps e perda de peso; geralmente DM2, idosos; recuperação lenta
Radiculopatia toracoabdominal	Dor em faixa no tronco/abdome

- **Rastreamento**: DM2 ao diagnóstico, DM1 após 5 anos; anual. Testes: monofilamento de 10 g (Semmes-Weinstein – sensibilidade protetora), diapasão de 128 Hz (vibração no hálux), reflexo aquileu, sensibilidade dolorosa (pino) e térmica. Eletroneuromiografia apenas se apresentação atípica. Testes autonômicos: FC e PA ortostáticas, variabilidade da FC com respiração/Valsalva.
- Excluir outras causas: deficiência de B12 (especialmente em uso de metformina), hipotireoidismo, álcool, DRC, hepatites/HIV, sífilis, paraproteinemias, quimioterápicos.
- Tratamento da dor neuropática (1ª linha): pregabalina, gabapentina, duloxetina (IRSN), amitriptilina (ADT – cautela em idosos/cardiopatas); capsaicina tópica a 8%; evitar opioides. Controle glicêmico estabiliza a progressão (efeito maior no DM1).
- Gastroparesia: refeições pequenas e frequentes, pobres em gordura/fibra; metoclopramida (curto prazo – risco de discinesia tardia), domperidona, eritromicina. Hipotensão ortostática: medidas posturais, meias, fludrocortisona, midodrina. Disfunção erétil: inibidores da PDE-5.

22. Pé diabético, abordagem interdisciplinar e ações preventivas

Pé diabético = infecção, ulceração e/ou destruição de tecidos profundos associadas a neuropatia e/ou doença arterial periférica nos membros inferiores do diabético. Principal causa de amputação não traumática de MMII; ~85% das amputações são precedidas por úlcera.

Fisiopatologia (tríade)

- Neuropatia (fator mais importante): sensitiva (perda da sensibilidade protetora → trauma não percebido – calçados, objetos, queimaduras); motora (atrofia de intrínsecos → dedos em garra/martelo, proeminência das cabeças dos metatarsos → ↑ pressão plantar → calosidade → hemorragia subcalosa → úlcera); autonômica (pele seca, fissuras, shunts arteriovenosos).
- Doença arterial periférica (aterosclerose infrapoplítea, difusa e bilateral; calcificação da média de Mönckeberg) → isquemia e má cicatrização.
- **Infecção**: favorecida por disfunção imune (quimiotaxia/fagocitose ↓ pela hiperglicemia); pode evoluir para celulite, abscesso, osteomielite, fasceíte necrosante.
- **Neuroartropatia de Charcot**: fraturas e luxações em pé neuropático (pé quente, edemaciado, eritematoso, pulsos presentes – diferencial com celulite/osteomielite) → deformidade em "mata-borrão" (rocker-bottom). Tratamento agudo: imobilização/descarga total (bota gessada de contato total).

Característica	Úlcera neuropática	Úlcera isquêmica (neuroisquêmica)
Localização	Plantar, áreas de pressão (cabeças dos metatarsos, hálux)	Bordas laterais do pé, pontas dos dedos, calcanhar
Dor	Indolor	Dolorosa (pode ser atenuada pela neuropatia)
Aspecto	Bordas calosas, leito vermelho/granuloso	Bordas regulares, leito pálido/necrótico, sem calo
Pé	Quente, pulsos presentes, pele seca	Frio, pulsos ausentes/diminuídos, pele fina, rarefação de pelos, palidez à elevação
ITB	Normal (ou falsamente elevado >1,3 por calcificação)	<0,9 (isquemia crítica <0,4; usar índice hálux-braquial se artérias incompressíveis)

Avaliação e classificação

- Inspeção (pele, unhas, deformidades, calçados), palpação de pulsos (pedioso e tibial posterior), monofilamento/diapasão, ITB.
- **Classificação de Wagner**: 0 – pé de risco sem úlcera; 1 – úlcera superficial; 2 – úlcera profunda (tendão, cápsula), sem abscesso/osteomielite; 3 – úlcera profunda com abscesso, osteomielite ou artrite séptica; 4 – gangrena localizada (antepé/dedos); 5 – gangrena de todo o pé. Outras: Universidade do Texas (profundidade × infecção × isquemia), IWGDF/IDSA (gravidade da infecção: leve, moderada, grave), WIfI (ferida, isquemia, infecção).
- Infecção é diagnóstico clínico (≥2 sinais: edema/endurecimento, eritema >0,5 cm, calor, dor/sensibilidade, secreção purulenta). Cultura de tecido profundo (curetagem/biópsia), não de swab superficial.
- **Osteomielite**: teste probe-to-bone positivo (tocar osso com sonda estéril), úlcera >2 cm² ou exposição óssea, VHS ↑; RX (alterações tardias, 2–3 semanas) → RM (exame de imagem mais acurado); biópsia óssea (padrão-ouro).

Tratamento

- Descarga (off-loading) – essencial na úlcera neuropática: gesso de contato total, botas removíveis, sandálias de descarga.
- Desbridamento do tecido necrótico/calo; curativos que mantenham meio úmido.
- Antibioticoterapia apenas se infecção: leve (geralmente gram-positivos – *S. aureus*, estreptococos) → cefalexina, amoxicilina-clavulanato, clindamicina, VO, 1–2 semanas; moderada/grave (polimicrobiana: gram-negativos e anaeróbios; considerar MRSA e *Pseudomonas*) → amplo espectro IV (ex.: piperacilina-tazobactam ± vancomicina), drenagem cirúrgica de abscessos; osteomielite ~6 semanas (menos se ressecção completa).
- Revascularização (angioplastia ou bypass) na isquemia significativa.
- Controle glicêmico, cessação do tabagismo, estatina/antiagregante.
- Amputação (preferir o nível mais distal viável) em gangrena/infecção não controlada.

Caso Camilo (S13P2)

DM há >10 anos, mau controle, DRD, ↓ sensibilidade tátil e palestesia (polineuropatia) + ferida purulenta no pé direito (úlcera infectada – no mínimo Wagner 1–2 com infecção; investigar profundidade/osteomielite) + sem fundoscopia há 3 anos. Conduta: avaliar pulsos/ITB, probe-to-bone, RX; desbridamento, descarga, antibiótico; otimizar controle glicêmico (fármacos com proteção renal – iSGLT2, aGLP-1), IECA/BRA, estatina; encaminhar à oftalmologia; abordar fatores psicossociais (divórcio, desmotivação – rastrear depressão).

Abordagem interdisciplinar e ações preventivas

- **Equipe**: médico de família/clínico, endocrinologista, cirurgião vascular (revascularização), ortopedista (deformidades, Charcot, cirurgias), infectologista, dermatologista, enfermagem (curativos, educação), podólogo, fisioterapeuta, nutricionista, educador físico, psicólogo, assistente social e serviço de órteses/calçados. Centros de pé diabético multidisciplinares reduzem amputações em até 50–85%.
- **Prevenção do pé diabético**: exame completo dos pés anual em todos (com maior frequência – a cada 1–6 meses – conforme categoria de risco IWGDF); inspeção diária pelo paciente/cuidador (espelho), higiene e secagem entre os dedos, hidratação (não entre os dedos), cortar unhas retas, não andar descalço, calçados adequados e palmilhas, inspecionar o interior do calçado, não usar bolsas de água quente ou escalda-pés, tratar calos com profissional, procurar atendimento ao primeiro sinal de lesão.
- **Prevenção da retinopatia**: fundoscopia/retinografia anual, controle de glicemia, PA e lípides, cessação do tabagismo.
- **Prevenção da nefropatia**: RAC + TFG anuais, PA <130/80, IECA/BRA quando indicados, iSGLT2, evitar nefrotóxicos (AINEs).
- **Autocuidado e cuidadores**: educação estruturada em diabetes, adesão, automonitorização, alimentação, atividade física; envolver familiares/cuidadores em idosos e pacientes com déficit visual ou cognitivo; apoio psicossocial (depressão e "sofrimento do diabetes" reduzem adesão).

RESUMOS – BLOCO 2: HIPÓFISE

23. Morfofisiologia da hipófise e eixos hipotálamo-hipofisários

A hipófise (~0,6 g; 13 × 9 × 6 mm) localiza-se na sela turca do esfenoide, coberta pelo diafragma selar, tendo acima o quiasma óptico e lateralmente os seios cavernosos (com a carótida interna e os nervos III, IV, V1, V2 e VI). Irrigação pelas artérias hipofisárias superiores e inferiores; a adeno-hipófise recebe sangue principalmente pelo sistema porta hipotálamo-hipofisário (por isso é vulnerável a necrose isquêmica – Sheehan).

Lobo	Origem	Células/hormônios	Controle hipotalâmico
Adeno-hipófise (anterior, ~80%)	Bolsa de Rathke (ectoderma oral)	Somatotrofos – GH (~50%); lactotrofos – PRL (10–25%); corticotrofos – ACTH (derivado da POMC, ~15–20%); gonadotrofos – LH/FSH (~10–15%); tireotrofos – TSH (~5%)	GHRH (+) e somatostatina (–) → GH; dopamina (–, inibição tônica predominante) → PRL; CRH (+) e ADH → ACTH; GnRH pulsátil → LH/FSH; TRH (+) → TSH (e PRL)
Neuro-hipófise (posterior)	Neuroectoderma (diencéfalo)	Armazena e libera ADH (vasopressina) e ocitocina, sintetizados nos núcleos supraóptico e paraventricular	Liberação neurossecretória; ADH responde à osmolalidade (osmorreceptores) e volemia

- Fatores de transcrição de linhagem: PIT-1 (somatotrofos, lactotrofos, tireotrofos), TPIT (corticotrofos), SF-1 (gonadotrofos) – base da classificação atual dos adenomas.
- Alças de feedback negativo (hormônio periférico inibe hipotálamo e hipófise): cortisol → CRH/ACTH; T4/T3 → TRH/TSH; esteroides sexuais/inibina → GnRH/LH/FSH; IGF-1 → GHRH/GH.
- GH: secreção pulsátil (maior no sono profundo), estimulado por GHRH, grelina, hipoglicemia, exercício, aminoácidos; inibido por somatostatina, IGF-1, hiperglicemia, glicocorticoides em excesso. Age diretamente (lipólise, antagonismo à insulina – hiperglicemiante) e via IGF-1 hepático (crescimento linear, síntese proteica).
- PRL: lactação; inibe o GnRH (hiperprolactinemia → hipogonadismo). Estrogênio, TRH e drogas antidopaminérgicas ↑ PRL.

24. Hipopituitarismo

Deficiência de um ou mais hormônios hipofisários (pan-hipopituitarismo quando todos). Incidência ~4/100.000/ano; prevalência ~45/100.000. Pode ser hipofisário (primário) ou hipotalâmico (secundário à falta dos hormônios liberadores).

Grupo	Causas
Tumoral (mais comum no adulto)	Macroadenomas hipofisários (compressão do tecido normal e da haste), craniofaringioma (principal na infância), meningiomas, gliomas, cisto de Rathke, metástases, germinomas
Iatrogênica	Cirurgia hipofisária, radioterapia de cabeça/pescoço (deficiências progressivas por anos)
Vascular	Síndrome de Sheehan (necrose pós-parto por hemorragia/hipotensão – agalactia é o 1° sinal), apoplexia hipofisária (hemorragia/infarto de adenoma – cefaleia súbita intensa, alteração visual, oftalmoplegia, insuficiência adrenal aguda), aneurismas
Traumática	TCE, HSA
Inflamatória/infiltrativa	Hipofisite linfocítica (periparto) e por inibidores de checkpoint (ipilimumabe); sarcoidose, histiocitose de Langerhans (DI), hemocromatose, tuberculose, granulomatose com poliangeíte
Genética/congênita	Mutações PROP1 (mais comum de deficiência combinada), PIT1 (POU1F1), HESX1 (displasia septo-óptica), deficiências isoladas (GH, Kallmann – GnRH)
Funcional	Desnutrição, anorexia nervosa, exercício extenuante, doença crítica, glicocorticoides exógenos (ACTH), opioides

- Sequência típica de perda com lesão compressiva progressiva: GH → LH/FSH → TSH → ACTH (prolactina geralmente elevada por compressão da haste/perda da inibição dopaminérgica, exceto em Sheehan e apoplexia).

- **Clínica por eixo**: GH – crianças: baixa estatura e ↓ velocidade de crescimento, hipoglicemia; adultos: ↑ gordura visceral, ↓ massa magra, fadiga, dislipidemia, osteopenia, ↓ qualidade de vida. Gonadotrofinas – amenorreia, infertilidade, ↓ libido, disfunção erétil, atraso puberal, ↓ pelos, osteoporose. TSH – hipotireoidismo central. ACTH – insuficiência adrenal secundária: fadiga, hipotensão, hipoglicemia, hiponatremia; sem hiperpigmentação e sem hipercalemia (aldosterona preservada pelo SRAA). ADH – diabetes insípido central (poliúria hipotônica) – raro em adenomas; sugere craniofaringioma, infiltração ou cirurgia. Efeito de massa: cefaleia, hemianopsia bitemporal.
- **Diagnóstico**: dosar pares hormônio hipofisário + hormônio periférico (TSH normal/baixo com T4L baixo = central; LH/FSH baixos/normais com testosterona ou estradiol baixos; cortisol 8 h <3 µg/dL confirma insuficiência e >15–18 µg/dL praticamente exclui; valores intermediários → testes de estímulo: tolerância à insulina (padrão-ouro para ACTH e GH), ACTH sintético 250 µg (cortrosina), glucagon, macimorelina/GHRH-arginina para GH); IGF-1; PRL; sódio, osmolalidades. RM da sela turca com gadolínio. Campimetria visual.
- **Tratamento (reposição)**: glicocorticoide primeiro (hidrocortisona 15–20 mg/dia fracionada) e só depois levotiroxina (iniciar LT4 antes pode precipitar crise adrenal); levotiroxina ajustada pelo T4 livre (o TSH não serve); esteroides sexuais (testosterona; estrogênio + progestagênio se útero) ou gonadotrofinas/GnRH para fertilidade; GH recombinante (crianças e adultos selecionados); desmopressina no DI. Educação sobre dose de estresse.

25. Deficiência de GH e baixa estatura

- **Baixa estatura**: altura < percentil 3 (ou < −2 DP) para idade e sexo, ou abaixo do canal familiar; igualmente importante é a velocidade de crescimento (VC) baixa (cruzamento de percentis). Estatura-alvo (canal familiar): meninos = (altura pai + altura mãe + 13)/2; meninas = (pai + mãe − 13)/2 (±8,5 cm). Avaliar proporções corporais (envergadura, relação segmento superior/inferior).
- Variantes da normalidade (mais comuns): baixa estatura familiar (VC normal, idade óssea = cronológica, altura final no alvo familiar) e atraso constitucional do crescimento e da puberdade (VC normal, idade óssea atrasada, puberdade tardia, história familiar, altura final normal).
- **Causas patológicas**: endócrinas (deficiência de GH, hipotireoidismo, Cushing, pseudo-hipoparatireoidismo, raquitismo), genéticas/síndromes (síndrome de Turner – cariótipo em toda menina com baixa estatura inexplicada; Noonan, Prader-Willi, SHOX, Silver-Russell), displasias esqueléticas (desproporcionadas – acondroplasia), PIG sem catch-up, doenças crônicas (celíaca, DII, DRC, cardiopatias, asma grave), desnutrição, privação psicossocial, glicocorticoides.
- **Idade óssea**: radiografia de mão e punho esquerdos (atlas de Greulich-Pyle ou método de Tanner-Whitehouse). Atrasada: deficiência de GH, hipotireoidismo, atraso constitucional, desnutrição/doenças crônicas, Cushing. Avançada: puberdade precoce, HAC, obesidade, hipertireoidismo.
- **Deficiência de GH (DGH)**: congênita (PROP1, POU1F1, GH1, displasia septo-óptica; neonato com hipoglicemia, icterícia prolongada, micropênis) ou adquirida (craniofaringioma, radioterapia, TCE). Fenótipo: baixa estatura proporcional com VC baixa, adiposidade troncular, fácies de "boneca" (face infantil, fronte proeminente, ponte nasal deprimida), voz aguda, mãos e pés pequenos, idade óssea atrasada.
- **Investigação**: triagem com IGF-1 e IGFBP-3 (baixos; atenção: também baixos em desnutrição, hipotireoidismo, doença hepática); confirmação com 2 testes de estímulo de GH (clonidina, insulina, glucagon, arginina, levodopa) com pico abaixo do ponto de corte (geralmente <5–7 ng/mL com ensaios atuais) – em pré-púberes próximos à puberdade, fazer priming com esteroides sexuais; 1 teste basta se lesão de SNC/deficiências múltiplas; RM de sela; avaliar demais eixos (TSH/T4L, cortisol). Exames gerais de triagem: hemograma, função renal/hepática, eletrólitos, gasometria, EAS, antitransglutaminase, TSH/T4L, cariótipo (meninas).

- **Tratamento**: GH recombinante (somatropina) SC diário ao deitar (~0,025–0,035 mg/kg/dia na DGH), ajustado por crescimento e IGF-1, até a VC <2 cm/ano/fechamento epifisário; formulações semanais disponíveis. Outras indicações aprovadas: Turner, PIG sem catch-up, Prader-Willi, DRC, SHOX, Noonan, baixa estatura idiopática (em alguns países). Efeitos adversos: hipertensão intracraniana idiopática, epifisiólise da cabeça do fêmur, piora de escoliose, edema, artralgia, intolerância à glicose. Contraindicação: neoplasia ativa, retinopatia proliferativa, Prader-Willi com obesidade grave/apneia não tratada.

Caso Elias (S14P1)

Menino de 5 anos, o menor da turma. Investigar: curva de crescimento e VC, estatura-alvo, proporções, história perinatal (PIG, hipoglicemia, micropênis), doenças crônicas; idade óssea; IGF-1/IGFBP-3, TSH/T4L, cortisol (outros eixos – "alterações em outras glândulas"); se IGF-1 baixo e VC baixa → testes de estímulo do GH e RM de sela. Se DGH confirmada → somatropina.

26. Hiperpituitarismo: adenomas hipofisários

Adenomas hipofisários (atualmente chamados tumores neuroendócrinos hipofisários – PitNETs, OMS 2022) correspondem a ~10–15% dos tumores intracranianos; prevalência clínica ~1:1.000; achados incidentais em ~10% das RM. Microadenoma <1 cm; macroadenoma ≥1 cm (gigante ≥4 cm). Quase sempre benignos; carcinoma hipofisário (metástase) é raro. Associações: NEM1 (MEN1 – hipófise, paratireoides, pâncreas), AIP (adenomas familiares, gigantismo), complexo de Carney, McCune-Albright.

- **Manifestações**: (1) hipersecreção hormonal; (2) efeito de massa – cefaleia, hemianopsia bitemporal (compressão do quiasma), oftalmoplegia (seio cavernoso – III, IV, VI), rinoliquorreia, hidrocefalia; (3) hipopituitarismo; (4) apoplexia.

