



MÓDULO: ALTERAÇÕES ENDÓCRINAS

curso • SUSEME ATENÇÃO PRIMÁRIA

Este ebook tem como objetivo preparar para o concurso
SUSEME-acadêmico bolsista.

Ressaltamos que o conteúdo deste ebook é resumido e não deve ser usado com o intuito de se estudar amplamente sobre os temas aqui presentes. Portanto, este material não contempla todas as informações necessárias durante a formação acadêmica.

Indicamos ao aluno que não tem como meta ser aprovado neste concurso o uso dos conteúdos presentes em nossos cursos do plano PRO, os quais foram estruturados para reforço universitário



Sumário

DESORDENS DA GLÂNDULA TIREOIDE	4
HIPERTIREOIDISMO	5
CRISE OU TEMPESTADE TIREOTÓXICA	12
HIPOTIREOIDISMO	13
COMA MIXEDEMATOSO.....	17
AUTORREGULAÇÃO PELO IODO	21
DOENÇA DO ENFERMO EUTIROIDEO.....	21
DIABETES MELITUS (DM)	22
COMPLICAÇÕES CRÔNICAS	29
COMPLICAÇÕES AGUDAS	32
OUTRAS COMPLICAÇÕES.....	40
OBESIDADE.....	41
DISLIPIDEMIA.....	47
OSTEOPOROSE.....	52

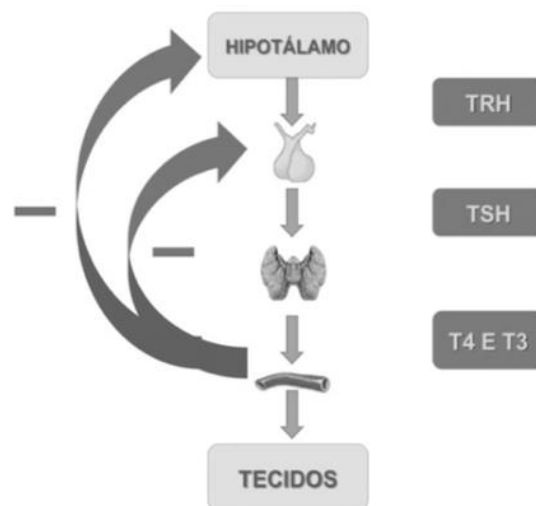


DESORDENS DA GLÂNDULA TIREOIDE

VISÃO GERAL

A tireoide é uma glândula localizada na região anterior do pescoço, sobre a cartilagem tireoide. Possui dois lobos, que são unidos pelo istmo centralmente. Ela é responsável pela produção, armazenamento e liberação de hormônios que participam do metabolismo de todas as células do organismo.

A regulação da função tireoidiana fica por conta do **eixo hipotálamo-hipófise-tireoide**, e qualquer distúrbio nesse eixo pode gerar as desordens da glândula. O hipotálamo produz o hormônio liberador de tireotrofina (TRH), que alcança a adenohipófise e estimula a secreção do hormônio tireoestimulante (TSH). O TSH, por sua vez, age nos receptores das células foliculares da tireoide, estimulando a produção dos hormônios tireoidianos (T3 e T4). É importante lembrar que o iodo é captado ativamente pela tireoide e serve como matéria prima para essa produção. Pelo mecanismo de feedback negativo, T3 e T4 inibem a secreção de TSH, tanto direta quanto indiretamente, por meio da inibição da secreção de TRH.



Eixo hipotálamo-hipófise-tireoide



A avaliação da função tireoidiana é simples e baseia-se na dosagem de TSH, T4 livre e T3 total e livre.

Outros testes incluem índice de captação do iodo radioativo (RAIU), cintilografia, USG, biópsia por agulha fina, e serão usados em contextos específicos explicados a seguir.

De modo geral, as desordens da glândula tireoide podem ser divididas em hipertireoidismo ou hipotireoidismo e, segundo a topografia da sua causa, em primária ou secundária/terciária.

