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 – Tireoide

23. Morfofisiologia e histologia da tireoide
24. Hipertireoidismo e tireotoxicose
25. Hipotireoidismo
26. Interpretação laboratorial: hormônios tireoidianos e anticorpos antitireoidianos
27. Farmacologia das disfunções tireoidianas
28. Histopatologia da doença de Graves e da tireoidite de Hashimoto
29. Nódulos e neoplasias da tireoide: ultrassonografia, PAAF, carcinomas e manejo

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 cm^2 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: TIREOIDE

23. 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.

24. 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.

25. 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).

26. 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).

27. 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 1º 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)	1º 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.

28. 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	—

29. 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 1° 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).