Tipo	% aprox.	Clínica	Diagnóstico	Tratamento
Prolactinoma (lactotrofo)	~40% (mais comum funcionante)	Mulheres: galactorreia, amenorreia/oligomenorreia, infertilidade (geralmente micro). Homens: ↓ libido, disfunção erétil, ginecomastia; diagnóstico tardio → macroadenomas com efeito de massa. Osteoporose	PRL ↑ (>200–250 ng/mL quase sempre macroprolactinoma; níveis proporcionais ao tamanho). Excluir gestação, hipotireoidismo primário, fármacos (antipsicóticos, metoclopramida, domperidona, ADT, verapamil, opioides), DRC, cirrose, estresse, macroprolactinemia (PEG), efeito gancho (diluir a amostra se macroadenoma com PRL pouco elevada). Hiperprolactinemia por desconexão da haste (adenoma não funcionante) costuma ser discreta (<100 ng/mL)	Agonistas dopaminérgicos – cabergolina (1ª escolha) ou bromocriptina, mesmo em macroadenomas com alteração visual; cirurgia se intolerância/resistência, apoplexia

Tipo	% aprox.	Clínica	Diagnóstico	Tratamento
Somatotrofo (GH) – acromegalia/gigantismo	~10–15%	Antes do fechamento epifisário: gigantismo. Adulto: acromegalia – crescimento de mãos/pés (anéis/sapatos), prognatismo, diastema, macroglossia, bossa frontal, nariz e lábios grossos, pele espessa e oleosa, hiperidrose, acrocórdons, túnel do carpo, artropatia, apneia do sono, DM/intolerância à glicose, HAS, cardiomiopatia, bócio, pólipos e câncer colorretal; ↑ mortalidade cardiovascular	IGF-1 elevado (triagem); confirmação: ausência de supressão do GH <1 ng/mL (<0,4 com ensaios ultrassensíveis) no TOTG 75 g; RM. Rastrear colonoscopia, ecocardiograma	Cirurgia transesfenoidal (1ª linha); análogos da somatostatina (octreotida, lanreotida, pasireotida), pegvisomanto (antagonista do receptor de GH), cabergolina; radioterapia
Corticotrofo (ACTH) – doença de Cushing	~10–15%	Síndrome de Cushing (ver item 40); geralmente microadenoma	Cortisol ↑ com ACTH normal/↑; supressão com dexametasona alta dose; cateterismo de seios petrosos	Cirurgia transesfenoidal; fármacos; radioterapia; adrenalectomia bilateral (risco de síndrome de Nelson)
Tireotrofo (TSHoma)	<1%	Hipertireoidismo central com bócio	TSH normal/alto inapropriado com T4L e T3 altos; ↑ subunidade α	Cirurgia; análogos da somatostatina
Gonadotrofo / clinicamente não funcionantes	~30–35%	Geralmente sem síndrome clínica (secreção ineficaz) → diagnosticados como macroadenomas com efeito de massa e hipopituitarismo	RM; PRL discretamente ↑ (haste); imuno-histoquímica (SF-1, LH/FSH)	Cirurgia se compressão; observação se pequenos e assintomáticos

27. RM da hipófise, histologia normal, adenoma e imuno-histoquímica

Ressonância magnética da sela turca

- Exame de escolha para avaliação hipofisária: cortes finos (2–3 mm) coronais e sagitais T1 pré e pós-gadolínio, T2 e sequência dinâmica (aquisições rápidas após contraste).
- Hipófise normal: altura até ~8 mm no adulto (até 10–12 mm em adolescentes/gestantes; aumentada fisiologicamente na puberdade e gravidez); haste centrada; neuro-hipófise com hipersinal espontâneo em T1 ("brilho" da neuro-hipófise – grânulos de ADH) – sua ausência sugere diabetes insípido central; ectopia da neuro-hipófise em DGH congênita.
- **Microadenoma**: lesão hipocaptante (hipointensa) em relação à glândula normal na fase dinâmica precoce (a hipófise normal capta rápido); sinais indiretos: abaulamento do contorno superior, desvio da haste, erosão do assoalho selar.
- **Macroadenoma**: massa selar e suprasselar isointensa, com realce, aspecto em "boneco de neve"/"figura em 8" pela cintura no diafragma selar; avaliar compressão do quiasma e invasão dos seios cavernosos (classificação de Knosp – envolvimento da carótida); hemorragia em apoplexia (hipersinal T1).
- Diferenciais: craniofaringioma (crianças, suprasselar, cístico + sólido + calcificações – "óleo de motor" no conteúdo cístico), meningioma (cauda dural), cisto da bolsa de Rathke (sem realce, intrasselar), hiperplasia hipofisária (hipotireoidismo primário, gestação), hipofisite (espessamento da haste),

aneurisma (flow void).

Histologia normal da hipófise

- **Adeno-hipófise**: células epiteliais em cordões e ácinos separados por capilares sinusoides, sustentados por uma rede de reticulina preservada; mistura heterogênea de acidófilos (GH, PRL), basófilos (ACTH, TSH, LH/FSH – glicoproteicos PAS^+) e cromófobos. Pars intermédia rudimentar com cistos coloides.
- **Neuro-hipófise**: axônios amielínicos dos núcleos supraóptico e paraventricular, pituícitos (glia) e corpos de Herring (dilatações axonais com neurossecreção acumulada).

Adenoma hipofisário (PitNET) e imuno-histoquímica

- Proliferação monomórfica de um único tipo celular, em lâminas difusas/padrão papilar, com perda do padrão acinar e da rede de reticulina (coloração de reticulina é a chave para diferenciar adenoma de hipófise normal/hiperplasia); atipia nuclear geralmente discreta. Lactotrofos podem calcificar (corpos psamomatosos); somatotrofos esparsamente granulados mostram corpos fibrosos (citoqueratina CAM5.2 em padrão "dot-like").
- Imuno-histoquímica (base da classificação OMS 2022 por linhagem): hormônios (GH, PRL, ACTH, TSH, LH, FSH, subunidade α) + fatores de transcrição – PIT-1 (somatotrofo, lactotrofo, tireotrofo e mamossomatotrofo), TPIT (corticotrofo), SF-1 (gonadotrofo); "null cell" = nenhum marcador. Marcadores neuroendócrinos (sinaptofisina, cromogranina) positivos.
- Ki-67 (>3% sugere maior proliferação), p53, mitoses e invasão definem tumores de comportamento mais agressivo; subtipos de alto risco: somatotrofo esparsamente granulado, corticotrofo de Crooke e silencioso, lactotrofo em homens, PIT-1 imaturo.

28. Interpretação da dosagem laboratorial dos hormônios hipofisários

Eixo	Hormônios a dosar	Interpretação
Tireotrófico	TSH + T4 livre	TSH ↑ + T4L ↓ = hipotireoidismo primário. TSH baixo/normal + T4L baixo = central. TSH normal/↑ + T4L ↑ = TSHoma ou resistência a HT
Corticotrófico	Cortisol 8 h + ACTH (EDTA, gelo)	Cortisol ↓ + ACTH ↑ = Addison (primária); cortisol ↓ + ACTH ↓/normal = secundária. Cortisol ↑ + ACTH ↑ = Cushing ACTH-dependente; cortisol ↑ + ACTH suprimido = adrenal
Gonadotrófico	LH, FSH + testosterona (homem, 8 h) ou estradiol (mulher, fase folicular)	Esteroide ↓ + LH/FSH ↑ = hipogonadismo primário (hipergonadotrófico); esteroide ↓ + LH/FSH ↓/normais = secundário (hipogonadotrófico). Na pós-menopausa, FSH/LH devem estar altos – valores normais/baixos sugerem hipopituitarismo
Somatotrófico	IGF-1 (± GH em testes dinâmicos)	IGF-1 ↑ → acromegalia (confirmar com TOTG). IGF-1 ↓ → DGH (confirmar com teste de estímulo). GH basal isolado não é útil (pulsátil)
Lactotrófico	Prolactina	Ver prolactinoma; colher em repouso; pesquisar macroprolactina se assintomática
Neuro-hipófise	Na^+, osmolalidade plasmática e urinária; teste de restrição hídrica + desmopressina; copeptina	DI central: urina diluída que concentra com desmopressina; DI nefrogênico: não concentra

Princípios

- Hormônios hipofisários devem ser sempre interpretados em par com o hormônio-alvo.
- Testes supressivos para hipersecreção (dexametasona no Cushing; glicose na acromegalia) e estimulatórios para deficiência (insulina, cortrosina, glucagon, GnRH).
- Considerar ritmo circadiano (cortisol), pulsatilidade (GH, LH), fase do ciclo, fármacos (estrogênio ↑ CBG e TBG; biotina interfere em imunoensaios).

RESUMOS – BLOCO 3: GÔNADAS, PUBERDADE E DESENVOLVIMENTO SEXUAL

29. Fases do desenvolvimento e maturação sexual (adrenarca, gonadarca, Tanner)

Do ponto de vista endócrino, a puberdade envolve dois processos independentes: adrenarca (↑ androgênios suprarrenais) e gonadarca (reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gônada – HHG).

- **Eixo HHG ao longo da vida**: ativo na vida fetal e na minipuberdade (primeiros 3–6 meses de vida – picos de LH/FSH e esteroides sexuais); quiescente na infância (freio central: GABA, MKRN3, opioides); reativação na puberdade com retorno da secreção pulsátil de GnRH, inicialmente noturna.
- Gatilhos da gonadarca: neurônios KNDy do núcleo arqueado – kisspeptina (KISS1 → receptor KISS1R/GPR54, principal estimulador do GnRH), neurocinina B (+) e dinorfina (–); remoção do freio do MKRN3; sinal metabólico permissivo da leptina (adiposidade – explica menarca mais precoce na obesidade e tardia na desnutrição/atletas).
- **Adrenarca**: ↑ DHEA e DHEA-S pela zona reticular a partir de ~6–8 anos (detectável entre 7–9 anos), independente de ACTH e gonadotrofinas; responsável por pubarca (pelos pubianos/axilares), odor axilar apocrino, oleosidade da pele e acne.
- **Gonadarca**: LH/FSH → ovários (estradiol – telarca, crescimento uterino, menarca) e testículos (testosterona pelas células de Leydig sob LH; espermatogênese pelas células de Sertoli sob FSH + testosterona intratesticular; inibina B).

	Meninas	Meninos
1° sinal puberal	Telarca (broto mamário – M2), idade média ~10 anos (8–13)	Aumento do volume testicular ≥4 mL (orquidômetro de Prader) ou comprimento ≥2,5 cm (G2), média ~11 anos (9–14)
Estirão	Precoce – pico de VC (~8–9 cm/ano) em M2–M3, antes da menarca	Tardio – pico (~9–10 cm/ano) em G4
Marcos	Menarca ~2–2,5 anos após a telarca (média ~12–12,5 anos; em M4); após a menarca crescem ~5–7 cm	Semenarca/espermarca (~13–14 anos), mudança de voz, pelos faciais, ↑ massa muscular; ginecomastia puberal transitória em até 50–60%
Estágios de Tanner	Mamas M1–M5 e pelos pubianos P1–P5	Genitais G1–G5 e pelos pubianos P1–P5
Duração	~3–4 anos	~3–5 anos

Tanner	Mamas (M)	Genitais (G)	Pelos pubianos (P)
1	Infantil (só papila elevada)	Infantil (testículos <4 mL)	Ausentes (só velo)
2	Broto mamário (elevação da mama e papila, ↑ aréola)	Aumento testicular e da bolsa escrotal (pele mais fina e avermelhada)	Pelos esparsos, finos e lisos, na base do pênis/grandes lábios

Tanner	Mamas (M)	Genitais (G)	Pelos pubianos (P)
3	Aumento da mama e aréola sem separação de contornos	Aumento do pênis (comprimento)	Pelos mais escuros, grossos e encaracolados sobre o púbis
4	Projeção da aréola e papila acima do contorno da mama (duplo contorno)	Aumento do pênis (diâmetro e glande), escurecimento do escroto	Pelos tipo adulto, sem atingir as coxas
5	Mama adulta (aréola volta ao contorno)	Genitais adultos (testículos 15–25 mL)	Tipo adulto, estendendo-se à face interna das coxas

30. Puberdade precoce (PP)

Definição: surgimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos nas meninas e antes dos 9 anos nos meninos (menarca antes dos 9 anos também é considerada precoce). É ~10× mais frequente em meninas. Associada a avanço da idade óssea e aceleração da velocidade de crescimento.

	PP central (GnRH-dependente, "verdadeira")	PP periférica (GnRH-independente, "pseudopuberdade")
Mecanismo	Ativação prematura do eixo HHG – sequência puberal normal (isossexual)	Esteroides sexuais de fonte autônoma (gônadas, adrenais, exógena) – eixo suprimido; pode ser iso ou heterossexual
Causas	Meninas: idiopática em 80–90%. Meninos: lesão orgânica em até 40–75%. Genéticas: MKRN3 (perda de função – causa genética mais comum, herança paterna), KISS1/KISS1R (ganho), DLK1. Lesões do SNC: hamartoma hipotalâmico (causa orgânica mais comum; crises gelásticas), gliomas (NF1), astrocitomas, germinomas, hidrocefalia, mielomeningocele, irradiação, TCE, infecções. Após exposição crônica a esteroides (PP periférica que "ativa" o eixo – ex.: HAC tratada tardiamente). Adoção internacional	HAC (meninos – virilização com testículos pequenos), tumores adrenais (carcinoma), tumores ovarianos (granulosa) e testiculares (Leydig – testículo assimétrico), cistos ovarianos funcionantes, síndrome de McCune-Albright (mutação ativadora somática do GNAS: manchas café com leite de bordas irregulares "costa do Maine", displasia fibrosa poliostótica, PP periférica – mais em meninas), testotoxicose (mutação ativadora do receptor de LH, meninos), tumores produtores de hCG (hepatoblastoma, germinomas – só meninos), hipotireoidismo primário grave (síndrome de Van Wyk-Grumbach – idade óssea atrasada), exposição exógena (cremes/géis de testosterona, estrogênios)
LH basal / pós-estímulo	LH basal >0,3 UI/L (ICMA) sugere ativação central; pico de LH >5 UI/L após GnRH ou leuprorrelina confirma	LH suprimido, sem resposta ao estímulo; esteroides sexuais elevados
Testículos (meninos)	Aumentados bilateralmente (≥4 mL)	Pré-puberais (HAC, adrenal, exógeno) ou assimétricos (Leydig); levemente aumentados em testotoxicose/hCG

Variantes benignas (não progressivas)

- **Telarca precoce isolada**: geralmente <2–3 anos, sem estirão nem avanço da IO; regride ou estabiliza – apenas acompanhar (pode progredir para PPC em ~10–15%).
- **Pubarca precoce isolada (adrenarca prematura)**: pelos pubianos/odor por ↑ DHEA-S, sem telarca/aumento testicular; IO pouco avançada. Excluir HAC não clássica (17-OH-progesterona) e tumores; associação com PIG, obesidade, resistência insulínica e SOP futura.
- **Menarca precoce isolada**: sangramento vaginal sem outros sinais – excluir corpo estranho, trauma, abuso sexual, tumores, infecção.

Diagnóstico

- Anamnese (início e progressão, cefaleia/alterações visuais, crises gelásticas, exposição a cremes, história familiar), curva de crescimento (VC), estadiamento de Tanner, volume testicular, manchas café com leite, sinais de virilização (clitoromegalia em meninas → androgênio periférico).
- Idade óssea (mão e punho esquerdos) – avançada (>2 DP ou >1–2 anos).
- LH basal (ensaio ultrassensível) ± teste de estímulo com GnRH ou análogo (leuprorrelina) – pico de LH >5 UI/L e predomínio de LH sobre FSH indicam PPC; estradiol/testosterona; DHEA-S e 17-OH-progesterona (adrenal/HAC); β-hCG (meninos); TSH/T4L.
- USG pélvica (meninas): útero com volume/comprimento aumentado (comprimento >3,5–4 cm, aspecto puberal em "pera" e eco endometrial), ovários aumentados com folículos; cistos/tumores. USG testicular/adrenal conforme a suspeita.
- **RM de crânio (região hipotálamo-hipofisária)**: em todos os meninos com PPC e em meninas com PPC <6 anos ou com sinais neurológicos/progressão rápida (muitos serviços indicam para todas).

Tratamento

- PPC – análogos de GnRH de depósito (agonistas de ação prolongada): estímulo contínuo → dessensibilização e downregulation dos receptores de GnRH → supressão do LH/FSH (após *flare-up* inicial transitório – pode haver sangramento de privação). Ex.: acetato de leuprorrelina mensal (3,75–7,5 mg) ou trimestral (11,25–22,5 mg), triptorrelina, implante de histrelina (anual). Monitorar: regressão/estabilização de Tanner, VC, IO, LH pós-dose suprimido (<4 UI/L). Suspender em idade puberal apropriada (~10–11 anos meninas; ~12 anos meninos), considerando IO e desejo da família – a puberdade retoma em meses.
- Objetivos: preservar a estatura final (fechamento epifisário precoce compromete a altura adulta – maior benefício nas meninas <6 anos e progressão rápida), evitar menarca precoce e reduzir o impacto psicossocial. Nem toda PP precisa tratar (formas lentamente progressivas, meninas próximas aos 8 anos).
- Tratar a causa: lesão do SNC (o hamartoma em geral não é operado – responde ao análogo); PP periférica: HAC → glicocorticoide; tumores → cirurgia; McCune-Albright → inibidores da aromatase (letrozol) ou tamoxifeno; testotoxicose → antiandrogênio (bicalutamida) + inibidor da aromatase; hipotireoidismo → levotiroxina. Se PP periférica ativar o eixo (PPC secundária), associar análogo de GnRH.

Impacto da puberdade precoce na formação do adolescente

- Baixa estatura final (criança alta que se torna adulto baixo).
- Descompasso entre a maturidade física e a cognitiva/emocional: dificuldade em compreender e lidar com as mudanças corporais e a menstruação (como Clara, que teve a menarca em sala de aula sem entender o próprio corpo), constrangimento, isolamento social, ansiedade, depressão, baixa autoestima, insatisfação com a imagem corporal.
- Bullying por estatura e corpo diferente dos colegas; sexualização precoce por terceiros e maior risco de abuso sexual; início precoce de atividade sexual e comportamentos de risco (álcool, tabaco), problemas de conduta.
- Riscos a longo prazo associados à menarca precoce: obesidade, resistência insulínica, DM2, SOP, doença cardiovascular e câncer de mama.
- Conduta: abordagem multiprofissional (pediatra/endocrinologista, psicologia, escola), educação sexual adequada à idade, acolhimento da família, articulação com a escola contra o bullying.

Caso Clarinha (S14P2)

Menina no 3º ano do ensino fundamental (~8 anos), mais alta que os colegas (estirão), com desenvolvimento púbere e menarca: provável puberdade precoce central (idiopática é a causa mais frequente em meninas), possivelmente já tardia (menarca ocorre ~2 anos após telarca). Investigar: Tanner, VC, IO, LH basal/estímulo, estradiol, USG pélvica, RM se indicada; avaliar tratamento com análogo de GnRH e apoio psicológico; escola atua no bullying.