Desordens da tireoide	T3/T4	TSH
Hipertireoidismo primário	↑	↓↓↓
Hipertireoidismo secundário	↑	Normal ou ↑
Hipotireoidismo primário	↓	↑↑↑
Hipertireoidismo secundário/terciário	↓	Normal ou ↓

HIPERTIREOIDISMO

INTRODUÇÃO

Antes de iniciar o estudo sobre as diferentes doenças da tireoide, é preciso compreender os conceitos de dois termos que, muitas vezes, são confundidos na prática clínica: **tireotoxicose e hipertireoidismo**.

A **tireotoxicose** é a **síndrome do excesso de hormônio tireoidiano** na circulação sistêmica e é caracterizada por efeito da exposição excessiva de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) nos tecidos. Esse excesso de hormônio pode ter diversas causas, tais como ingestão de hormônio exógeno, produção de hormônio por algum tumor, produção excessiva de hormônio pela própria glândula tireoide ou por liberação de hormônio pré-formado devido dano celular (agressão autoimune, infecciosa, química ou mecânica) sofrido pela tireoide.



Diferentemente, o **hipertireoidismo** é **hiperfunção da glândula**, levando ao aumento da produção de hormônios tireoidianos. Desse modo, a tireotoxicose pode ser secundária ao hipertireoidismo ou não.

ETIOLOGIA

A causa mais comum de hipertireoidismo é a **doença de Graves** (ou bócio difuso tóxico; 80% dos casos), seguida do **bócio multinodular tóxico** (caracterizada pela presença de vários nódulos hiperfuncionantes) e do **adenoma tóxico** (ou doença de Plummer; marcada pela presença de apenas um nódulo hiperfuncionante). Outras causas possíveis são a tireoidite subaguda indolor, a tireoidite subaguda dolorosa de DeQuervain e ainda a secreção ectópica de hormônio tireoidiano

Tireotoxicose		
Com hipertireoidismo	Primário	Doença de Graves Bócio multinodular tóxico Adenoma tóxico
	Secundário	Tumor hipofisário produtor de TSH
Sem hipertireoidismo		Tireotoxicose factícia (uso inadvertido do hormônio) Tireoidite (inflamação)

O diagnóstico etiológico normalmente fica bem evidente com a história clínica e exames laboratoriais (avaliação da função tireoidiana e dos anticorpos). Um exame que pode auxiliar no diagnóstico etiológico do hipertireoidismo é a captação tireoidiana do iodo radioativo em 24h (RAIU), que irá mostrar;

→ captação aumentada (35-95%) (seja, a glândula está captando ativamente iodo para produção de hormônio tireoidiano) em casos onde há tireotoxicose com hipertireoidismo (doença de graves, bócio multinodular tóxico, adenoma tóxico)



→ captação reduzida (<5%) (indica inflamação ou destruição da tireoide ou uso exógeno de hormônio tireoidiano), em casos de tireotoxicose sem hipertireoidismo (tireoidite subaguda, tireotoxicose factícia).

Doença de Graves: Também conhecida como **bócio difuso tóxico** (BDT), é a principal causa de tireotoxicose e hipertireoidismo; acomete mais as mulheres jovens. É uma **doença autoimune** que estimula a tireoide a aumentar sua produção hormonal. O principal fator causal da doença de graves é causada pela produção de anticorpos estimuladores da tireóide (dirigidos diretamente ao receptor de TSH (TRAb), o que resulta em produção excessiva dos hormônios tireoidianos, independente do TSH. Além disso, cursa com oftalmopatia (exoftalmia) e dermatopatia (mixedema pré-tibial).

Bócio multinodular tóxico (BMNT): Caracteriza-se pela **presença de nódulos no parênquima tireoidiano**, que adquirem certa autonomia e começam a produzir hormônio, levando à uma produção excessiva e capaz de gerar o hipertireoidismo. Diferente da doença de Graves, costuma acometer mais indivíduos idosos.