31. Bullying em escolares

- **Definição**: forma de violência caracterizada por agressões intencionais e repetitivas, sem motivação evidente, praticadas por um ou mais indivíduos contra outro(s), em uma relação de desequilíbrio de poder (físico, numérico, social), causando dor, angústia e humilhação.
- **Tipos**: físico (bater, empurrar), verbal (apelidos pejorativos – como os dirigidos a Clarinha –, insultos), psicológico/moral (ameaças, intimidação, chantagem), social/relacional (exclusão, isolamento, difamação), sexual (assédio, comentários sobre o corpo), material (destruir/furtar pertences) e virtual (cyberbullying) – por redes sociais e mensagens, com alcance amplo e permanência.
- **Atores**: autor (agressor), alvo (vítima), alvo-autor (vítima que também agride) e espectadores (testemunhas – seu silêncio ou reforço mantém o fenômeno; sua intervenção o interrompe).
- Fatores (não há causa única; o envolvimento é dinâmico e circunstancial): individuais (intrínsecos – características físicas diferentes do grupo como estatura, peso, maturação puberal, deficiências, timidez, baixa autoestima; no agressor: impulsividade, necessidade de dominação, baixa empatia, exposição à violência) e contextuais/sociais (família – violência doméstica, negligência, estilos parentais autoritários ou permissivos; escola – clima escolar, supervisão inadequada, omissão; grupo de pares; mídia e cultura; preconceitos de gênero, raça, orientação sexual, classe social).
- **Consequências**: para a vítima – ansiedade, depressão, isolamento, queda do rendimento e evasão escolar, sintomas psicossomáticos (cefaleia, dor abdominal), transtornos alimentares, automutilação e ideação suicida; para o agressor – maior risco de comportamento antissocial, uso de substâncias e envolvimento com violência na vida adulta; para espectadores – medo, insegurança.
- **Papel do médico/pediatra**: investigar ativamente na consulta (vida escolar e social – abordagem HEEADSSS no adolescente), estar atento a sinais indiretos (recusa escolar, queixas somáticas recorrentes, mudança de comportamento, lesões inexplicadas, perda de pertences), acolher sem culpabilizar, orientar a família, articular com escola e rede de proteção (Conselho Tutelar quando houver violação de direitos), encaminhar à saúde mental quando necessário.
- **Prevenção**: programas escolares contínuos de promoção do respeito às diferenças e da cultura de paz, capacitação de professores, envolvimento das famílias, fortalecimento dos espectadores, canais de denúncia.
- **Legislação brasileira**: Lei 13.185/2015 – institui o Programa de Combate à Intimidação Sistemática (bullying) e obriga escolas a adotar medidas de prevenção; Lei 14.811/2024 – tipificou o bullying e o cyberbullying como crimes no Código Penal (art. 146-A) e incluiu medidas de proteção à criança e ao adolescente em estabelecimentos de ensino.

32. Síndrome de Kallmann

- Definição: hipogonadismo hipogonadotrófico congênito (isolado) + anosmia ou hiposmia. Prevalência ~1:30.000 homens e ~1:125.000 mulheres (mais diagnosticada no sexo masculino).
- Fisiopatologia: os neurônios de GnRH originam-se no placódio olfatório e migram junto com os axônios olfatórios até o hipotálamo; defeitos genéticos nessa migração comprometem simultaneamente o bulbo olfatório e a secreção de GnRH.

- Genética heterogênea: ANOS1 (KAL1) – ligada ao X (anosmina-1); FGFR1 e FGF8 (autossômica dominante); PROK2/PROKR2, CHD7, SOX10, entre outros; oligogenicidade frequente.
- Clínica: ausência ou atraso puberal (adolescente com estágio pré-puberal), micropênis e criptorquidia ao nascimento (falta da ativação da minipuberdade), hábito eunucoide (envergadura > altura; segmento inferior > superior – fechamento epifisário tardio), testículos pequenos (<4 mL), amenorreia primária em mulheres, infertilidade, osteopenia; anosmia/hiposmia (frequentemente não percebida pelo paciente – testar). Achados associados: sincinesia bimanual (movimentos em espelho – ANOS1), agenesia renal unilateral (ANOS1), fenda labiopalatina, agenesia dentária (FGFR1), surdez neurossensorial (SOX10, CHD7), anomalias esqueléticas.
- Laboratório: testosterona ou estradiol baixos com LH e FSH baixos ou inapropriadamente normais; demais eixos hipofisários normais; testes olfatórios (UPSIT). RM: hipoplasia/aplasia dos bulbos e sulcos olfatórios; hipófise normal.
- Diagnóstico diferencial principal: atraso constitucional do crescimento e da puberdade (difícil de distinguir antes dos 18 anos; a anosmia e os achados associados favorecem Kallmann); outras causas de hipogonadismo hipogonadotrófico (tumores, hiperprolactinemia, doenças crônicas).
- Tratamento: indução e manutenção puberal com testosterona (homens) ou estrogênio com posterior associação de progestagênio (mulheres); para fertilidade: hCG + FSH recombinante (homens) ou GnRH pulsátil por bomba/gonadotrofinas (mulheres). Até 10–20% podem apresentar reversão espontânea do hipogonadismo.

33. Ação da di-hidrotestosterona (DHT)

- Síntese: a testosterona é convertida em DHT pela enzima 5α-redutase (tipo 2 – próstata, genitália, folículos pilosos; tipo 1 – pele/glândulas sebáceas, fígado). A DHT liga-se ao mesmo receptor androgênico (AR) que a testosterona, porém com afinidade 2–10 vezes maior e dissociação mais lenta → androgênio mais potente.
- **Ações na vida fetal**: a DHT é responsável pela virilização da genitália externa – formação do pênis (tubérculo genital), fusão das pregas labioescrotais em escroto, uretra peniana, e desenvolvimento da próstata e uretra prostática (seio urogenital). A testosterona (sem conversão) diferencia os ductos de Wolff (epidídimo, ducto deferente, vesículas seminais). O AMH das células de Sertoli regride os ductos de Müller.
- **Ações na puberdade/adulto**: crescimento de pelos faciais e corporais (padrão masculino), calvície androgenética, atividade das glândulas sebáceas (acne), crescimento da próstata (hiperplasia prostática benigna). A testosterona responde por massa muscular, voz, libido, espermatogênese e fechamento epifisário (após aromatização a estradiol).
- Deficiência de 5α-redutase tipo 2 (autossômica recessiva): indivíduo 46,XY com testículos e ductos de Wolff normais, porém genitália externa ambígua ou feminina ao nascimento (pseudovagina, hipospádia perineoescrotal); virilização na puberdade (↑ testosterona) – conhecida como “guevedoces” (República Dominicana); relação testosterona/DHT elevada (>10–30 após estímulo com hCG); muitos assumem identidade de gênero masculina.
- **Farmacologia**: finasterida (inibe a 5α-redutase tipo 2) e dutasterida (tipos 1 e 2) – HPB e alopecia androgenética; efeitos: ↓ libido, disfunção erétil, ginecomastia; teratogênicas para feto masculino (gestantes não devem manipular); reduzem o PSA em ~50%. Hirsutismo feminino também responde.

34. Hiperplasia adrenal congênita (HAC)

Grupo de doenças autossômicas recessivas por deficiência de enzimas da esteroidogênese adrenal → ↓ cortisol → ↑ ACTH (perda do feedback) → hiperplasia adrenal e acúmulo dos precursores proximais ao bloqueio, desviados para a via androgênica.

Deficiência	Frequência	Hormônios	Clínica
21-hidroxilase (CYP21A2)	90–95% dos casos	↓ cortisol (± aldosterona); ↑ ↑ 17-OH-progesterona; ↑ androgênios (androstenediona, testosterona)	Clássica perdedora de sal (~75% das clássicas): crise na 2ª–3ª semana de vida – vômitos, desidratação, hiponatremia, hipercalemia, acidose, hipoglicemia, choque. Meninas 46,XX: genitália ambígua (clitoromegalia, fusão labioescrotal; escala de Prader) com útero e ovários normais. Meninos: genitália normal ao nascer (diagnóstico pela crise ou triagem). Virilizante simples: virilização sem perda de sal, pseudopuberdade precoce periférica, IO avançada, baixa estatura final. Não clássica: adolescentes/mulheres com hirsutismo, acne, irregularidade menstrual (simula SOP)
11β-hidroxilase (CYP11B1)	5–8%	↓ cortisol; ↑ 11-desoxicorticosterona (DOC) e 11-desoxicortisol; ↑ androgênios	Virilização + hipertensão e hipocalemia (DOC tem ação mineralocorticoide); renina suprimida
17α-hidroxilase (CYP17A1)	Rara	↓ cortisol e ↓ esteroides sexuais; ↑ DOC e corticosterona	Hipertensão + hipocalemia + hipogonadismo: 46,XY com genitália feminina/ambígua; 46,XX com ausência de puberdade
3β-HSD2	Rara	↑ DHEA; ↓ todos os demais	Perda de sal; ambiguidade em ambos os sexos (virilização leve em 46,XX; subvirilização em 46,XY)
StAR (HAC lipoide)	Rara	↓ todos os esteroides	Insuficiência adrenal grave e genitália feminina em 46,XY

- **Diagnóstico**: triagem neonatal (teste do pezinho) com dosagem de 17-OH-progesterona (falso-positivos em prematuros/estresse); confirmação com 17-OHP sérica (basal e pós-ACTH na forma não clássica), androstenediona, testosterona, renina, eletrólitos, cariótipo e genotipagem (CYP21A2). USG pélvica em genitália ambígua.
- **Tratamento**: glicocorticoide para repor cortisol e suprimir o ACTH/androgênios – em crianças hidrocortisona (10–15 mg/m²/dia, em 3 doses; evitar glicocorticoides potentes que prejudicam o crescimento); adultos podem usar prednisolona/dexametasona; na perdedora de sal: fludrocortisona + suplemento de NaCl no lactente. Doses de estresse em doenças/cirurgias (dobrar/triplicar). Monitorar crescimento, IO, 17-OHP, androstenediona, renina. Crise: hidrocortisona IV + SF 0,9% + glicose.
- Genitoplastia feminizante: decisão individualizada e multidisciplinar (tendência atual de postergar procedimentos não urgentes, com participação da família).
- Pré-natal: dexametasona materna para prevenir virilização de fetos femininos é experimental/controversa.

35. Sexualidade, ambiguidade genital e abordagem do pediatra

Conceitos de sexualidade (dimensões independentes)

Conceito	Definição
Sexo biológico	Características cromossômicas (46,XX / 46,XY), gonadais, hormonais e anatômicas (genitália interna e externa)
Identidade de gênero	Percepção íntima de si como homem, mulher, ambos ou nenhum (cisgênero = concordante com o sexo designado ao nascer; transgênero = discordante; não binário)
Expressão de gênero	Como a pessoa manifesta o gênero socialmente (roupas, comportamento, nome)
Orientação sexual	Direção da atração afetivo-sexual (heterossexual, homossexual, bissexual, assexual etc.)
Papel de gênero	Comportamentos esperados culturalmente para cada gênero

Diferenciação sexual normal

- Gônada bipotencial até ~6ª semana; gene SRY (cromossomo Y) → testículo (Sertoli – AMH: regressão dos ductos de Müller; Leydig – testosterona: ductos de Wolff; DHT: genitália externa masculina). Na ausência de SRY → ovário; ausência de AMH → ductos de Müller formam útero, trompas e terço superior da vagina; ausência de androgênios → genitália externa feminina.

Diferenças/distúrbios do desenvolvimento sexual (DDS) – Consenso de Chicago (2006)

Grupo	Exemplos
DDS 46,XX	HAC por deficiência de 21-hidroxilase (causa mais comum de genitália ambígua); exposição androgênica materna (tumores, fármacos); deficiência de aromatase placentária; DDS ovotesticular
DDS 46,XY	Distúrbios do desenvolvimento testicular (disgenesia gonadal completa/parcial – Swyer); defeitos de síntese de testosterona; deficiência de 5α-redutase tipo 2; insensibilidade androgênica completa (fenótipo feminino, sem útero, testículos inguinais/abdominais, amenorreia primária, pelos escassos) ou parcial; síndrome da persistência dos ductos de Müller
DDS cromossômico	Turner (45,X) e variantes; Klinefelter (47,XXY); disgenesia gonadal mista (45,X/46,XY); quimerismo 46,XX/46,XY (ovotesticular)

Abordagem do recém-nascido com ambiguidade genital

- **Urgência médica e psicossocial**: risco de crise de perda de sal (HAC) – monitorar eletrólitos e glicemia; evitar alta precoce.
- **Não designar o sexo de imediato**: explicar aos pais que o bebê nasceu com genitais ainda não completamente diferenciados e que exames definirão a melhor conduta; usar termos neutros (“seu bebê”, “gônadas”, “falo”), evitar expressões como “hermafrodita” ou adivinhações; acolhimento e privacidade; orientar sobre o registro civil com a equipe.
- **Equipe multidisciplinar**: endocrinologia pediátrica, cirurgia/urologia pediátrica, genética, psicologia, serviço social, neonatologia; decisões compartilhadas com a família.
- **Exame físico**: palpação de gônadas (gônada palpável na região labioescrotal/inguinal geralmente é testículo → sugere DDS 46,XY), tamanho do falo (micropênis <2,5 cm no RN a termo), posição do meato uretral, grau de fusão labioescrotal (escala de Prader I–V), hiperpigmentação genital (ACTH ↑ na HAC), dismorfias, PA.
- **Exames**: cariótipo (e FISH/SRY rápido), 17-OH-progesterona (após 48–72 h), eletrólitos e glicemia, testosterona, DHT, androstenediona, LH/FSH, AMH (marcador de tecido testicular), cortisol/ACTH,

renina; USG pélvica/abdominal (útero, gônadas, adrenais); genitografia, RM, testes genéticos e de estímulo com hCG.

- Designação de sexo considera: diagnóstico etiológico, potencial de fertilidade, função sexual, identidade de gênero prevista, opinião informada da família, aspectos culturais. Cirurgias irreversíveis e não urgentes tendem a ser postergadas para permitir a participação do próprio indivíduo. No Brasil, a Resolução CFM 1.664/2003 normatiza a conduta nas anomalias de diferenciação sexual, exigindo investigação precoce e equipe multidisciplinar.
- Seguimento psicológico contínuo da família e do paciente; risco de tumor gonadal (gonadoblastoma) em disgenesias com material do Y → gonadectomia em momento apropriado.

36. Política Nacional de Saúde Integral LGBT

- Instituída pela Portaria GM/MS nº 2.836, de 1º de dezembro de 2011 (pactuada na CIT em 2011), no âmbito do SUS, para lésbicas, gays, bissexuais, travestis e transexuais.
- **Objetivo geral**: promover a saúde integral da população LGBT, eliminando a discriminação e o preconceito institucional, contribuindo para a redução das desigualdades e para a consolidação do SUS como sistema universal, integral e equitativo.
- Reconhece a orientação sexual e a identidade de gênero como determinantes sociais de saúde (discriminação, exclusão, violência → maior vulnerabilidade).
- Diretrizes/objetivos específicos principais: ampliar o acesso aos serviços com qualidade e resolutividade; qualificar e capacitar profissionais; garantir o uso do nome social (Carta dos Direitos dos Usuários – Portaria 1.820/2009; cartão SUS com nome social); atenção às demandas de saúde mental, uso de álcool e drogas; prevenção e cuidado em IST/HIV/hepatites; prevenção de cânceres (ginecológicos em lésbicas e homens trans, de próstata em mulheres trans); enfrentamento das violências e notificação (incluindo campos de orientação sexual e identidade de gênero na ficha do SINAN); reduzir danos do uso indiscriminado de hormônios e silicone industrial; garantir direitos sexuais e reprodutivos; incluir os quesitos nos sistemas de informação; promover a participação e o controle social.
- **Processo Transexualizador no SUS**: instituído em 2008 e redefinido/ampliado pela Portaria GM/MS nº 2.803/2013 – modalidades ambulatorial (acompanhamento multiprofissional e hormonização) e hospitalar (cirurgias de redesignação/afirmação de gênero), com idades mínimas definidas em norma.
- Na prática clínica: perguntar e respeitar nome e pronomes, anamnese sem pressupor heterossexualidade, abordagem da saúde sexual sem julgamentos, oferta de PrEP/PEP, rastreamentos conforme anatomia presente (e não pelo gênero), atenção à saúde mental e à violência; o atendimento discriminatório é infração ética.

37. Distúrbios hormonais masculinos: hipogonadismo e ginecomastia

Hipogonadismo masculino

Síndrome clínica de deficiência de testosterona e/ou da espermatogênese por alteração do eixo hipotálamo-hipófise-testículo.

	Primário (hipergonadotrófico)	Secundário (hipogonadotrófico)
Local	Testículo	Hipotálamo/hipófise
Laboratório	Testosterona ↓ + LH/FSH ↑	Testosterona ↓ + LH/FSH ↓ ou inapropriadamente normais

	Primário (hipergonadotrófico)	Secundário (hipogonadotrófico)
Causas	Síndrome de Klinefelter (47,XXY – causa congênita mais comum); criptorquidia; orquite (caxumba); trauma/torção; quimioterapia (alquilantes), radioterapia; varicocele; envelhecimento; DRC, cirrose; mutações do receptor de LH/FSH	Kallmann e HH congênito isolado; hiperprolactinemia; tumores/infiltração hipofisária; hemocromatose; obesidade e DM2 (funcional); opioides, glicocorticoides, esteroides anabolizantes (supressão); doença crítica, desnutrição; síndrome de Prader-Willi
Fertilidade	Geralmente irreversível	Potencialmente restaurável com gonadotrofinas/GnRH

- **Clínica**: depende da época de início. Fetal (1° trimestre): genitália ambígua/hipospádia; (2°–3° trimestres): micropênis, criptorquidia. Pré-puberal: puberdade ausente/incompleta, proporções eunucoides, voz aguda, testículos pequenos, ↓ massa muscular, ginecomastia. Pós-puberal: ↓ libido (mais específico) e ereções matinais, disfunção erétil, ↓ pelos corporais/barba (lenta), ginecomastia, infertilidade, testículos menores e amolecidos, fadiga, humor deprimido, ↓ massa magra e ↑ gordura, osteoporose, anemia normocítica leve, fogachos (déficit abrupto).
- **Klinefelter**: testículos muito pequenos e firmes (<4 mL), azoospermia, ginecomastia, alta estatura com membros longos, dificuldades de aprendizagem, ↑ risco de câncer de mama, DM2, TEV; FSH muito elevado.
- **Diagnóstico**: testosterona total matinal (7–10 h), em jejum, em 2 ocasiões (limite inferior ~264–300 ng/dL); testosterona livre (calculada/diálise de equilíbrio) quando SHBG alterada (obesidade, DM ↓ SHBG; envelhecimento, hipertireoidismo, cirrose, HIV ↑); LH e FSH para localizar; se secundário: PRL, ferritina/saturação de transferrina, demais eixos, RM de sela (sobretudo se testosterona <150 ng/dL, PRL ↑ ou sintomas de massa); se primário: cariótipo; espermograma se fertilidade em questão; densitometria.
- **Tratamento**: reposição de testosterona (gel transdérmico, cipionato/enantato IM a cada 2–3 semanas, undecanoato IM trimestral) para quem não deseja fertilidade. Contraindicações: câncer de próstata ou mama, desejo de fertilidade próxima (testosterona exógena suprime LH/FSH e a espermatogênese), hematócrito >50–54%, apneia do sono grave não tratada, IC descompensada, sintomas urinários graves, nódulo prostático/PSA elevado não investigado. Monitorar hematócrito (eritrocitose – efeito adverso mais comum), PSA/toque retal (>40–55 anos), lipídios. Fertilidade no hipogonadismo secundário: hCG ± FSH ou GnRH pulsátil.

Ginecomastia

- Proliferação benigna do tecido glandular (ductal e estromal) da mama masculina, por desequilíbrio da relação estrogênio/androgênio (↑ estrogênio, ↓ androgênio ou ↑ sensibilidade ao estrogênio). Diferenciar de pseudoginecomastia (lipomastia) – apenas gordura, sem disco glandular.
- Fisiológica (picos trimodais): neonatal (estrogênios maternos/placentários), puberal (até ~50–60% dos meninos; 13–14 anos; regride em 6 meses a 2 anos), senescência (↓ testosterona, ↑ adiposidade e aromatização).
- **Patológica**: fármacos (~20–25%) – espironolactona, cetoconazol, cimetidina, antiandrogênios (bicalutamida, finasterida), análogos de GnRH, estrogênios, esteroides anabolizantes, hCG, digoxina, antipsicóticos (via PRL), IBP, antirretrovirais, quimioterápicos, maconha, álcool; hipogonadismo (primário – Klinefelter; secundário); cirrose (↑ aromatização e SHBG); DRC; hipertireoidismo (↑ SHBG e aromatização); tumores testiculares (células de Leydig/Sertoli – estrogênio; germinativos – hCG), tumores adrenais feminilizantes, tumores produtores de hCG (pulmão, fígado); desnutrição e realimentação; síndrome de excesso de aromatase. Idiopática em ~25%.
- **Exame**: disco de tecido firme/elástico, subareolar, concêntrico, móvel, frequentemente bilateral e doloroso na fase inicial; examinar testículos (massa? atrofia?), sinais de hepatopatia, tireoide, virilização.

- **Sinais de alerta para câncer de mama masculino**: massa unilateral, excêntrica, endurecida, fixa, retração mamilar, descarga sanguinolenta, ulceração, linfonodomegalia axilar → mamografia/USG e biópsia.
- Investigação (se não puberal típica ou fármaco evidente): testosterona total, LH, FSH, estradiol, β-hCG, PRL, TSH/T4L, função hepática e renal; USG testicular se β-hCG ou estradiol elevados (mesmo com exame normal).
- **Tratamento**: tratar a causa/suspender o fármaco; puberal → conduta expectante e tranquilização; sintomática recente (<1 ano, fase proliferativa dolorosa) → tamoxifeno (modulador seletivo do receptor de estrogênio) 10–20 mg/dia por 3–6 meses; ginecomastia de longa data (>1–2 anos, fibrose) não regride com fármacos → cirurgia (mastectomia subcutânea/lipoaspiração). Profilaxia com tamoxifeno ou radioterapia em homens em uso de antiandrogênios para câncer de próstata.

38. Distúrbios hormonais femininos: menopausa e síndrome dos ovários policísticos

Menopausa

- **Definição**: última menstruação, diagnosticada retrospectivamente após 12 meses de amenorreia sem outra causa; reflete a perda da função folicular ovariana. Idade média ~51 anos (no Brasil ~48–51); menopausa precoce <45 anos; insuficiência ovariana prematura <40 anos. Climatério: período de transição da fase reprodutiva para a não reprodutiva (inclui a perimenopausa). Estadiamento: STRAW+10.
- **Fisiopatologia**: depleção dos folículos ovarianos → ↓ inibina B e AMH → perda do feedback → ↑ FSH (alteração mais precoce) e depois ↑ LH; ciclos irregulares/anovulatórios na transição; por fim ↓ estradiol. Na pós-menopausa o estrogênio predominante é a estrona (aromatização periférica da androstenediona no tecido adiposo); o estroma ovariano continua produzindo androgênios.
- **Clínica**: irregularidade menstrual; sintomas vasomotores (fogachos e sudorese noturna) – até 75–80% (disfunção do centro termorregulador hipotalâmico por hiperatividade dos neurônios KNDy/neurocinina B); insônia, irritabilidade, alterações de humor/depressão, déficit de concentração, ↓ libido; síndrome geniturinária da menopausa (atrofia vulvovaginal – secura, dispareunia, prurido; urgência, disúria, ITU de repetição, incontinência); pele mais fina, artralgias.
- **Consequências a longo prazo**: osteoporose (perda óssea acelerada nos primeiros 5–10 anos – ↑ reabsorção osteoclástica), ↑ risco cardiovascular (↑ LDL, ↓ HDL, ↑ adiposidade visceral, resistência insulínica), ganho de peso abdominal.
- **Diagnóstico**: clínico em mulheres ≥45 anos; FSH elevado (>25–40 UI/L) e estradiol baixo são úteis em <45 anos, histerectomizadas ou dúvidas (FSH flutua na transição). Investigar outras causas de amenorreia (gestação, hiperprolactinemia, tireoide).
- **Tratamento**: terapia hormonal (TH) – mais eficaz para sintomas vasomotores e previne perda óssea; estrogênio isolado se histerectomizada; estrogênio + progestagênio se útero presente (proteção endometrial contra hiperplasia/câncer). Iniciar preferencialmente na "janela de oportunidade" (<60 anos ou <10 anos da menopausa); via transdérmica tem menor risco de TEV. Contraindicações: câncer de mama ou endométrio (estrogênio-dependentes), sangramento vaginal não esclarecido, TEV/trombofilia, doença hepática ativa grave, DCV estabelecida (IAM/AVC), porfiria, lúpus com SAF. Não hormonal: ISRS/IRSN (paroxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, escitalopram), gabapentina, clonidina, fezolinetanto (antagonista do receptor NK3). Síndrome geniturinária: estrogênio vaginal em baixa dose, lubrificantes/hidratantes, ospemifeno. Hábitos de vida, cálcio/vitamina D, exercício, rastreio de osteoporose (DXA a partir de 65 anos ou antes se fatores de risco). Insuficiência ovariana prematura: TH até a idade natural da menopausa.

Síndrome dos ovários policísticos (SOP)

- Endocrinopatia mais comum da mulher em idade reprodutiva (~6–13%); principal causa de hiperandrogenismo e de infertilidade anovulatória.

- Fisiopatologia (multifatorial, com componente genético): (1) ↑ frequência dos pulsos de GnRH → ↑ LH relativo ao FSH → células da teca produzem excesso de androgênios; FSH relativamente baixo e ↓ aromatase das células da granulosa → parada da maturação folicular (múltiplos folículos antrais pequenos, sem folículo dominante → anovulação); (2) resistência insulínica com hiperinsulinemia (em ~50–70%, inclusive magras): a insulina potencializa a ação do LH na teca e ↓ a síntese hepática de SHBG → ↑ testosterona livre; (3) ↑ AMH (mais folículos) inibe ainda mais o FSH.
- **Clínica**: irregularidade menstrual (oligo/amenorreia, ciclos >35 dias), infertilidade; hiperandrogenismo clínico – hirsutismo (escala de Ferriman-Gallwey modificada; ponto de corte ≥4–6 conforme população), acne, alopecia androgenética; obesidade central (~50%), acantose nigricans. Virilização franca (clitoromegalia, voz grave, ↑ massa muscular) ou instalação rápida não é típica → investigar tumor ovariano/adrenal.
- Critérios de Rotterdam (2003) – endossados pela Diretriz Internacional 2018/2023 – 2 de 3: (1) oligo/anovulação; (2) hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico; (3) morfologia ovariana policística à USG transvaginal (≥20 folículos de 2–9 mm por ovário e/ou volume ovariano ≥10 mL, com transdutor ≥8 MHz) – ou AMH elevado em adultas como alternativa à USG. Exclusão obrigatória de outras causas: gestação, hiperprolactinemia, disfunção tireoidiana, HAC não clássica (17-OH-progesterona), Cushing, tumores secretores de androgênios, hipogonadismo hipogonadotrófico.
- **Adolescentes**: exigem ambos oligo/anovulação (persistente >1–3 anos após menarca) e hiperandrogenismo; USG e AMH não devem ser usados até 8 anos após a menarca (ovários multifoliculares são fisiológicos).
- **Laboratório**: testosterona total/livre (preferir LC-MS/MS), SHBG, androstenediona, DHEA-S (↑ muito acentuado → tumor adrenal), 17-OHP, PRL, TSH, β-hCG; relação LH/FSH >2 é comum mas não é critério. Avaliação metabólica: TOTG 75 g (ou glicemia/HbA1c), perfil lipídico, PA, IMC/CA, transaminases; rastrear apneia do sono, depressão/ansiedade.
- **Riscos associados**: DM2 e intolerância à glicose, síndrome metabólica, dislipidemia, esteatose hepática, apneia do sono, DMG e complicações gestacionais, hiperplasia e câncer de endométrio (estrogênio sem oposição da progesterona pela anovulação crônica), depressão/ansiedade.
- Tratamento (conforme objetivo): mudança de estilo de vida e perda de 5–10% do peso (restaura ovulação em parte); irregularidade menstrual/hiperandrogenismo sem desejo de gestação → anticoncepcional oral combinado (1ª linha: ↓ LH, ↑ SHBG, proteção endometrial); metformina (alterações metabólicas, IMC elevado, associada ao ACO); antiandrogênicos (espironolactona, acetato de ciproterona, finasterida) – sempre com contracepção eficaz (teratogênicos) – e métodos estéticos para hirsutismo; proteção endometrial com progestagênio cíclico se não usar ACO; infertilidade → letrozol (1ª linha para indução da ovulação), citrato de clomifeno, gonadotrofinas, drilling ovariano, FIV; aGLP-1 em obesidade.

RESUMOS – BLOCO 4: ADRENAL

39. Morfofisiologia da adrenal e esteroidogênese

Glândulas retroperitoneais suprarrenais (~4–5 g cada), com duas porções de origens distintas: córtex (mesoderma, ~90%) e medula (crista neural – células cromafins, parte do sistema nervoso simpático). Irrigação arterial por três artérias (suprarrenais superior, média e inferior); drenagem venosa única – a veia adrenal direita drena direto na veia cava inferior e a esquerda na veia renal esquerda (importante no cateterismo de veias adrenais).

Zona (de fora para dentro – "GFR")	Hormônio principal	Enzima-chave	Regulação	Histologia
Glomerulosa	Mineralocorticoides (aldosterona)	CYP11B2 (aldosterona-sintase) – exclusiva desta zona	Angiotensina II e K^+ sérico (principais); ACTH (menor)	Fina, subcapsular; células em arcos/"glomérulos"; não tem CYP17A1
Fasciculada	Glicocorticoides (cortisol)	CYP11B1 (11β-hidroxilase); CYP17A1 (17α-hidroxilase)	ACTH	Mais espessa (~75%); cordões radiais de células claras, ricas em lipídios (espongiócitos)
Reticular	Androgênios suprarrenais (DHEA, DHEA-S, androstenediona)	CYP17A1 (17,20-liase) + SULT2A1	ACTH (e fatores da adrenarca)	Cordões anastomosados, células eosinofílicas com lipofuscina
Medula	Catecolaminas (~80% adrenalina; noradrenalina)	PNMT (noradrenalina → adrenalina) – induzida pelo cortisol que chega pelo sistema porta corticomedular	Simpático (fibras pré-ganglionares colinérgicas)	Células cromafins basofílicas em ninhos

Esteroidogênese

- O ACTH (receptor MC2R) → ↑ AMPc → PKA (o AMPc dissocia o tetrâmero 2 subunidades reguladoras + 2 catalíticas, liberando as catalíticas ativas) → (1) ↑ entrada de ésteres de colesterol (LDL); (2) ↑ atividade da lipase hormônio-sensível (ésteres → colesterol livre); (3) ↑ fosforilação da CREB → transcrição de CYP11A1 e demais enzimas.
- **Etapa limitante**: transporte do colesterol da membrana mitocondrial externa para a interna pela StAR; a CYP11A1 (desmolase/clivagem da cadeia lateral) gera pregnenolona.
- **Glicocorticoides**: pregnenolona → (3β-HSD2) progesterona → (CYP17A1, 17α-hidroxilase) 17-OH-progesterona → (CYP21A2, 21-hidroxilase) 11-desoxicortisol → (CYP11B1) cortisol.
- **Mineralocorticoides**: progesterona → (CYP21A2) desoxicorticosterona (DOC) → (CYP11B2: 3 etapas) corticosterona → 18-OH-corticosterona → aldosterona.
- **Androgênios**: pregnenolona → (CYP17A1 17α-hidroxilase) 17-OH-pregnenolona → (CYP17A1 17,20-liase) DHEA → DHEA-S (SULT2A1); conversão periférica e gonadal em testosterona/estradiol.
- **Regulação da aldosterona**: angiotensina II (receptor AT1) e hipercalemia → despolarização da célula glomerulosa (inibição da Na^+/K^+-ATPase e de canais de K^+) → abertura de canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes → ↑ Ca^{2+} intracelular → ↑ transcrição de CYP11B2.

Transporte, metabolismo e ações

- Cortisol circula ~90% ligado à CBG (transcortina) e albumina; só a fração livre (~5–10%) é ativa e entra passivamente nas células. Estrogênios/gestação ↑ CBG (↑ cortisol total sem hipercortisolismo).
- 11β-HSD1 (fígado, tecido adiposo, músculo, SNC): cortisona inativa → cortisol (amplifica ação local). 11β-HSD2 (rim – néfron distal, cólon, placenta): cortisol → cortisona, protegendo o receptor mineralocorticoide (MR), que tem igual afinidade por cortisol e aldosterona. Excesso de cortisol (Cushing, especialmente ectópico) ou inibição da 11β-HSD2 (alcaçuz) → efeito mineralocorticoide.
- **Ritmo circadiano**: pico de ACTH/cortisol ao despertar (~6–8 h) e nadir à meia-noite; perda do nadir é marcador precoce do Cushing.
- **Ações do cortisol**: ↑ gliconeogênese, glicogênese hepática e resistência periférica à insulina (hiperglicemiante); catabolismo proteico (músculo, pele, osso); lipólise periférica com redistribuição central da gordura; anti-inflamatório e imunossupressor (↓ citocinas, linfócitos, eosinófilos; ↑

neutrófilos); efeito permissivo sobre catecolaminas (↑ PA); ↓ formação óssea e absorção de cálcio; SNC (humor, cognição); inibe CRH/ACTH, TSH e GnRH; ↑ excreção de água livre.

- **Ações da aldosterona**: no ducto coletor (células principais) via MR → ↑ ENaC e Na^+/K^+-ATPase → reabsorção de Na^+ (e água), excreção de K^+ (células principais) e H^+ (células intercaladas).

40. Síndrome e doença de Cushing

Síndrome de Cushing (SC): manifestações da exposição crônica ao excesso de glicocorticoides, de qualquer causa. Doença de Cushing (DC): SC causada especificamente por adenoma corticotrófico hipofisário secretor de ACTH. A causa mais comum de SC é iatrogênica (glicocorticoides exógenos).

Grupo	Causa	% das endógenas	Pontos-chave
ACTH-dependente (~80%)	Doença de Cushing (microadenoma hipofisário)	~70%	Mulheres 20–40 anos; início insidioso
	ACTH ectópico	~10%	Carcinoma pulmonar de pequenas células, carcinoides (brônquicos, tímicos), carcinoma medular de tireoide, feocromocitoma, tumores neuroendócrinos pancreáticos; mais em homens; início rápido, hipocalemia acentuada, hiperpigmentação, miopatia, perda de peso (se tumor agressivo)
	CRH ectópico	Raro	—
ACTH-independente (~20%)	Adenoma adrenocortical	~10–15%	Secreta só cortisol; adrenal contralateral atrófica
	Carcinoma adrenocortical	~5%	Grande, rápida evolução, cossecreção de androgênios (virilização) e mineralocorticoides
	Hiperplasia adrenal macronodular bilateral; doença adrenocortical nodular pigmentada primária (complexo de Carney); McCune-Albright	Raros	—

Pseudo-Cushing (hipercortisolismo funcional, sem tumor): etilismo, depressão grave, obesidade grave, SOP, DM descompensado, estresse físico.

Fisiopatologia e quadro clínico

- Excesso de cortisol → ↑ gliconeogênese, lipólise e catabolismo proteico em múltiplos sistemas; saturação da 11β-HSD2 renal → ações mineralocorticoides (hipertensão diastólica, hipocalemia, edema); supressão do eixo gonadotrófico (hipogonadismo, amenorreia) e tireotrófico (↓ TSH).
- **Sinais mais específicos (discriminatórios)**: equimoses fáceis (fragilidade capilar), estrias violáceas largas (>1 cm) em abdome, flancos, mamas, coxas; pletora facial; miopatia proximal (dificuldade de levantar-se da cadeira sem as mãos ou subir escadas); em crianças – ganho de peso com redução da velocidade de crescimento.
- **Sinais comuns, porém inespecíficos**: obesidade centrípeta, face em lua cheia, giba (coxim adiposo dorsocervical), preenchimento das fossas supraclaviculares, pele fina, acne, hirsutismo (androgênios – mais em carcinoma e ACTH-dependente), irregularidade menstrual, ↓ libido, HAS, DM/intolerância à glicose, dislipidemia, osteoporose e fraturas, nefrolitíase, infecções (fúngicas, oportunistas), má cicatrização, alterações psiquiátricas (depressão, labilidade, insônia, psicose), trombose venosa,

leucocitose com linfopenia e eosinopenia.

- Na SC por ACTH ectópico: hiperpigmentação (pele, cicatrizes, articulações dos dedos e áreas de atrito – excesso de ACTH e outros peptídeos da POMC sobre os melanócitos), evolução rápida, hipocalemia/alcalose intensas.

Diagnóstico (em 3 etapas)

- 1. Excluir glicocorticoide exógeno (oral, inalatório, tópico, intra-articular, injetável).
- 2. Confirmar o hipercortisolismo – rastrear com testes de 1ª linha (≥2 alterados):
  - Cortisol livre urinário de 24 h (≥2 coletas) – acima do limite superior (>3–4× é altamente sugestivo); avaliar creatinina urinária para coleta adequada.
  - Cortisol salivar à meia-noite (≥2 noites) – avalia a perda do ritmo circadiano.
  - Teste de supressão com 1 mg de dexametasona (overnight: 1 mg às 23 h, cortisol sérico às 8 h): cortisol >1,8 µg/dL = não supressão (falso-positivos: estrogênios/ACO – ↑ CBG; indutores do CYP3A4 – fenitoína, carbamazepina, rifampicina).
- 3. Diagnóstico etiológico – dosar ACTH plasmático: ACTH <5–10 pg/mL (suprimido) → ACTH-independente → TC de adrenais. ACTH >20 pg/mL (normal ou alto) → ACTH-dependente → RM de hipófise; testes dinâmicos – supressão com dexametasona em alta dose (8 mg) (supressão >50% do cortisol sugere DC; tumores ectópicos geralmente não suprimem), teste do CRH/desmopressina (resposta exagerada na DC); cateterismo bilateral dos seios petrosos inferiores com estímulo de CRH/desmopressina (padrão-ouro para diferenciar DC de ectópico quando a RM é negativa ou adenoma <6–10 mm): gradiente ACTH central/periférico ≥2 basal ou ≥3 após estímulo = origem hipofisária. Ectópico: TC de tórax/abdome, PET-Ga-DOTATATE.