Adenoma tóxico (doença de plummer): Presença de um **único nódulo** capaz de aumentar a produção de hormônios tireoidianos independentemente do estímulo do hormônio tireoestimulante (TSH).

Tireoidite subaguda indolor: É uma condição desencadeada por uma **inflamação da tireoide**, o que leva a liberação de hormônio pré-formado que estava estocado nos folículos. A inflamação pode decorrer do uso de medicamentos (lítio, interferon-alfa, amiodarona), ser consequência de autoimunidade (autoanticorpos positivos), ocorrer no período pós-parto ou ser idiopática. Geralmente desencadeia quadro leve e transitório, não necessitando de tratamento medicamentoso. Em casos muito sintomáticos, pode ser prescrito um betabloqueador. Vale destacar que as drogas antitireoidianas não funcionam



nas tireoidites, pois o distúrbio é a liberação de hormônio já estocado na glândula e não um aumento da síntese hormonal.

Tireoidite subaguda dolorosa de De Quervain(ou tireoidite granulomatosa subaguda): Decorre de uma infecção de via respiratória superior, de origem viral, atual ou recente, que leva à ativação linfocitária, capaz de atacar o tecido tireoidiano e causar dano às células foliculares, suficiente para ruptura e liberação de hormônios tireoidianos pré-formado. Nesses casos, a tireoide é dolorosa (dor cervical, que pode irradiar para os dentes e ouvidos) e endurecida. O quadro, em geral, é autolimitado, com duração de 6-12 semanas; e pode ser acompanhado por febre, mal-estar e aumento de provas inflamatórias – velocidade de hemossedimentação (VHS) e proteína C reativa (PCR). O diagnóstico é clínico e o tratamento é feito aspirina ou outro anti-inflamatório não-esteróide, podendo ser adicionado um betabloqueador, se muito sintomático. Para dores mais intensas sem melhora com AAS e AINEs pode ser necessário o uso de glicocorticóide(predinosa 40-60mg/dia).

Secreção ectópica de hormônio tireoidiano: A presença de alguns tumores, como o struma ovarii, pode desencadear a secreção de hormônio tireoidiano de forma ectópica.

QUADRO CLÍNICO

Dependendo do excesso de hormônio tireoidiano, o quadro pode ser de brando até muito sintomático, podendo em casos extremos evoluir com crise tireotóxica. É essencial reconhecer as manifestações mais comuns da tireotoxicose, sempre associando com hiperativação do sistema simpático.

Os principais sinais e sintomas são: insônia, **tremor, taquicardia, palpitação, sudorese e hipertensão arterial divergente** (resultantes do aumento dos receptores beta-adrenérgicos, central e periférico); **polifagia, emagrecimento e**



hipercalcemia (decorre do alto metabolismo basal); **intolerância ao calor e aumento da temperatura corporal** (devido a maior produção do calor).

Podem ocorrer nervosismo, labilidade emocional, irritabilidade, hiperdefecação, bem como alterações de pele e fâneros (a exemplo, queda de cabelo e unhas quebradiças).

O **bócio** é resultante do aumento do volume da tireoide, geralmente acompanhado de frêmito e sopro pelo aumento do fluxo sanguíneo. Para efeitos práticos, hipertireoidismo acompanhado de bócio difuso é considerado diagnóstico de Doença de Graves.

Outras manifestações clínicas incluem oftalmopatia de Graves (acomete 50% dos pacientes), dermatopatia infiltrativa (mixedema pré-tibial), redução dos níveis de colesterol e osteoporose.

DIAGNÓSTICO

Hormônios tireoidianos: O diagnóstico de tireotoxicose é estabelecido com a dosagem dos hormônios tireoidianos: TSH, T4 livre e T3 total. No hipertireoidismo, é importante a dosagem do T3 total, já que algumas situações podem mostrar TSH suprimido com T3 elevado e T4 normal, por exemplo na suspeita de T3-toxicose (hipertireoidismo com T4 normal e t3 elevado) ou tireotoxicose induzida pela ingestão de T3.