Tratamento

- **Doença de Cushing**: cirurgia transesfenoidal (1ª linha; remissão ~70–90% em microadenomas com cirurgião experiente). Persistência/recidiva: reoperação, radioterapia hipofisária, fármacos, adrenalectomia bilateral (controle definitivo, mas exige reposição vitalícia e há risco de síndrome de Nelson – crescimento do adenoma com hiperpigmentação intensa).
- **Adenoma adrenal**: adrenalectomia unilateral (laparoscópica). Carcinoma: cirurgia radical + mitotano (adrenolítico) ± quimioterapia. Ectópico: ressecção do tumor; se oculto/metastático → controle farmacológico ou adrenalectomia bilateral.
- **Fármacos**: inibidores da esteroidogênese – cetoconazol (CYP11A1/17A1; hepatotoxicidade), metirapona (CYP11B1), osilodrostat (CYP11B1/B2), etomidato IV (casos graves/agudos), mitotano; ação hipofisária – pasireotida (análogo da somatostatina), cabergolina; antagonista do receptor de glicocorticoide – mifepristona.
- Após cirurgia curativa: insuficiência adrenal transitória (eixo suprimido) → reposição de glicocorticoide por meses até recuperação do eixo (o cortisol indetectável pós-operatório indica remissão).
- Tratar comorbidades (HAS, DM, osteoporose, profilaxia de TEV e infecções).

41. Insuficiência adrenal (IA) e doença de Addison

IA primária (doença de Addison): destruição/disfunção do córtex adrenal → deficiência de glicocorticoides E mineralocorticoides (± androgênios), com ACTH elevado. Rara: prevalência ~100–140 casos/milhão, incidência ~4/milhão/ano; predomina no sexo feminino (2,6:1), diagnosticada geralmente entre a 3ª e 5ª décadas. IA secundária (deficiência de ACTH) ou terciária (CRH – sobretudo por suspensão de glicocorticoide exógeno) é mais frequente (prevalência ~150–280/milhão) – a causa mais comum de IA na prática.

Causas de IA primária	Comentários
Adrenalite autoimune	Causa mais comum em países desenvolvidos (~70–90%); anticorpos anti-21-hidroxilase; isolada ou nas síndromes poliglandulares autoimunes: tipo 1 (APECED, gene AIRE) – infância: candidíase mucocutânea crônica + hipoparatireoidismo + Addison; tipo 2 (Schmidt) – adultos: Addison + doença tireoidiana autoimune ± DM1 (mais comum)
Infecciosas/granulomatosas	Tuberculose (causa histórica mais comum; adrenais aumentadas e depois calcificadas), paracoccidioidomicose (causa infecciosa importante no Brasil), histoplasmose, HIV (CMV, micobactérias atípicas), sífilis
Hemorragia/trombose adrenal	Sepse meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), anticoagulação, síndrome antifosfolípide, trombocitopenia induzida por heparina, trauma
Infiltrativas/neoplásicas	Metástases bilaterais (pulmão, mama, melanoma, rim), linfoma, amiloidose, hemocromatose
Fármacos	Cetoconazol, etomidato, metirapona, mitotano; ↑ metabolismo do cortisol (rifampicina, fenitoína) desmascara IA; inibidores de checkpoint
Genéticas	Adrenoleucodistrofia ligada ao X (meninos/homens jovens; ácidos graxos de cadeia muito longa; sintomas neurológicos), HAC, hipoplasia adrenal congênita (DAX-1), deficiência familiar de glicocorticoide (receptor MC2R)
Cirúrgica	Adrenalectomia bilateral

Fisiopatologia e quadro clínico

- Os sintomas surgem quando >90% do córtex está destruído; são inespecíficos e confundidos com infecções virais, fadiga crônica, depressão ou doenças GI → atraso diagnóstico frequente.
- **Deficiência de glicocorticoide**: fadiga, fraqueza, anorexia, perda de peso, náuseas, vômitos, dor abdominal, mialgias/artralgias, hipotensão, hipoglicemia (mais em crianças), hiponatremia (↑ ADH), anemia normocítica, eosinofilia e linfocitose.
- **Deficiência mineralocorticoide (só na primária)**: hipotensão postural, desidratação, avidez por sal, hiponatremia e hipercalemia, acidose metabólica leve, ↑ ureia/creatinina (pré-renal); renina elevada.
- **Excesso de ACTH (só na primária)**: hiperpigmentação cutâneo-mucosa (mucosa oral, gengivas, linhas palmares, cicatrizes recentes, articulações, mamilos, áreas de atrito) – pela ação do ACTH e α-MSH (derivados da POMC) no receptor MC1R dos melanócitos. Vitiligo associado (autoimunidade).
- Deficiência androgênica (mulheres): ↓ pelos axilares/pubianos, ↓ libido.
- Hipercalcemia leve pode ocorrer. A IA secundária não cursa com hiperpigmentação nem hipercalemia (aldosterona preservada pelo SRAA).
- **Crise adrenal (emergência)**: desencadeada por estresse (infecção, cirurgia, trauma), suspensão abrupta de glicocorticoide, ou hemorragia adrenal; choque hipovolêmico refratário a volume e vasopressores, dor abdominal intensa (simula abdome agudo), febre, vômitos, confusão/coma, hiponatremia, hipercalemia, hipoglicemia.

Diagnóstico

- **Cortisol sérico às 8 h**: <3–5 µg/dL confirma IA; >15–18 µg/dL praticamente exclui (ensaios atuais permitem pontos de corte menores ~14–15).
- **ACTH plasmático**: elevado (>2× o limite superior; muitas vezes >100 pg/mL) na primária; baixo/inapropriadamente normal na secundária.
- Teste de estímulo com ACTH sintético (cortrosina/tetracosactídeo 250 µg IV/IM): cortisol em 30 e 60 min <18 µg/dL (ou <14–15 com imunoensaios novos/LC-MS) = insuficiência. Na IA secundária recente (<4–6 semanas) pode ser falsamente normal (adrenais ainda não atrofiaram).

- Renina (atividade ou concentração) elevada e aldosterona baixa = deficiência mineralocorticoide (primária).
- Etiologia: anticorpos anti-21-hidroxilase; TC de adrenais (atróficas na autoimune; aumentadas/calcificadas em TB, fungos, metástases, hemorragia); ácidos graxos de cadeia muito longa em homens com anticorpos negativos; rastrear outras doenças autoimunes (TSH, glicemia, B12).

Tratamento

- **Glicocorticoide**: hidrocortisona 15–25 mg/dia em 2–3 tomadas (maior dose ao acordar – mimetiza o ritmo) ou prednisolona 3–5 mg/dia. Ajuste clínico (peso, PA, energia) – não por ACTH.
- **Mineralocorticoide (primária)**: fludrocortisona 0,05–0,2 mg/dia, ajustada pela PA, K^+ e renina; dieta liberal em sal.
- DHEA opcional em mulheres com ↓ libido/bem-estar.
- **Educação ("regras dos dias de doença")**: dobrar ou triplicar a dose em febre/doença; hidrocortisona injetável (IM) para vômitos; cartão/pulseira de identificação; dose de estresse em cirurgias (hidrocortisona 50–100 mg IV antes e a cada 6–8 h). Ao iniciar levotiroxina em paciente com IA não tratada → risco de crise.
- **Crise adrenal**: não esperar exames (colher cortisol/ACTH antes, se possível); hidrocortisona 100 mg IV em bolus, seguida de 200 mg/24 h (infusão contínua ou 50 mg 6/6 h); SF 0,9% 1 L na 1ª hora (e depois conforme volemia) com glicose (SG 5%) se hipoglicemia; tratar o fator precipitante. Em altas doses, a hidrocortisona tem efeito mineralocorticoide suficiente (fludrocortisona dispensável até dose <50 mg/dia). Dexametasona 4 mg IV é alternativa se for necessário fazer o teste da cortrosina (não interfere na dosagem de cortisol).

42. Diferenças clínicas entre Síndrome de Cushing e Doença de Addison

Aspecto	Síndrome de Cushing (excesso de cortisol)	Doença de Addison (falta de cortisol e aldosterona)
Peso	Ganho de peso, obesidade centrípeta	Perda de peso, anorexia
Face/corpo	Face em lua cheia, pletora, giba, preenchimento supraclavicular	Emagrecimento, aspecto desidratado
Pele	Fina, frágil, estrias violáceas >1 cm, equimoses, acne, hirsutismo	Hiperpigmentação (mucosas, sulcos palmares, cicatrizes, áreas de atrito); vitiligo
Pressão arterial	Hipertensão (ação mineralocorticoide do cortisol, ↑ angiotensinogênio)	Hipotensão, hipotensão postural, choque na crise
Músculo	Miopatia proximal (catabolismo)	Fraqueza e fadiga generalizadas, mialgias
Glicemia	Hiperglicemia/DM	Hipoglicemia
Sódio	Normal ou ↑ (retenção)	Hiponatremia
Potássio	Hipocalemia (sobretudo ACTH ectópico)	Hipercalemia (primária)
Equilíbrio ácido-base	Alcalose metabólica	Acidose metabólica leve
Hemograma	Leucocitose, linfopenia, eosinopenia, policitemia	Anemia, linfocitose, eosinofilia
Apetite por sal	—	Avidez por sal
Psiquiatria	Depressão, euforia, insônia, psicose	Apatia, depressão, irritabilidade
Osso	Osteoporose, fraturas	—
Gônadas	Hipogonadismo, oligo/amenorreia, ↓ libido	↓ pelos axilares/pubianos (mulheres), ↓ libido

Aspecto	Síndrome de Cushing (excesso de cortisol)	Doença de Addison (falta de cortisol e aldosterona)
Laboratório-chave	Cortisol livre urinário ↑, cortisol salivar noturno ↑, ausência de supressão com dexametasona	Cortisol 8 h ↓, ACTH ↑, renina ↑, sem resposta à cortrosina
Tratamento	Remover a fonte (cirurgia) ou inibir a esteroidogênese	Reposição: hidrocortisona + fludrocortisona

43. Hiperaldosteronismo: tipos e relação com a estenose de artéria renal

Hiperaldosteronismo = produção excessiva de aldosterona. A chave para classificar é a renina: suprimida (primário – autônomo) ou elevada (secundário – resposta à ativação do SRAA).

Tipo	Renina	Aldosterona	Causas
Primário	↓ (suprimida)	↑	Hiperplasia adrenal bilateral idiopática (~60–65%); adenoma produtor de aldosterona – síndrome de Conn (~30–35%; mutações KCNJ5); hiperplasia unilateral; carcinoma (raro); hiperaldosteronismo familiar tipo I (suprimível por glicocorticoide – gene quimérico CYP11B1/CYP11B2 regulado pelo ACTH), tipos II–IV
Secundário	↑	↑	Estenose de artéria renal (hipertensão renovascular), hipertensão maligna, tumor produtor de renina (reninoma); estados edematosos com ↓ volume circulante efetivo (IC, cirrose, síndrome nefrótica); diuréticos; síndromes de Bartter e Gitelman (normotensos); gestação
Pseudo-hiperaldosteronismo	↓	↓	Excesso de ação mineralocorticoide sem aldosterona: síndrome de Liddle (ENaC hiperativo), alcaçuz (inibe 11β-HSD2), excesso aparente de mineralocorticoide congênito, Cushing (ACTH ectópico), HAC por 11β ou 17α-hidroxilase (DOC), tumores secretores de DOC

Hiperaldosteronismo primário (HAP)

- Causa endócrina mais comum de hipertensão secundária (~5–10% dos hipertensos; até ~20% na HAS resistente).
- Fisiopatologia: aldosterona autônoma → retenção de Na^+ e água (expansão volêmica → HAS e supressão da renina), excreção de K^+ e H^+ → hipocalemia e alcalose metabólica. Ausência de edema pelo fenômeno de "escape mineralocorticoide" (natriurese pressórica e peptídeos natriuréticos).
- Clínica: HAS, frequentemente resistente; hipocalemia (presente em apenas ~9–37% – sua ausência não exclui), fraqueza muscular, cãibras, parestesias, poliúria/noctúria (DI nefrogênico hipocalêmico), tetania (alcalose); risco cardiovascular e renal desproporcional ao nível pressórico (fibrose miocárdica, FA, AVC, albuminúria).
- Quem rastrear (diretriz da Endocrine Society): HAS resistente ou ≥150/100 mmHg; HAS + hipocalemia (espontânea ou induzida por diurético); HAS + incidentaloma adrenal; HAS + apneia do sono; HAS + história familiar de HAS/AVC precoce (<40 anos); parentes de 1° grau de portadores; HAS + FA. A diretriz mais recente (2025) passou a recomendar rastreamento em todos os hipertensos.
- **Rastreamento**: relação aldosterona/atividade de renina plasmática (RAR) – coleta pela manhã, em pé/sentado, com K^+ corrigido; RAR elevada (geralmente >20–30 ng/dL por ng/mL/h) com aldosterona ≥10–15 ng/dL e renina suprimida = positivo. Interferências: espironolactona/eplerenona e diuréticos (suspender ~4 semanas), IECA/BRA/iSGLT2 (↑ renina → falso-negativo), betabloqueadores (↓ renina → falso-positivo), hipocalemia (↓ aldosterona). Verapamil, hidralazina e doxazosina são permitidos.

- Confirmação (supressão da aldosterona): infusão de soro fisiológico (2 L em 4 h – aldosterona pós >6–10 ng/dL confirma), sobrecarga oral de sódio, captopril, fludrocortisona. Dispensável se hipocalemia espontânea + renina indetectável + aldosterona >20 ng/dL.
- **Subtipagem**: TC de adrenais (afasta carcinoma; incidentalomas não funcionantes são comuns após 40 anos) → cateterismo de veias adrenais (padrão-ouro para lateralizar, em candidatos à cirurgia).
- **Tratamento**: doença unilateral (adenoma) → adrenalectomia laparoscópica (cura a hipocalemia sempre e a HAS em ~35–60%); bilateral ou não cirúrgico → antagonistas mineralocorticoides: espironolactona (efeitos antiandrogênicos – ginecomastia, disfunção erétil, irregularidade menstrual) ou eplerenona (mais seletiva), ± amilorida; hiperaldosteronismo suprimível por glicocorticoide → dexametasona/prednisona em baixa dose.

Estenose de artéria renal e hiperaldosteronismo secundário

- Fisiopatologia (modelo de Goldblatt): estenose → ↓ pressão de perfusão na arteríola aferente → células justaglomerulares ↑ renina → ↑ angiotensina II (vasoconstrição) → ↑ aldosterona → retenção de Na^+/água → hipertensão renovascular com renina e aldosterona elevadas (hiperaldosteronismo secundário, hiper-reninêmico) → hipocalemia e alcalose podem ocorrer.
- **Etiologias**: aterosclerose (~90%; idosos, tabagistas, diabéticos, doença vascular difusa; lesão ostial/terço proximal) e displasia fibromuscular (~10%; mulheres jovens 15–50 anos; terço médio-distal, aspecto de "colar de contas" na angiografia).
- **Pistas clínicas**: HAS de início <30 anos (displasia) ou >55 anos grave/acelerada; HAS resistente, maligna ou piora súbita de HAS antes controlada; sopro abdominal sistodiastólico; ↑ creatinina >30% após IECA/BRA (estenose bilateral ou rim único – a TFG depende da vasoconstrição eferente pela angiotensina II); edema agudo de pulmão súbito ("flash") recorrente; assimetria renal >1,5 cm; doença aterosclerótica difusa; hipocalemia inexplicada.
- **Diagnóstico**: USG Doppler das artérias renais (triagem não invasiva – velocidade de pico sistólico >180–200 cm/s, relação renal/aorta >3,5), angio-TC ou angio-RM (cuidado com contraste na DRC/gadolínio), arteriografia (padrão-ouro, permite intervenção). Renina periférica elevada; cintilografia com captopril em desuso.
- **Tratamento**: displasia fibromuscular → angioplastia transluminal percutânea sem stent (alta taxa de cura da HAS). Aterosclerótica → tratamento clínico otimizado (anti-hipertensivos incluindo IECA/BRA com monitorização da função renal, estatina, antiagregante, cessar tabagismo) – estudos ASTRAL e CORAL não mostraram benefício rotineiro do stent; revascularização reservada a edema pulmonar súbito recorrente, HAS refratária ou perda progressiva de função renal.

44. Laboratório e imagem das adrenais; diagnóstico diferencial e tratamento

Dosagens laboratoriais

Exame	Cuidados / interpretação
Cortisol sérico	Coletar às 8 h (pico); ↓ na IA; ↑ com estrogênio/gestação (↑ CBG). Isolado não diagnostica Cushing. Pós-dexametasona 1 mg: <1,8 µg/dL = supressão normal
Cortisol livre urinário 24 h	Integra a secreção diária; útil no rastreio do Cushing; ↑ falsamente em alta ingesta hídrica, pseudo-Cushing; ↓ na DRC
Cortisol salivar noturno	Avalia o nadir (23–24 h); coleta domiciliar; alterado em trabalhadores noturnos
ACTH	Tubo com EDTA, gelo e processamento rápido (degradação); ↑ na IA primária e Cushing ACTH-dependente; suprimido no Cushing adrenal e no uso de glicocorticoide
Na^+ e K^+	Hiponatremia + hipercalemia → IA primária; hipocalemia + alcalose → hiperaldosteronismo, Cushing (ectópico), uso de diuréticos

Exame	Cuidados / interpretação
Aldosterona e renina	Coleta matinal, após 2 h em pé/sentado, K^+ normal; relação aldosterona/renina para HAP; renina ↑ + aldosterona ↓ = IA primária
Catecolaminas e metanefrinas	Investigação de feocromocitoma/paraganglioma: metanefrinas livres plasmáticas (coleta em decúbito por 20–30 min) ou metanefrinas fracionadas urinárias de 24 h – mais sensíveis que as catecolaminas (metabolização contínua intratumoral pela COMT). Valores >3–4× o limite superior são praticamente diagnósticos. Interferências: ADT, IRSN, levodopa, IMAO, cocaína, descongestionantes, abstinência de clonidina, estresse agudo
DHEA-S, androstenediona, testosterona	Tumores virilizantes (DHEA-S muito ↑ → carcinoma adrenal), HAC
17-OH-progesterona	HAC por 21-hidroxilase

Feocromocitoma – essencial

- Tumor de células cromafins da medula adrenal (paraganglioma se extra-adrenal); ~0,1–0,6% dos hipertensos; até ~35–40% hereditários (NEM2A/2B – RET, von Hippel-Lindau, NF1, SDHx).
- Clínica: tríade cefaleia + sudorese + palpitações com HAS paroxística ou sustentada, palidez, tremor, ansiedade, hiperglicemia, hipotensão ortostática; crises desencadeadas por anestesia, fármacos (metoclopramida, betabloqueador sem alfa), palpação.
- Imagem: TC (>10 UH, heterogêneo) ou RM (hiperintenso em T2 – "lâmpada acesa"); cintilografia com MIBG ou PET-DOTATATE/FDG para doença extra-adrenal/metástases.
- Tratamento: bloqueio α-adrenérgico primeiro (fenoxibenzamina ou doxazosina, 7–14 dias) + dieta rica em sal e líquidos; β-bloqueador somente após o α (betabloqueio isolado → α sem oposição → crise hipertensiva); depois adrenalectomia laparoscópica; seguimento anual e teste genético.

Imagem das adrenais

- **Incidentaloma adrenal**: massa ≥1 cm descoberta em exame feito por outro motivo (~4–7% das TC, ↑ com a idade). Toda lesão exige avaliação de (1) malignidade (imagem) e (2) funcionalidade: teste de supressão com 1 mg de dexametasona (hipercortisolismo – incluindo a "secreção autônoma leve de cortisol"), metanefrinas (feocromocitoma) e aldosterona/renina se HAS ou hipocalemia; DHEA-S/esteroides sexuais se suspeita de carcinoma.
- **Adenoma (benigno, rico em lipídio)**: pequeno (<4 cm), homogêneo, contornos regulares; TC sem contraste ≤10 UH (praticamente diagnóstico); se >10 UH (adenoma pobre em lipídio) → TC com protocolo de washout: washout absoluto ≥60% e relativo ≥40% em 15 min; RM com desvio químico: queda de sinal na fase oposta (gordura intracitoplasmática).
- **Carcinoma adrenocortical**: >4–6 cm, heterogêneo, necrose, hemorragia, calcificações, contornos irregulares, >20 UH sem contraste, washout lento, invasão local (veia cava, renal) e metástases; crescimento rápido em imagens seriadas.
- **Feocromocitoma**: >10 UH, realce intenso, heterogêneo/cístico, hipersinal em T2.
- **Mielolipoma**: gordura macroscópica (densidade negativa, < −20 UH) – benigno, não funcionante.
- Metástases: bilaterais, heterogêneas, washout baixo, história de neoplasia (PET-FDG útil). Hemorragia: hiperdensa aguda. TB/paracoco: aumento bilateral, depois calcificação. Autoimune: adrenais atróficas.
- RM de adrenal alternativa à TC (gestantes, crianças, alergia a contraste). Biópsia percutânea raramente indicada (nunca antes de excluir feocromocitoma).
- Conduta: cirurgia se funcionante (Cushing, feocromocitoma, aldosteronoma) ou suspeita de malignidade/≥4 cm com características indeterminadas; lesões benignas não funcionantes <4 cm não precisam de seguimento por imagem (diretriz ESE 2023).

Anatomopatologia: histologia normal e tumores corticais (Cushing de origem adrenal)

- **Normal**: cápsula → zona glomerulosa (fina, células pequenas em arcos) → zona fasciculada (larga, cordões de células claras vacuolizadas – lipídios) → zona reticular (células eosinofílicas com lipofuscina) → medula (células cromafins basofílicas em ninhos, com cromogranina/sinaptofisina +).
- **Adenoma adrenocortical**: nódulo bem circunscrito, geralmente <4–5 cm e <50 g, amarelo à macroscopia (lipídios), por vezes encapsulado; células semelhantes às da fasciculada, com núcleos uniformes e raras mitoses. Se produtor de cortisol → atrofia do córtex adjacente e da adrenal contralateral (supressão do ACTH). Adenoma de Conn: córtex adjacente sem atrofia; pode ter corpos de espironolactona (inclusões eosinofílicas lamelares) após tratamento.
- **Carcinoma adrenocortical**: raro, agressivo; massas grandes (>100 g, frequentemente >500 g), variegadas, com necrose, hemorragia e alterações císticas, invasão capsular/vascular; critérios de Weiss (≥3 de 9 = maligno): alto grau nuclear, >5 mitoses/50 CGA, mitoses atípicas, células claras ≤25%, arquitetura difusa, necrose, invasão venosa, sinusoidal e capsular; Ki-67 elevado. Imuno-histoquímica: SF-1, inibina, melan-A positivos (origem cortical).
- **Hiperplasia cortical**: bilateral difusa (ACTH-dependente – doença de Cushing/ectópico) ou nodular (macronodular – ACTH-independente; micronodular pigmentada – Carney).

Diagnóstico diferencial e tratamento das doenças adrenais – síntese

Condição	Pista	Exame-chave	Tratamento
Cushing ACTH-dependente (hipofisário)	Instalação lenta, mulher	ACTH ≥20; supressão com 8 mg; RM; CSPI	Cirurgia transesfenoidal
Cushing ectópico	Rápido, hipocalemia, hiperpigmentação, tabagista	ACTH muito ↑; sem supressão; CSPI sem gradiente	Ressecção do tumor / inibidores / adrenalectomia bilateral
Cushing adrenal	Massa adrenal; virilização sugere carcinoma	ACTH suprimido; TC	Adrenalectomia (+ mitotano se carcinoma)
IA primária (Addison)	Hiperpigmentação, hipercalemia	Cortisol ↓, ACTH ↑, renina ↑, cortrosina	Hidrocortisona + fludrocortisona
IA secundária	Uso prévio de corticoide, doença hipofisária	Cortisol ↓, ACTH ↓/normal	Hidrocortisona (sem fludrocortisona)
Hiperaldosteronismo primário	HAS resistente ± hipocalemia	RAR ↑; infusão salina; TC; cateterismo	Adrenalectomia (unilateral) / espironolactona
Feocromocitoma	Crises adrenérgicas, HAS paroxística	Metanefrinas; TC/RM	α-bloqueio → cirurgia
HAC	Genitália ambígua, perda de sal, virilização	17-OHP	Glicocorticoide ± fludrocortisona

RESUMOS – BLOCO 5: TIREOIDE

45. Morfofisiologia e histologia da tireoide

- **Anatomia**: dois lobos unidos por um istmo (± lobo piramidal), anterior à traqueia, entre a cartilagem cricoide e a incisura supraesternal; pesa 12–20 g, altamente vascularizada (artérias tireóideas superior – ramo da carótida externa – e inferior – do tronco tireocervical) e de consistência macia. Relações: nervos laríngeos recorrentes (sulco traqueoesofágico) e ramo externo do laríngeo superior; paratireoides na face posterior. Origem embriológica: assoalho da faringe (forame cego), descendo pelo ducto tireoglosso (cisto do ducto tireoglosso; tireoide lingual).

- **Histologia**: unidade funcional = folículo – epitélio cúbico simples de células foliculares (polarizadas: face basolateral voltada para os capilares, face apical para o lúmen) circundando o coloide (rico em tireoglobulina – Tg). Epitélio achatado = glândula pouco ativa; cilíndrico alto com coloide escasso e vacúolos de reabsorção = glândula estimulada (Graves). Células C (parafoliculares), derivadas da crista neural (corpo ultimobranquial), produzem calcitonina – origem do carcinoma medular.

Síntese dos hormônios tireoidianos (HT)

Etapa	Descrição
1. Captação do iodeto	NIS (simportador Na^+/I^-) na membrana basolateral concentra o iodeto 20–40× (estimulado por TSH; inibido por perclorato, tiocianato; também presente em glândulas salivares, mama, estômago)
2. Efluxo apical	Iodeto passa ao coloide pela pendrina (defeito → síndrome de Pendred: bócio + surdez)
3. Oxidação e organificação	Tireoperoxidase (TPO) + H_2O_2 (gerado pela DUOX2) oxida o iodeto e o incorpora a resíduos de tirosina da Tg → MIT e DIT
4. Acoplamento	TPO acopla iodotirosinas por ligação éter: DIT + DIT = T4; MIT + DIT = T3
5. Armazenamento	Tg iodada armazenada no coloide (reserva para semanas)
6. Reabsorção e secreção	TSH estimula endocitose do coloide → fusão com lisossomos → proteólise da Tg → liberação de T4 (~80–90%) e T3 na circulação
7. Reciclagem	MIT e DIT não acoplados são desiodados pela desalogenase (DEHAL1) → iodo reutilizado

- Tionamidas (metimazol, PTU) inibem a TPO (etapas 3–4). Wolff-Chaikoff: excesso agudo de iodo inibe transitoriamente a organificação (base do uso de Lugol pré-operatório); falha no escape → hipotireoidismo induzido por iodo. Jod-Basedow: iodo induz hipertireoidismo em glândula autônoma (BMNT) ou carente de iodo.
- **Transporte**: >99% ligados a proteínas – TBG (~70%), transtirretina e albumina; livres: ~0,03% do T4 e ~0,3% do T3. Estrogênio/gestação ↑ TBG (↑ T4 total, T4 livre normal).
- **Desiodases**: D1 (fígado, rim, tireoide) e D2 (SNC, hipófise, músculo, tecido adiposo marrom) convertem T4 → T3 (forma ativa; ~80% do T3 circulante vem da conversão periférica); D3 inativa (T4 → T3 reverso; T3 → T2). PTU, propranolol (altas doses), glicocorticoides e amiodarona inibem D1.
- Ações (receptores nucleares TRα – coração, SNC, osso – e TRβ – fígado, hipófise): ↑ taxa metabólica basal e termogênese (Na^+/K^+-ATPase, UCP1), ↑ consumo de O_2; coração – cronotropismo e inotropismo (↑ α-MHC, SERCA2, ↑ receptores β-adrenérgicos), ↓ resistência vascular; desenvolvimento do SNC (fetal e neonatal – cretinismo) e crescimento ósseo; metabolismo de carboidratos, lipídios (↑ receptor de LDL – hipotireoidismo eleva LDL) e proteínas; motilidade intestinal.

Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide

- TRH (hipotálamo) → TSH (tireotrofos; glicoproteína com subunidades α e β; a glicosilação modulada pelo TRH influencia sua atividade biológica) → receptor de TSH (acoplado à proteína Gs) na célula folicular → ↑ todas as etapas da síntese, secreção, crescimento e vascularização da tireoide.
- Feedback negativo dos HT (principalmente T3 gerado intra-hipofisário pela D2) sobre TRH e TSH; os HT são os reguladores dominantes do TSH. Dopamina, glicocorticoides e somatostatina suprimem o TSH (relevante só em doses farmacológicas).
- Relação log-linear entre TSH e T4 livre: pequenas variações do T4L geram grandes variações do TSH → TSH é o teste mais sensível para disfunção tireoidiana primária (ensaios ultrassensíveis distinguem valores suprimidos dos normais): TSH baixo = hipertireoidismo; TSH alto = hipotireoidismo.

46. Hipertireoidismo e tireotoxicose

Tireotoxicose: estado clínico de excesso de HT nos tecidos, de qualquer causa. Hipertireoidismo: tireotoxicose por produção e secreção aumentadas pela própria tireoide (captação de iodo ↑). Prevalência de hipertireoidismo ~0,5–2% (mulheres 5–10×).

Causa	Mecanismo / pistas	Captação (RAIU) / cintilografia
Doença de Graves (60–80%)	Autoimune: TRAb estimulador (TSI) ativa o receptor de TSH; mulheres 20–50 anos, tabagismo; bócio difuso (sopro/frêmito), oftalmopatia (exoftalmia, edema periorbital, diplopia), dermopatia (mixedema pré-tibial), acropaquia; associação com outras autoimunes	↑ difusa
Bócio multinodular tóxico	Idosos, área carente de iodo; nódulos autônomos; Jod-Basedow	↑ heterogênea (áreas quentes e frias)
Adenoma tóxico (doença de Plummer)	Nódulo autônomo (mutação ativadora do receptor de TSH), geralmente >2,5–3 cm	Nódulo quente com supressão do restante
Tireoidite subaguda granulomatosa (De Quervain)	Pós-viral; dor cervical intensa irradiando para mandíbula/ouvido, febre, VHS/PCR muito ↑; fases: tireotóxica → hipotireóidea → eutireoidismo	↓ (quase nula)
Tireoidite silenciosa / pós-parto (linfocíticas)	Indolor; pós-parto até 12 meses; anti-TPO +	↓
Induzida por amiodarona	Tipo 1 (excesso de iodo em glândula doente – ↑ síntese) x tipo 2 (tireoidite destrutiva)	Baixa (tipo 2) / variável
Tireotoxicose factícia	Ingestão de HT (emagrecimento); tireoglobulina sérica baixa, tireoide pequena	↓
Outras	TSHoma (TSH normal/↑), hCG (mola hidatiforme, coriocarcinoma, hiperêmese gravídica), struma ovarii, metástases de carcinoma folicular, iodo (contrastes)	Variável

Quadro clínico

- **Hipermetabolismo e hiperatividade adrenérgica**: perda de peso com apetite aumentado (idosos podem ter anorexia), intolerância ao calor, sudorese, pele quente e úmida, palpitações, taquicardia sinusal, fibrilação atrial (10–15%, sobretudo idosos), HAS sistólica com pressão de pulso ampla, IC de alto débito; tremor fino de extremidades, hiperreflexia, ansiedade, irritabilidade, labilidade emocional, insônia, déficit de concentração; fraqueza muscular proximal (miopatia tireotóxica); ↑ frequência evacuatória/diarreia; oligomenorreia, ↓ fertilidade, ginecomastia; osteoporose; prurido, cabelos finos, onicólise; hipercalcemia leve.
- **Olhos**: retração palpebral e "olhar fixo" (atraso palpebral) ocorrem em qualquer tireotoxicose (hiperatividade simpática no músculo de Müller); oftalmopatia infiltrativa (proptose, quemose, oftalmoplegia, neuropatia óptica compressiva) é exclusiva de Graves (TRAb e anti-IGF-1R ativam fibroblastos orbitários → GAGs e adipogênese).
- Hipertireoidismo apático (idosos): fadiga, depressão, perda de peso, FA/IC, sem sintomas adrenérgicos exuberantes.
- Paralisia periódica hipocalêmica tireotóxica (homens asiáticos).
- **Crise tireotóxica (tempestade tireoidiana)**: emergência – febre alta, taquiarritmias, IC, agitação/delirium/coma, vômitos, diarreia, icterícia; desencadeada por infecção, cirurgia, parto, iodo, suspensão de tionamida; escore de Burch-Wartofsky; mortalidade 10–30%.

Diagnóstico

- TSH suprimido (<0,01–0,1 mUI/L) + T4 livre elevado = hipertireoidismo clínico; T3-toxicose: TSH ↓, T4L normal, T3 ↑ (fases iniciais, nódulos tóxicos); subclínico: TSH ↓ com T4L e T3 normais (risco de FA e osteoporose em idosos – tratar se TSH <0,1 e >65 anos/cardiopatas/osteoporose).
- TRAb (anticorpo antirreceptor de TSH): diagnóstico de Graves (sensibilidade e especificidade >95%); dispensa cintilografia em quadro típico; prediz remissão/recidiva e risco de tireotoxicose fetal/neonatal na gestante.
- Captação de iodo radioativo de 24 h e cintilografia (I-123 ou Tc-99m): diferencia hipertireoidismo (captação ↑) de tireotoxicose destrutiva ou exógena (captação ↓); identifica nódulo quente. Contraindicada na gestação/lactação.
- **USG com Doppler**: Graves – glândula aumentada, hipoecogênica, heterogênea, com fluxo intenso difuso ("inferno tireoidiano"); tireoidites – fluxo reduzido; avalia nódulos.
- Outros: VHS/PCR (subaguda), Tg (baixa na factícia), hemograma e transaminases basais antes de tionamidas, ECG, eletrólitos.

Caso Mário (S15P2)

54 anos, fraqueza, tremores, ansiedade, pele quente, palpitações, perda de 5 kg em 2 semanas, FA, PAS 148, tireoide sem alterações palpáveis, TSH suprimido + T4L ↑ = tireotoxicose. Conduta imediata: betabloqueador (propranolol – controla palpitações, tremores e labilidade; também ↓ conversão T4→T3) e anticoagulação conforme CHA_2DS_2-VASc. Investigar a etiologia: TRAb, captação/cintilografia, USG Doppler, VHS (tireoidite indolor ou Graves sem bócio palpável são possibilidades; perda de peso muito rápida e ausência de bócio levantam também tireoidite/exógena). Tratamento definitivo conforme a causa.

47. Hipotireoidismo

Deficiência de HT; prevalência de hipotireoidismo clínico ~0,3–2% e subclínico ~4–10%, maior em mulheres e idosos. Primário (~95%): falência da tireoide (TSH ↑). Central (secundário – hipófise; terciário – hipotálamo): TSH baixo/normal inapropriado com T4L baixo.

Causa	Comentário
Tireoidite de Hashimoto (crônica autoimune)	Causa mais comum em áreas suficientes em iodo (como o Brasil); anti-TPO em ~90–95%; mulheres, associação com outras autoimunes; bócio firme, indolor, ou glândula atrófica; risco de linfoma de tireoide
Deficiência de iodo	Causa mais comum no mundo (bócio endêmico)
Iatrogênico	Tireoidectomia, iodo radioativo, radioterapia cervical
Fármacos	Amiodarona, lítio, interferon-α, inibidores de checkpoint imunológico, inibidores de tirosina-quinase, excesso de iodo, tionamidas em excesso
Tireoidites transitórias	Fase hipotireóidea da subaguda, silenciosa e pós-parto
Congênito	~1:2.000–4.000 RN; disgenesia (ectopia – mais comum, agenesia, hipoplasia) ou disormonogênese; triagem neonatal (TSH no teste do pezinho) – tratar precocemente para evitar cretinismo (deficiência intelectual, baixa estatura)
Central	Tumores hipofisários, cirurgia/radioterapia, Sheehan, hipofisite

Quadro clínico (lentificação metabólica + acúmulo de glicosaminoglicanos)

- **Gerais**: fadiga, sonolência, intolerância ao frio, ganho de peso modesto (retenção hídrica), rouquidão.
- **Pele e fâneros**: pele seca, fria, áspera e pálida/amarelada (carotenemia), mixedema (edema duro, sem cacifo – GAGs; facies mixedematosa com edema periorbital), cabelos grossos e quebradiços, madarose (queda do terço lateral das sobrancelhas), unhas frágeis, macroglossia.

- **Cardiovascular**: bradicardia, ↓ débito cardíaco, HAS diastólica, derrame pericárdico, dislipidemia (↑ LDL), aterosclerose acelerada.
- **Neuromuscular**: reflexos tendinosos com fase de relaxamento lentificada (sinal clássico), mialgias, cãibras, ↑ CK, síndrome do túnel do carpo, ataxia; depressão, lentificação cognitiva, demência reversível.
- **GI**: constipação, íleo. Reprodutivo: menorragia, oligomenorreia, infertilidade, abortamento; hiperprolactinemia (↑ TRH) com galactorreia. Respiratório: hipoventilação, apneia do sono, derrame pleural.
- **Laboratório**: hiponatremia (↓ clearance de água livre), anemia (normo/macrocítica; associação com anemia perniciosa), ↑ CK, ↑ LDL, ↑ transaminases.
- **Crianças**: atraso de crescimento e da IO, atraso puberal (ou PP na síndrome de Van Wyk-Grumbach), queda do rendimento escolar.
- Coma mixedematoso (emergência, idosos, inverno, infecções, sedativos): hipotermia, rebaixamento do sensório, hipoventilação com hipercapnia, bradicardia, hipotensão, hiponatremia, hipoglicemia → UTI, levotiroxina IV (ataque 200–400 µg) ± T3, hidrocortisona (até excluir IA associada), suporte ventilatório, aquecimento passivo, tratar precipitante.