Anticorpos: Antitireoglobulina (Anti Tg) e antitireoperoxidase (anti-TPO) podem ser encontrados em 75% dos pacientes com doença de graves, confirmando a presença de doença tireoidiana auto-imune. Enquanto que o TRAb é mais específico e auxilia no diagnóstico de doença de Graves, já que 95% dos casos serão positivos. Contudo, não é considerado um exame essencial para o diagnóstico. Apenas em algumas situações, é válido a sua dosagem, tais como:



pacientes com hipertireoidismo sem bócio e sem clínica característica de Graves, gestantes com antecedente de doença de Graves (para avaliar risco de tireotoxicose fetal pela passagem transplacentária do TRAb), pacientes eutireóideos com acometimento ocular sugestivo de oftalmopatia de Graves e para avaliação do risco de recidiva após a suspensão do tratamento medicamentoso (títulos ainda elevados aumentam o risco).

Ultrassonografia: Também não é considerado um exame essencial no diagnóstico do hipertireoidismo, exceto se há palpação de nódulos ao exame físico. Nesses casos, ela é capaz de avaliar o tamanho da glândula, a ecogenicidade, presença de nodularidade e a vascularização ao doppler. A utilização do doppler pode auxiliar na avaliação etiológica, já que o fluxo sanguíneo na doença de Graves é muito alto, na tireoidite de Hashimoto eleva-se um pouco e na tireoidite subaguda é quase ausente.

Cintilografia: A cintilografia não é obrigatória, principalmente dispensável nos casos em que a história, o exame físico e os exames laboratoriais já forem muito típicos da doença de Graves. No entanto, ela deve ser feita se dúvida etiológica. Quando a glândula é quente, ela pode demonstrar uma captação difusa, sugerindo doença de Graves. Se a captação é nodular difusa, sugere BMNT. Já se é nodular única, com inibição do restante do parênquima, sugere adenoma tóxico. Entretanto, se a glândula for fria (sem aumento da captação), sugere tireotoxicose por outra causa que não o hipertireoidismo.

TRATAMENTO

Medidas sintomáticas: O tratamento dos sintomas adrenérgicos da tireotoxicose deve ser feito com **betabloqueadores**, exceto se contraindicado (por insuficiência cardíaca congestiva descompensada ou asma grave). Recomenda-se o uso de **propranolol** ou atenolol. Como alternativa, pode-se usar **bloqueadores dos canais de cálcio**, como verapamil ou diltiazem.



Tionamidas: São as drogas de escolha para o tratamento do hipertireoidismo. No Brasil, há disponibilidade do **propiltiouracil** (PTU) e do **metimazol** (MMZ). Tanto o PTU, quanto o MMZ agem reduzindo a produção de T3 e T4 pelas células foliculares tireoidianas. Entretanto, só o PTU tem o mecanismo adicional de reduzir a conversão periférica de T4 em T3, principalmente se utilizado em altas doses. Além dessa redução da síntese hormonal, as tionamidas têm um efeito imunomodulador, ou seja, são capazes de reduzir a imunidade contra a glândula.

O metimazol é sempre a primeira escolha, por possuir melhor resposta terapêutica e menor risco de hepatotoxicidade, exceto no primeiro trimestre da gestação, onde é preferível o uso de propiltioracil (pelo risco aumentado de aplasia cutis e embriopatias com uso de metimazol nesse período).

Os efeitos colaterais mais temidos das tionamidas são a agranulocitose e a hepatotoxicidade, entretanto são efeitos raros com incidência de cerca de 0,5%. Por isso é importante a realização de um hepatograma e um leucograma antes do início do tratamento (< 500 neutrófilos/mm³ ou se as transaminases estiverem > 5 vezes o limite superior da normalidade contra-indicam o início da medicação).

Recomenda-se o uso do agente antitireoidiano por 12 a 18 meses, mesmo que já normalizado os níveis hormonais, visando imunomodulação e diminuindo, assim, as chances de recidiva. Se recidiva ou contra-indicação ao uso das drogas antitireoidianas, a terapia definitiva como a terapia com iodo radioativo ou tireoidectomia, deve ser considerada.

Terapia com iodo radioativo: Tratamento no qual o paciente recebe uma dose oral de iodo radioativo (I 131), que se irá se acumular em tecidos ávidos por iodo, como a tireoide, e causar a sua destruição. É considerado um recurso seguro, eficiente e com excelente relação custo-benefício, produzindo eutireoidismo em seis a oito semanas. As principais contra-indicações a essa terapia são: gestação



e aleitamento (pelo risco da radiação), e os grandes bócios (pelo risco de tempestade tireoidiana, por gerar um aumento repentino de hormônio na circulação)

Tireoidectomia: Já o tratamento cirúrgico pode ser reservado para os pacientes com hipertireoidismo associado a presença de nódulo suspeito para malignidade. Pode ser indicado também naqueles que tenham algum tipo de contraindicação as terapias menos invasivas, como ocorre nos grandes bócios.

CRISE OU TEMPESTADE TIREOTÓXICA

É a **complicação mais grave do hipertireoidismo**, sendo a doença de Graves a causa mais comum. A tempestade tireoidiana pode ser deflagrada principalmente por infecção, cirurgia, trabalho de parto, tratamento com radioiodo, suspensão das drogas anti-tireoidianas, uso de contraste iodado, cetoacidose diabética, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico.

As manifestações são as mesmas apresentadas em tireotoxicose, no entanto, de forma exacerbada. Incluem **febre alta**, **taquicardia** excessiva (>140bpm), diaforese, **insuficiência cardíaca**, **alterações em SNC** (agitação, delírio, psicose e coma) e **em sistema gastrointestinal** (diarreia, dor abdominal, insuficiência hepática e icterícia). O quadro clínico pode evoluir para torpor, desidratação, azotemia e óbito.

O diagnóstico é essencialmente clínico. Para tratamento, de modo geral, as classes farmacológicas utilizadas são os **betabloqueadores** (propranolol), as **tionamidas** (como propiltiouracil) e os **compostos com iodo inorgânico**. A abordagem de suporte é feita preferencialmente em UTI.

O manejo da crise deve ser baseado em 5 componentes: (1) Para crises tireotóxicas por hipertireoidismo, a diminuição da síntese e da secreção de



hormônios tireoidianos, com propiltiouracil (PTU) ou metimazol (MMZ) + lugol (se contra-indicado, opta-se por carbonato de lítio); (2) O bloqueio da ação periférica dos hormônios tireoidianos é feito com propranolol + dexametasona + PTU + ácido iopanoico; (3) Remoção do excesso de hormônios, através de colestiramina, plasmaférese, hemoperfusão com carvão e diálise; (4) Suporte com hidratação, reposição eletrolítica, antitérmicos (paracetamol ou dipirona, de preferência), suplementação de oxigênio e repouso; e, (5) Tratamento do fator precipitante.

HIPOTIREOIDISMO

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é a síndrome clínica caracterizada pela deficiência desses hormônios tireoidianos. Representa uma das patologias mais prevalentes encontradas na prática clínica. Acomete mais o sexo feminino e sua incidência aumenta com a idade.

ETIOLOGIA

As causas de hipotireoidismo podem ser divididas em **primárias** (por mau funcionamento da tireoide; 95% dos casos), **secundárias** (por deficiência hipofisária de TSH) ou **terciárias** (se deficiência hipotalâmica de TRH). A diferenciação entre causas secundárias e terciárias nem sempre é possível, sendo o termo hipotireoidismo central o mais adequado para englobar essas patologias.