Diagnóstico e tratamento

- TSH ↑ + T4L ↓ = hipotireoidismo primário clínico; TSH ↑ + T4L normal = subclínico; anti-TPO confirma etiologia autoimune (e prediz progressão ~4%/ano no subclínico). USG não é necessária rotineiramente (útil se nódulo palpável): Hashimoto – glândula hipoecogênica e heterogênea, com septações/pseudonódulos. T3 não é útil no diagnóstico de hipotireoidismo.
- **Levotiroxina (T4 sintético)**: dose plena ~1,6 µg/kg/dia (peso ideal) em adultos jovens sem cardiopatia; idosos e coronariopatas: iniciar 12,5–25 µg/dia e aumentar lentamente (risco de isquemia/arritmia). Tomar em jejum, 30–60 min antes do café (ou ao deitar, ≥3 h após o jantar), longe de cálcio, ferro, IBP, sevelâmer, colestiramina (↓ absorção). Meia-vida ~7 dias → reavaliar TSH em 6–8 semanas após cada ajuste; meta: TSH na faixa normal (alvo individualizado; idosos aceitam valores mais altos). No hipotireoidismo central, monitorar pelo T4L (TSH não serve).
- **Gestação**: ↑ necessidade (~25–50%) – aumentar ~30% (2 doses extras por semana) assim que confirmada a gravidez; TSH a cada 4 semanas na 1ª metade; alvo TSH <2,5 mUI/L (ou dentro da referência trimestre-específica).
- **Subclínico**: tratar se TSH ≥10 mUI/L; entre limite superior e 10 → individualizar (gestação ou desejo de engravidar, anti-TPO +, sintomas, bócio, risco CV, jovens); evitar tratar idosos >70 anos com TSH discretamente elevado.
- Efeitos adversos do excesso: tireotoxicose iatrogênica (FA, osteoporose).

48. Interpretação laboratorial: hormônios tireoidianos e anticorpos

TSH	T4 livre	T3	Interpretação principal
↑	↓	↓/N	Hipotireoidismo primário clínico
↑	N	N	Hipotireoidismo subclínico (repetir em 6–12 semanas; recuperação de doença não tireoidiana; adesão irregular à LT4)
↓	↑	↑	Hipertireoidismo/tireotoxicose clínica
↓	N	↑	T3-toxicose
↓	N	N	Hipertireoidismo subclínico; uso de glicocorticoide/dopamina; 1° trimestre da gestação (hCG); recuperação de doença grave
↓/N	↓	↓/N	Hipotireoidismo central (ou doença não tireoidiana grave)

TSH	T4 livre	T3	Interpretação principal
N/↑	↑	↑	TSHoma ou resistência aos HT (RTHβ); interferência (anticorpos heterofílicos, biotina)
N	N/↓	↓ (T3 reverso ↑)	Síndrome do eutireoidiano doente (doença grave, jejum – ↓ D1, ↑ D3); não tratar

- **TSH**: melhor exame inicial (rastreio) – exceto suspeita de doença hipofisária, primeiros meses de tratamento do hipertireoidismo (TSH pode ficar suprimido por meses) e pacientes graves.
- T4 livre preferível ao T4 total (independe de alterações da TBG). T3 útil no hipertireoidismo (T3-toxicose, gravidade) – não no hipotireoidismo.
- Anti-TPO (antiperoxidase): marcador de autoimunidade – Hashimoto (~90–95%), também em ~70–80% dos Graves e em 10–15% da população geral; prediz progressão do subclínico, tireoidite pós-parto e hipotireoidismo induzido por amiodarona/lítio/interferon.
- Anti-Tg (antitireoglobulina): menos sensível; seu principal uso é no seguimento do carcinoma diferenciado – sua presença invalida a dosagem de Tg (interferência no ensaio), e seus títulos servem como marcador substituto.
- TRAb (antirreceptor de TSH): Graves (estimuladores – TSI); bloqueadores raros (hipotireoidismo atrófico, transitório neonatal). Na gestante com Graves (atual ou tratado), dosar no 2° trimestre: atravessa a placenta → tireotoxicose fetal/neonatal.
- **Tireoglobulina sérica**: marcador tumoral após tireoidectomia total + ablação no carcinoma diferenciado (deve ficar indetectável); baixa na tireotoxicose factícia (alta nas demais causas).
- Calcitonina (± CEA): marcador do carcinoma medular.
- **Interferências**: biotina (suplementos capilares – resultados falsos em imunoensaios; suspender 2–3 dias), anticorpos heterofílicos, macro-TSH; estrogênio/gestação ↑ TBG (↑ T4 total); amiodarona (T4 ↑, T3 ↓, TSH transitoriamente ↑); heparina (↑ T4L artefatual).

49. Farmacologia das disfunções tireoidianas

Fármaco	Mecanismo	Uso	Efeitos adversos / observações
Levotiroxina (T4)	Reposição; convertida em T3 nos tecidos; meia-vida ~7 dias (1 dose/dia)	Hipotireoidismo; supressão do TSH no câncer de tireoide	Excesso → tireotoxicose, FA, osteoporose. Interações: cálcio, ferro, IBP, colestiramina, café; estrogênio ↑ necessidade; indutores enzimáticos
Liotironina (T3)	Hormônio ativo, meia-vida curta	Coma mixedematoso (adjuvante); preparo para cintilografia	Picos séricos, arritmias; não indicada como rotina
Metimazol (tiamazol)	Inibe a TPO (organificação e acoplamento); meia-vida longa → 1×/dia	1ª escolha no hipertireoidismo (Graves, preparo para RAI/cirurgia, BMNT/adenoma em quem não fará tratamento definitivo); dose inicial 10–30 mg/dia conforme gravidade	Agranulocitose (0,2–0,5%, idiossincrásica, geralmente nos primeiros 3 meses – orientar a suspender e fazer hemograma se febre ou dor de garganta), rash/prurido (mais comum), artralgia, hepatotoxicidade colestática, embriopatia (aplasia cútis, atresia de cóanas/esôfago) – evitar no 1° trimestre

Fármaco	Mecanismo	Uso	Efeitos adversos / observações
Propiltiouracil (PTU)	Inibe a TPO e a desiodase D1 periférica (↓ conversão T4→T3); meia-vida curta (3×/dia)	1° trimestre da gestação e crise tireotóxica; intolerância ao metimazol	Hepatotoxicidade grave (hepatite fulminante), agranulocitose, vasculite ANCA-positiva
β-bloqueadores	Antagonismo adrenérgico; propranolol em altas doses ↓ conversão T4→T3	Controle sintomático rápido (taquicardia, tremor, ansiedade) em qualquer tireotoxicose, inclusive tireoidites; atenolol/metoprolol alternativas; diltiazem/verapamil se contraindicação	Broncoespasmo (asma), bradicardia, IC descompensada
Iodo inorgânico (Lugol, iodeto de potássio)	Efeito Wolff-Chaikoff (↓ síntese) e ↓ liberação de HT; ↓ vascularização da glândula	Preparo pré-tireoidectomia no Graves (7–10 dias); crise tireotóxica (≥1 h após a tionamida, para não fornecer substrato); proteção tireoidiana em acidentes nucleares	Escape em ~2 semanas; Jod-Basedow; não usar antes de RAI
Iodo radioativo (I-131)	Captado pelo NIS → radiação β destrói o tecido tireoidiano	Graves, BMNT, adenoma tóxico; ablação/terapia no carcinoma diferenciado	Hipotireoidismo (esperado no Graves); piora da oftalmopatia (profilaxia com prednisona, evitar se ativa/grave); tireoidite actínica. Contraindicado em gestação e lactação; evitar gestar por 6 meses
Glicocorticoides	↓ conversão T4→T3; imunossupressão	Crise tireotóxica (hidrocortisona); oftalmopatia moderada-grave ativa (pulsoterapia de metilprednisolona IV); tireoidite subaguda (prednisona) e amiodarona tipo 2	—
AINEs	Anti-inflamatório	Tireoidite subaguda leve	—
Teprotumumabe; selênio	Anticorpo anti-IGF-1R; antioxidante	Oftalmopatia de Graves moderada-grave (teprotumumabe); leve (selênio)	Hiperglicemia, perda auditiva (teprotumumabe)
Colestiramina; lítio	Interrompe circulação êntero-hepática dos HT; inibe liberação	Adjuvantes na crise ou intoxicação	—

Tratamento da doença de Graves – resumo

- **Três opções definitivas/de controle**: (1) tionamida por 12–18 meses (remissão em ~30–50%; maior chance se bócio pequeno, TRAb baixo); (2) iodo radioativo; (3) tireoidectomia total (bócio volumoso compressivo, nódulo suspeito, oftalmopatia grave, gestante intolerante a tionamida, desejo de gestação próxima, hiperparatireoidismo concomitante). Complicações da cirurgia: hipoparatireoidismo, lesão do nervo laríngeo recorrente (rouquidão).
- Sempre: betabloqueador para sintomas; cessar tabagismo (piora oftalmopatia).
- Crise tireotóxica (ordem): β-bloqueador (propranolol) → PTU (ou metimazol) → iodo 1 h depois → hidrocortisona → suporte (antitérmicos – paracetamol, não salicilatos; hidratação; tratar desencadeante); considerar colestiramina e plasmaférese.

50. Histopatologia da doença de Graves e da tireoidite de Hashimoto

Aspecto	Doença de Graves	Tireoidite de Hashimoto
Macroscopia	Glândula aumentada de forma difusa e simétrica, superfície lisa, consistência macia, vermelha-carnosa (hipervascularizada)	Aumento difuso e simétrico (fase bociosa), cápsula íntegra, superfície pálida, castanho-amarelada, firme, levemente nodular; fases tardias: atrófica e fibrótica
Folículos/epitélio	Hiperplasia e hipertrofia difusas das células foliculares: epitélio cilíndrico alto, aglomerado, com formação de projeções papilares para o lúmen (sem eixos fibrovasculares e sem as alterações nucleares do carcinoma papilífero)	Atrofia folicular; folículos pequenos; células foliculares transformadas em células de Hürthle (oncocíticas) – citoplasma abundante, eosinofílico e granular (ricas em mitocôndrias)
Coloide	Escasso e pálido, com bordas festonadas/"recortadas" (vacúolos de reabsorção – scalloping) na interface com o epitélio	Escasso
Infiltrado	Infiltrado linfoide (linfócitos T, plasmócitos) no interstício, por vezes com folículos linfoides	Infiltrado linfoplasmocitário denso com folículos linfoides e centros germinativos bem desenvolvidos (principal achado), destruindo o parênquima
Estroma	Hipervascularização	Fibrose interstical variável (variante fibrosante)
Outros	Órbita: infiltrado linfocitário, edema, ↑ GAGs e adipócitos nos músculos extraoculares; derme pré-tibial com GAGs (mixedema)	Risco aumentado de linfoma B de zona marginal (MALT) de tireoide e associação com carcinoma papilífero
Tratamento prévio	Tionamidas/iodo podem reduzir a hiperplasia e restaurar o coloide	—

51. Nódulos e neoplasias da tireoide: ultrassonografia, PAAF, carcinomas e manejo

Epidemiologia e avaliação clínica do nódulo

- Nódulo palpável em 4–7% das mulheres e ~1% dos homens (áreas suficientes em iodo); pela USG, prevalência de 19–67%, maior em mulheres e idosos. A maioria é benigna (cistos, nódulos coloides/hiperplásicos, adenomas, tireoidite); câncer em 5–10% – o objetivo é excluí-lo.
- Achados que aumentam a suspeita de malignidade: sexo masculino, idade <20 ou >60–70 anos, irradiação de cabeça/pescoço na infância ou exposição a radiação ionizante, história familiar de câncer de tireoide ou síndromes (NEM2, polipose adenomatosa familiar, Cowden, Carney), crescimento rápido,

nódulo endurecido, fixo, linfonodomegalia cervical, rouquidão (paralisia de corda vocal), disfagia/dispneia. A história clínica, porém, é pouco sensível e específica.

- 1° exame: TSH → se suprimido → cintilografia: nódulo "quente" (hiperfuncionante) quase nunca é maligno → não puncionar (tratar o hipertireoidismo). Se TSH normal/elevado → USG e PAAF conforme critérios. Calcitonina sérica em casos selecionados (história familiar, suspeita de CMT).

Ultrassonografia da tireoide

- Método de escolha para morfologia: tamanho, número, composição dos nódulos, linfonodos cervicais; guia a PAAF. Tireoide normal: homogênea, mais ecogênica que a musculatura pré-tireoidiana, lobos ~4–6 cm de comprimento; Doppler avalia vascularização (↑ difusa no Graves; ↓ nas tireoidites destrutivas).
- **Achados suspeitos de malignidade**: nódulo sólido, acentuadamente hipoecogênico (mais escuro que a musculatura), margens irregulares/infiltrativas/microlobuladas, microcalcificações (correspondem aos corpos psamomatosos), mais alto que largo (taller-than-wide), extensão extratireoidiana, calcificação periférica interrompida, linfonodos suspeitos (arredondados, perda do hilo, microcalcificações, áreas císticas, vascularização periférica).
- Achados benignos: cisto puro, nódulo espongiforme (>50% de microcistos), "cauda de cometa" (coloide).
- ACR TI-RADS (pontuação por composição, ecogenicidade, forma, margem e focos ecogênicos): TR1 benigno; TR2 não suspeito – sem PAAF; TR3 levemente suspeito – PAAF se ≥2,5 cm; TR4 moderadamente suspeito – PAAF se ≥1,5 cm; TR5 altamente suspeito – PAAF se ≥1,0 cm (seguimento em limites menores). Alternativa: classificação da ATA 2015 (alta suspeita/intermediária – PAAF ≥1 cm; baixa – ≥1,5 cm; muito baixa – ≥2 cm ou observação).

PAAF e Sistema Bethesda (citopatologia)

Bethesda	Categoria	Conduta habitual
I	Não diagnóstico/insatisfatório	Repetir PAAF guiada por USG (após ≥3 meses no geral)
II	Benigno (nódulo coloide/hiperplásico, tireoidite) – risco de malignidade <5%	Seguimento clínico e ultrassonográfico
III	Atipia de significado indeterminado (AUS)	Repetir PAAF, teste molecular ou cirurgia diagnóstica
IV	Neoplasia folicular (inclui oncocítica)	Teste molecular ou lobectomia diagnóstica – a citologia não distingue adenoma de carcinoma folicular
V	Suspeito de malignidade	Cirurgia
VI	Maligno (risco ~97–99%)	Cirurgia (tireoidectomia/lobectomia conforme risco)

A PAAF é o exame mais custo-efetivo para diagnóstico de nódulos; é diagnóstica para o carcinoma papilífero (características nucleares), para o medular (com imunocitoquímica para calcitonina) e o anaplásico, mas não para o folicular, cujo diagnóstico depende da invasão capsular/vascular vista apenas na peça cirúrgica.

Adenoma folicular

- Neoplasia benigna, massa solitária, encapsulada, derivada do epitélio folicular; compressão do parênquima adjacente; padrão microfolicular, normofolicular ou trabecular; sem invasão capsular ou vascular. Clinicamente difícil de distinguir de nódulo dominante de hiperplasia e do carcinoma folicular.
- Em geral não é precursor de carcinoma, embora alterações genéticas compartilhadas (RAS, PAX8-PPARγ) sugiram que um subgrupo de carcinomas foliculares surja de adenomas.

- A maioria é não funcionante (“frio”); uma pequena proporção é funcionante (“adenoma tóxico” – Plummer), com produção autônoma de HT independente do TSH (mutações ativadoras do receptor de TSH ou da Gsα).

Caso Marta (S16P1)

32 anos, perda ponderal, tremores, diarreia, taquicardia, PA elevada e nódulo palpável à direita: tireotoxicose + nódulo → principal hipótese adenoma tóxico (ou Graves com nódulo coincidente). Exames: TSH/T4L/T3, TRAb, cintilografia (nódulo quente com supressão do restante = Plummer → não necessita PAAF; tratamento com iodo radioativo ou lobectomia, após controle com tionamida e betabloqueador) e USG (se nódulo frio ou outros nódulos → PAAF conforme TI-RADS).

Carcinomas da tireoide

Tipo	Frequência	Patogênese / perfil	Histologia	Comportamento
Papilífero	>85%	Mulheres 25–50 anos; radiação ionizante; mutações BRAF V600E (mais comum), rearranjos RET/PTC, RAS	Papilas com eixos fibrovasculares; núcleos claros em “vidro fosco” (“olhos da Órfã Annie”), pseudoinclusões intranucleares, fendas/sulcos nucleares (grooves), sobreposição nuclear; corpos psamomatosos (calcificações lamelares); variantes: folicular, células altas (agressiva), esclerosante difusa	Indolente, disseminação linfática (metástase cervical comum, mesmo assim excelente prognóstico – sobrevida >95% em 10 anos); microcarcinoma <1 cm muito comum
Folicular	5–15%	Mais em áreas carentes de iodo, mulheres 40–60 anos; mutações RAS, PAX8-PPARγ; PTEN (Cowden)	Microfolículos uniformes sem as alterações nucleares do papilífero; diagnóstico exige invasão da cápsula e/ou vascular; variante oncocítica (Hürthle)	Disseminação hematogênica (ossos, pulmão, cérebro); linfonodos raros; capta iodo (metástases tratáveis com I-131)
Anaplásico (in diferenciado)	<2%	Idosos (~65 anos); pode surgir de carcinoma diferenciado prévio (desdiferenciação – mutações TP53, TERT); bócio de longa data	Células pleomórficas gigantes, fusiformes, mitoses abundantes, necrose	Crescimento muito rápido, invasão de estruturas cervicais (dispneia, disfagia, rouquidão), letalidade quase universal (sobrevida média <6–12 meses); não capta iodo
Medular	~5%	Origem nas células C (parafoliculares) → secreta calcitonina (marcador) e CEA; ~75–80% esporádico; 20–25% hereditário (mutação germinativa do RET): NEM2A (CMT + feocromocitoma + hiperparatireoidismo), NEM2B (CMT + feocromocitoma + neuromas mucosos + hábito marfanoide), CMT familiar isolado	Células poligonais/fusiformes em ninhos; estroma com amiloide (derivado da calcitonina – vermelho Congo +); hiperplasia de células C multifocal e bilateral nos hereditários; imuno: calcitonina, CEA, cromogranina	Metástase linfonodal e hematogênica; não capta iodo (I-131 e supressão de TSH inúteis); pode causar diarreia e flushing (calcitonina, outros peptídeos), Cushing ectópico

Tipo	Frequência	Patogênese / perfil	Histologia	Comportamento
Linfoma primário	Raro	Associado a Hashimoto (B de zona marginal/MALT, difuso de grandes células B)	—	Massa de crescimento rápido em idosa com Hashimoto

Manejo do câncer de tireoide

- **Carcinoma diferenciado (papilífero e folicular)**:
  - **Cirurgia**: tireoidectomia total para tumores >4 cm, extensão extratireoidiana macroscópica, metástases linfonodais clínicas ou a distância, irradiação prévia; lobectomia é aceitável para tumores de 1–4 cm de baixo risco (ATA 2015); microcarcinoma papilífero <1 cm de baixo risco → lobectomia ou vigilância ativa. Esvaziamento cervical (central/lateral) se linfonodos comprometidos.
  - **Estratificação de risco de recorrência (ATA)**: baixo, intermediário, alto – orienta a terapia complementar.
  - **Iodoterapia (I-131) adjuvante**: não rotineira no baixo risco; considerada no intermediário; indicada no alto risco e metástases; requer TSH elevado (suspensão da levotiroxina ~4 semanas ou TSH recombinante) e dieta pobre em iodo; pesquisa de corpo inteiro (PCI) pós-dose.
  - Supressão do TSH com levotiroxina (o TSH estimula o crescimento de células tumorais) – intensidade conforme o risco e a resposta (alto risco: TSH <0,1; baixo risco: TSH 0,5–2).
  - **Seguimento**: tireoglobulina sérica (deve ser indetectável após tireoidectomia total + ablação) + anti-Tg (se positivo, invalida a Tg), USG cervical periódica; PCI/PET-FDG conforme o caso.
  - Doença refratária ao iodo: inibidores de tirosina-quinase (lenvatinibe, sorafenibe), terapias-alvo (BRAF, RET, NTRK).
- **Medular**: tireoidectomia total + esvaziamento do compartimento central (± lateral); pesquisar mutação RET em todos e excluir feocromocitoma antes da cirurgia (operar o feocromocitoma primeiro); seguimento com calcitonina e CEA (tempo de duplicação = prognóstico); familiares portadores de RET → tireoidectomia profilática (idade conforme o códon/risco – no 1º ano de vida na NEM2B); doença avançada: vandetanibe, cabozantinibe, selpercatinibe/pralsetinibe (inibidores seletivos de RET).
- **Anaplásico**: geralmente paliativo/multimodal (cirurgia se ressecável, radioterapia, quimioterapia); se BRAF V600E → dabrafenibe + trametinibe; traqueostomia conforme via aérea; decisões de cuidados paliativos precoces.
- Complicações da tireoidectomia: hipoparatireoidismo (transitório ou permanente), lesão do nervo laríngeo recorrente (rouquidão; bilateral → insuficiência respiratória), lesão do ramo externo do laríngeo superior (alteração da voz aguda), hematoma cervical compressivo (emergência).