Hipotireoidismo	
Primário	Tireoidite de Hashimoto Doenças congênitas Iatrogênica e medicamentosa Menor oferta de iodo
Central	Doença hipofisária e/ou hipotalâmica



Tireoidite de Hashimoto: É a **principal causa** de hipotireoidismo no adulto em regiões suficientes de iodo. Isso porque sua fisiopatologia não é influenciada diretamente por falta do substrato iodo. Ela é desencadeada por um **processo autoimune**, em que há infiltração de linfócitos e autoanticorpos, como a antitireoperoxidase (**Anti-TPO**) e a antitireoglobulina (Anti-Tg). Essa infiltração gera uma inflamação, que é capaz de destruir e causar fibrose da glândula, com consequente diminuição da sua função. Vale lembrar que, inicialmente, pode cursar com tireotoxicose por liberação abrupta dos hormônios armazenados na glândula; e, o anti-TPO é o exame de melhor sensibilidade e especificidade, estando positivo em 95% dos casos.

Iatrogenia: Também é uma possível causa de hipotireoidismo primário. Isso porque alguns procedimentos ou prescrições médicas podem comprometer a função da glândula tireoidiana. Os exemplos são tireoidectomia, radioiodoterapia, radioterapia em tumores de cabeça e pescoço, além de uso de medicamentos ricos em iodo (**amiodarona e contraste iodado**). Estes podem causar hipotireoidismo por um mecanismo específico, chamado de efeito de Wolff-Chaikoff, caracterizado por “desligamento” (“off”) da glândula ao ser exposta a uma grande quantidade de iodo.

Causas congênitas: Podem ser a causa de hipotireoidismo, como ocorre na agenesia tireoidiana, na presença de tireoide ectópica e disfuncional, na dismorfogênese e na presença de mutações no receptor do TSH.

Bócio endêmico: Ocorre por **carência de iodo na dieta**, típico de regiões geográficas em que há deficiência desse elemento. Medidas como a adição de iodo no sal de cozinha, como é realizada no Brasil, reduz os casos de bócio.

Hipotireoidismo Central: **Alterações estruturais ou funcionais** a nível de hipotálamo ou hipófise geram interrupção do eixo e consequente



hipotireoidismo. Como exemplo, pode-se citar as lesões tumorais da região hipotalâmico-hipofisária, além do tratamento cirúrgico e/ou radioterápico dessas lesões. Entre causas menos comuns, listamos: traumatismo craniano, necrose pós hemorragia hipofisária no pós-parto (síndrome de Sheehan) e doenças infiltravas (como sarcoidose e amiloidose).

QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico do hipotireoidismo manifesto é bem característico e compreende sintomas e sinais que incluem intolerância ao frio, constipação, pele seca, ganho ponderal, rouquidão. Ao exame clínico e laboratorial podemos observar também, bradicardia, anemia, dislipidemia, diminuição da temperatura corporal e HAS convergente.

O hipotireoidismo pode provocar deficiência cognitiva, particularmente problemas de memória. Outros achados neurológicos incluem depressão, psicose, ataxia, convulsões e coma.

DIAGNÓSTICO

O exame laboratorial apresenta T4L baixo, com TSH alto (primário) ou baixo (se hipotireoidismo central, seja secundário ou terciário). Em casos onde há aumento do TSH associado a níveis normais de T4L o diagnóstico é de hipotireoidismo subclínico.

Nos casos de hipotireoidismo primário, a tireoidite de Hashimoto é considerada a principal causa. Portanto, é recomendada a investigação com dosagem dos auto-anticorpos mais prevalentes, como o Anti-TPO e também a Anti-Tg.

Além disso, em alguns casos, é possível que sejam necessários alguns exames de imagem para a definição etiológica. Por exemplo, uma tumoração hipofisária



evidente em ressonância magnética de sela túrcica pode definir a etiologia de um hipotireoidismo central.

Mais importante ainda deve ser a anamnese dirigida e o exame físico, onde busca-se a identificação de possíveis medicamentos causadores do hipotireoidismo, bem como passado de cirurgia em tireoide (evidenciado por cicatriz), tratamento com radioiodoterapia e/ou uso de drogas anti-tireoidianas, além de radioterapia em região cervical por possível tumor de cabeça e pescoço.