RESUMOS – BLOCO 6: PARATIREOIDES

52. Morfofisiologia das paratireoides e metabolismo do cálcio

- Em geral 4 glândulas (~30–40 mg cada), na face posterior da tireoide. Superiores derivam da 4ª bolsa faríngea (posição mais constante); inferiores da 3ª bolsa (junto com o timo – trajeto de descida mais longo → localização mais variável/ectópica: timo, mediastino, bainha carotídea). Glândulas supranumerárias em ~13%.
- Histologia: células principais (secretam PTH) e células oxífilas (eosinofílicas, ricas em mitocôndrias, aumentam com a idade), entremeadas por tecido adiposo.
- Receptor sensor de cálcio (CaSR) na célula principal detecta o Ca^{2+} ionizado: ↓ Ca^{2+} → ↑ secreção de PTH (em segundos) e, cronicamente, ↑ síntese e proliferação celular. Mg^{2+} é necessário para a secreção e a ação do PTH (hipomagnesemia grave → hipoparatireoidismo funcional).

- **Ações do PTH**: osso – ↑ reabsorção óssea indireta (o PTH age nos osteoblastos, que ↑ RANKL e ↓ osteoprotegerina → ativação de osteoclastos; em pulsos intermitentes é anabólico – base da teriparatida); rim – ↑ reabsorção de Ca^{2+} no túbulo distal, ↓ reabsorção de fosfato no túbulo proximal (fosfatúria), ↓ reabsorção de bicarbonato, e ↑ 1α-hidroxilase → ↑ calcitriol; intestino – indireto, via calcitriol (↑ absorção de Ca^{2+} e fosfato). Resultado: ↑ Ca^{2+} e ↓ fosfato séricos.
- **Vitamina D**: colecalciferol (pele/dieta) → 25-OH-vitamina D (fígado – reflete o estoque) → 1,25-$(OH)_2$-vitamina D (calcitriol) no rim (ativa). FGF23 (osteócitos) ↓ reabsorção de fosfato e ↓ calcitriol. Calcitonina (células C) ↓ reabsorção óssea – papel fisiológico menor no ser humano.
- Cálcio sérico: ~45% ionizado (ativo), ~40–45% ligado a proteínas (albumina), restante em complexos. Cálcio corrigido = Ca medido + 0,8 × (4,0 – albumina g/dL). Alcalose ↑ ligação à albumina → ↓ Ca ionizado (tetania na hiperventilação).

53. Hiperparatireoidismo

Hiperparatireoidismo primário (HPP)

- Causa mais frequente de hipercalcemia no paciente ambulatorial (no paciente internado predomina a hipercalcemia da malignidade; juntas respondem por ~90% das hipercalcemias). Incidência em queda em alguns estudos (~0,04/1.000/ano), possivelmente por melhor aporte de vitamina D e menor exposição à radiação ionizante; prevalência maior com a dosagem rotineira de cálcio.
- Mais comum entre 45–60 anos, 2× mais em mulheres (pós-menopausa). Em crianças/jovens → pensar em NEM1 (paratireoides + hipófise + pâncreas endócrino), NEM2A, síndrome hiperparatireoidismo–tumor de mandíbula (CDC73) e outras doenças genéticas.
- **Etiologia**: adenoma solitário ~85%; hiperplasia das 4 glândulas/adenomas múltiplos ~15% (formas hereditárias); carcinoma <1% (~0,5%) – hipercalcemia muito intensa (>14 mg/dL), PTH muito alto, massa cervical palpável.
- **Fisiopatologia**: secreção autônoma de PTH (desvio do "set-point" do CaSR) → ↑ reabsorção óssea, ↑ reabsorção tubular de Ca^{2+}, ↑ calcitriol → hipercalcemia; fosfatúria → hipofosfatemia; a carga filtrada de cálcio supera a reabsorção → hipercalciúria (litíase) apesar do efeito do PTH; perda tubular de bicarbonato → acidose hiperclorêmica leve.

Quadro clínico ("pedras, ossos, gemidos abdominais e lamentos psíquicos")

- 80–90% assintomáticos ao diagnóstico (detectado em exames de rotina), com sintomas vagos. No Brasil, porém, estima-se que ~35% tenham urolitíase e ~25% doença óssea ao diagnóstico, sugerindo atraso diagnóstico.
- **Renal**: hipercalciúria (>4 mg/kg/dia) em ~40%; nefrolitíase (oxalato/fosfato de cálcio) ou nefrocalcinose em >20%; poliúria/polidipsia (diabetes insípido nefrogênico pela hipercalcemia), redução da TFG. Solicitar USG de vias urinárias se suspeita.
- **Ósseo**: acometimento predominante do osso cortical (terço distal do rádio, clavícula, crânio) → osteoporose, dores ósseas, fraturas patológicas, deformidades e dificuldade de deambulação. Osteíte fibrosa cística (<5%, forma grave): reabsorção subperiosteal nas falanges médias (face radial) – achado radiológico mais sensível e específico, reabsorção das extremidades distais das clavículas, crânio em "sal e pimenta", cistos ósseos e tumores marrons (osteoclastomas – áreas líticas bem delimitadas).
- **Neuromuscular**: síndrome neuromuscular do HPP – fraqueza e atrofia muscular proximal, fadiga.
- **GI**: anorexia, náuseas, constipação, úlcera péptica, pancreatite.
- **Neuropsiquiátrico**: fadiga, indisposição, depressão, déficit de concentração; confusão/coma na crise hipercalcêmica.
- **Cardiovascular**: hipertensão arterial, encurtamento do QT, calcificações valvares/vasculares, HVE. Outros: condrocalcinose (pseudogota), gota.

Diagnóstico

- Hipercalcemia (Ca total corrigido e/ou ionizado) + PTH elevado ou inapropriadamente normal (PTH "normal" no limite superior na vigência de hipercalcemia é anormal – em 20–25% dos casos o PTH está dentro da referência; ex.: referência 14–72 pg/mL). Na hipercalcemia de outras causas (malignidade – PTHrP, granulomatosas, intoxicação por vitamina D, mieloma) o PTH está suprimido.
- **Hiperparatireoidismo normocalcêmico**: PTH ↑ com cálcio normal (total e ionizado) após excluir causas secundárias – pode ser fase inicial; exige afastar deficiência de vitamina D, hipoalbuminemia, doença celíaca, DRC, tiazídicos, lítio, acidose, hipercalciúria renal.
- Exames complementares: fósforo (baixo/normal-baixo), 25-OH-vitamina D, creatinina/TFG, cálcio urinário de 24 h (diferenciar da hipercalcemia hipocalciúrica familiar – mutação inativadora do CaSR, benigna, relação clearance Ca/creatinina <0,01, não operar), densitometria óssea incluindo terço distal do rádio, imagem renal (USG/TC).
- Localização pré-operatória (não diagnóstica – apenas para planejar a cirurgia): cintilografia com sestamibi-^{99m}Tc (com SPECT/CT), USG cervical, TC 4D, PET-colina.

Tratamento

- Paratireoidectomia = tratamento de escolha e único curativo; indicada em todos os sintomáticos (cura de ~95–98% nos adenomas com cirurgião experiente – paratireoidectomia minimamente invasiva com dosagem intraoperatória de PTH).
- Assintomáticos – indicações cirúrgicas (5º Workshop Internacional, 2022): cálcio sérico >1 mg/dL acima do limite superior; osteoporose (T-score ≤ −2,5 em qualquer sítio) ou fratura vertebral/por fragilidade; TFG <60 mL/min; hipercalciúria (>250 mg/24 h em mulheres; >300 mg/24 h em homens) ou nefrolitíase/nefrocalcinose; idade <50 anos; impossibilidade de seguimento.
- Não operados: seguimento anual de cálcio, creatinina e DXA a cada 1–2 anos; hidratação; dieta com cálcio normal; corrigir vitamina D (com cautela); cinacalcete (calcimimético – ativa o CaSR → ↓ PTH e cálcio); bisfosfonatos ou denosumabe para proteção óssea; evitar tiazídicos e lítio.
- Complicação pós-operatória: "fome óssea" (hungry bone syndrome) – hipocalcemia grave, hipofosfatemia e hipomagnesemia por remineralização intensa (mais com doença óssea grave).
- Crise hipercalcêmica (Ca >14 mg/dL ou sintomática): hidratação vigorosa com SF 0,9% (expansão volêmica – 1ª medida), calcitonina (efeito rápido, transitório – taquifilaxia em 48 h), bisfosfonato IV (zoledronato, pamidronato – efeito em 2–4 dias), denosumabe (DRC), furosemida apenas após volemia restaurada, diálise em casos refratários/IRA; glicocorticoide se mediada por calcitriol (granulomatosas, linfomas).

Tipo	Mecanismo	Ca	PTH	P	Exemplos
Primário	Autonomia da paratireoide	↑	↑/inapropriadamente N	↓/N	Adenoma, hiperplasia, carcinoma
Secundário	Resposta adaptativa a hipocalcemia/hiperfosfatemia/↓ calcitriol	↓/N	↑	↑ (DRC) / ↓ (def. vit. D)	DRC (retenção de fosfato, ↓ calcitriol, ↑ FGF23), deficiência de vitamina D, má absorção (celíaca, bariátrica), tiazídicos e lítio, bisfosfonatos/denosumabe
Terciário	Hiperplasia autônoma após secundário prolongado (geralmente DRC/pós-transplante renal)	↑	↑↑	Variável	DRC dialítica de longa data; persistência após transplante → paratireoidectomia

Discussão S16P2 – "Situações opostas"

- Homem de 50 anos com fraqueza, fadiga, dor óssea, hipercalcemia e fosfatase alcalina elevada (↑ remodelação óssea) → PTH AUMENTADO → hiperparatireoidismo primário (adenoma solitário mais provável). Tratamento: paratireoidectomia (sintomático) após localização; controle da hipercalcemia (hidratação, bisfosfonato) se grave.
- Mulher de 35 anos com tetania, cãibras, arritmias e hipocalcemia → PTH DIMINUÍDO → hipoparatireoidismo (causa mais comum: pós-tireoidectomia; outras: autoimune, genética, hipomagnesemia). Se o PTH estiver elevado com hipocalcemia → pensar em hipocalcemia de outra causa (deficiência de vitamina D, DRC) ou pseudo-hipoparatireoidismo. Tratamento: gluconato de cálcio IV na fase aguda; cálcio oral + calcitriol na manutenção.

54. Hipoparatireoidismo e pseudo-hipoparatireoidismo

Hipoparatireoidismo resulta de secreção deficiente de PTH ou, mais raramente, de resistência à ação do PTH (pseudo-hipoparatireoidismo); pode ser adquirido (mais comum) ou congênito.

Causa	Comentário
Pós-cirúrgico	Causa mais comum (~75%): tireoidectomia total, paratireoidectomia, esvaziamento cervical (remoção inadvertida, desvascularização, trauma). Transitório é frequente; permanente se persistir >6–12 meses
Autoimune	Isolado ou na síndrome poliglandular autoimune tipo 1 (APECED); anticorpos ativadores do CaSR
Genético/congênito	Síndrome de DiGeorge (deleção 22q11.2) – aplasia das paratireoides e timo (3ª e 4ª bolsas), cardiopatia conotruncal, fácies típica, imunodeficiência de células T, fenda palatina ("CATCH-22"); hipocalcemia autossômica dominante (mutação ativadora do CaSR – hipercalciúria); mutações do gene do PTH, GCM2; síndrome HDR
Infiltrativo/destrutivo	Hemocromatose, talassemia (sobrecarga de ferro), doença de Wilson, metástases, granulomatosas, radiação
Funcional – magnésio	Hipomagnesemia grave (<1 mg/dL – etilismo, diuréticos, IBP, diarreia, aminoglicosídeos, cisplatina) ↓ secreção e causa resistência ao PTH; hipermagnesemia também suprime o PTH → sempre dosar e corrigir o Mg

Quadro clínico (↑ excitabilidade neuromuscular pela hipocalcemia)

- Intensidade proporcional ao nível e à velocidade de queda do cálcio. Sintomas mais característicos: parestesias periorais e de extremidades (mãos e pés) e cãibras.
- Casos graves: tetania (contrações musculares involuntárias), espasmo carpopedal, laringoespasmo (estridor), broncoespasmo, convulsões, alterações do comportamento, arritmias e IC (↓ contratilidade) – podem ser fatais.
- **Sinal de Chvostek**: contração da musculatura facial ipsilateral à percussão do nervo facial anterior ao trago (presente em ~10% das pessoas normais – menos específico). Sinal de Trousseau: espasmo carpal ("mão de parteiro") após insuflar o manguito acima da PAS por 3 minutos (mais específico).
- **ECG**: prolongamento do intervalo QT (do segmento ST), arritmias ventriculares, bloqueios.
- Crônicos: calcificações dos gânglios da base (síndrome de Fahr – parkinsonismo), catarata subcapsular, papiledema/hipertensão intracraniana, pele seca, unhas frágeis, alopecia, alterações dentárias (hipoplasia do esmalte se início na infância), candidíase (APECED), complicações renais (nefrocalcinose, litíase – pela hipercalciúria induzida pelo tratamento, já que falta o efeito do PTH na reabsorção de cálcio), depressão, ansiedade, ↓ qualidade de vida.

Diagnóstico

- Cálcio sérico baixo (corrigido pela albumina ou ionizado) + fósforo elevado + PTH intacto baixo ou inapropriadamente normal, com função renal preservada (na DRC o fósforo também se eleva, mas o PTH está alto).
- Dosar magnésio, 25-OH-vitamina D, creatinina, cálcio urinário de 24 h (alto na hipocalcemia autossômica dominante e monitorização do tratamento).
- Distinção fundamental: hipoparatireoidismo (PTH ↓) x pseudo-hipoparatireoidismo e causas secundárias de hipocalcemia (deficiência de vitamina D, DRC, pancreatite, síndrome da fome óssea, lise tumoral, transfusões maciças – citrato) em que o PTH está elevado (resposta apropriada).

Condição	Ca	P	PTH	Observação
Hipoparatireoidismo	↓	↑	↓ / inapropriadamente N	Pós-cirúrgico, autoimune, genético, Mg
Pseudo-hipoparatireoidismo tipo 1a	↓	↑	↑ (resistência)	Mutação inativadora do GNAS (Gsα) de herança materna → resistência ao PTH e a outros hormônios via Gs (TSH, gonadotrofinas, GHRH) + osteodistrofia hereditária de Albright (baixa estatura, face arredondada, obesidade, encurtamento do 4° e 5° metacarpos/metatarsos – braquidactilia, calcificações subcutâneas, déficit cognitivo). Sem aumento do AMPc urinário após PTH exógeno
Pseudo-hipoparatireoidismo tipo 1b	↓	↑	↑	Defeito de metilação/imprinting do GNAS; resistência renal ao PTH sem fenótipo de Albright
Pseudopseudo-hipoparatireoidismo	N	N	N	Mutação GNAS de herança paterna: fenótipo de Albright sem resistência hormonal
Deficiência de vitamina D	↓/N	↓	↑	Hiperparatireoidismo secundário; osteomalácia/raquitismo
DRC	↓	↑	↑	Hiperparatireoidismo secundário

Tratamento

- Hipocalcemia aguda sintomática (tetania, convulsão, laringoespasmo, arritmia/QT longo) ou Ca <7,5 mg/dL: gluconato de cálcio 10% – 1 a 2 ampolas (10–20 mL; 90–180 mg de cálcio elementar) IV diluídas em 50–100 mL de SG 5%, em 10–20 minutos, seguido de infusão contínua (~0,5–1,5 mg/kg/h de cálcio elementar) até controle e transição para via oral; monitorização cardíaca (cautela com digitálicos); preferir acesso calibroso (cloreto de cálcio é mais irritante – acesso central); corrigir hipomagnesemia (sulfato de magnésio IV) – sem isso a hipocalcemia é refratária.
- **Crônico**: sais de cálcio oral (carbonato – tomar com refeições; citrato – melhor absorção com acloridria/IBP) + calcitriol (0,25–1 µg/dia) ou alfacalcidol (metabólitos ativos – não dependem da 1α-hidroxilase estimulada pelo PTH); repor colecalciferol se 25-OH-D baixa.
- **Meta**: manter o cálcio no limite inferior da normalidade (≈8,0–8,5 mg/dL), livre de sintomas, com calciúria <300 mg/24 h, fósforo normal e produto cálcio × fósforo <55 – para evitar hipercalciúria, nefrolitíase, nefrocalcinose e DRC (sem PTH a reabsorção renal de cálcio é baixa).
- Diurético tiazídico (↑ reabsorção tubular de Ca) + dieta hipossódica para reduzir hipercalciúria; dieta pobre em fosfato/quelantes se hiperfosfatemia.
- Casos refratários/de difícil controle: PTH recombinante (rhPTH 1-84) ou palopegteriparatida (pró-fármaco de PTH 1-34 de ação prolongada).
- Monitorizar cálcio, fósforo, magnésio, creatinina e calciúria periodicamente; USG renal; avaliação oftalmológica (catarata).
- Pseudo-hipoparatireoidismo: cálcio + calcitriol (a calciúria tende a ser menor, pois a resistência é proximal e o efeito distal do PTH pode estar preservado); tratar as resistências associadas (levotiroxina,

GH, esteroides sexuais).