TRATAMENTO

De modo geral, o tratamento consiste em reposição tireoidiana. Adota-se referencialmente com **levotiroxina (LT4)**, por via oral, em **dose única diária, pela manhã e em jejum** (30-60 min antes do desjejum), como objetivo de evitar interações e menor absorção intestinal.

A dose inicial varia de acordo com a idade e o peso do paciente, tendo as crianças e adolescentes necessidades maiores do que os adultos. Em geral, para adultos jovens (16 a 65 anos), inicia-se com 1,6-1,8mcg/Kg de peso ideal (média de 100-150mcg/dia).

Contudo, para evitar os efeitos colaterais de uma possível superdosagem, pacientes com maior risco cardiovascular (idosos com mais de 65 anos ou coronariopatas) e pacientes portadores de hipotireoidismo grave de longa duração devem iniciar com uma dose mais baixa, a qual deve ser reajustada aos poucos. Recomenda-se iniciar com 25-50 mcg/dia, reajustando-se a dose em 12,5 a 25mcg/dia, em intervalos de 15 a 30 dias.

Quanto ao hipotireoidismo subclínico, o tratamento é ainda controverso. Na maioria das recomendações, o tratamento deve ser instituído se detecção de TSH persistentemente acima de 10mU/L ou se desejo de gestar. Outras



condições, com menor evidência clínica, podem nortear o início do tratamento, tais como: positividade dos anticorpos antiperoxidase, presença de ultrassonografia sugestiva de tireoidite, presença de bócio, dislipidemia e sintomas de hipotireoidismo.

O acompanhamento e a avaliação da eficiência terapêutica devem ser feitos com dosagem de TSH após 6-8 semanas de início de reposição hormonal, já que esse costuma ser o tempo necessário para o TSH se alterar a cada mudança de dose.

Se o TSH ainda estiver elevado, deve-se aumentar a dose até a sua normalização. Já se o TSH estiver suprimido, a dose é considerada excessiva e deverá ser reduzida. A meta é atingir um TSH em nível de normalidade, priorizando valores entre 0,5 e 2,5 em adultos jovens e até 7.5 nos pacientes mais idosos. Ao atingir a normalidade, a reavaliação pode ocorrer a cada 12 meses. Cabe ressaltar que no hipotireoidismo central, o ajuste da dose não deverá ser baseado no TSH e sim no quadro clínico e no T4 livre, que deve ser mantido no terço superior da normalidade.

Apesar da levotiroxina ser considerada um medicamento estável e seguro, doses excessivas podem causar um hipertireoidismo iatrogênico ou factício. Como efeitos colaterais, podem ocorrer fibrilação atrial (principalmente em idosos), hipertensão arterial, hipertrofia de ventrículo esquerdo e doença miocárdica isquêmica. Além disso, apesar de ainda controverso, doses excessivas de levotiroxina também teriam impacto no metabolismo ósseo, predispondo osteoporose, em especial em mulheres pós-menopausa.

COMA MIXEDEMATOSO

Trata-se de uma condição clínica, rara, que se manifesta em pacientes (principalmente idosos) com hipotireoidismo primário ou secundário, de longa duração, e não tratados ou inadequadamente tratados. É uma forma descompensada do estado hipotireoideo e uma **emergência metabólica**, que



quando não diagnosticada e tratada imediatamente, se associa à uma mortalidade >50%.

OBS: O termo “coma”, a princípio, é impróprio, uma vez que o paciente, em geral, não se apresenta comatoso.

Entre os fatores desencadeantes, destacam: **infecções**, infarto agudo do miocárdio, acidente vascular encefálico, hemorragia digestiva, trauma, hipotermia, hipoglicemia e depressão respiratória.

A maioria dos pacientes apresenta uma história crônica de hipotireoidismo, com queixas de cansaço, intolerância ao frio, ganho de peso, constipação intestinal e pele seca. Além disso, pode progredir para letargia, delírio e coma.

Quanto ao quadro clínico, observa-se **hipotermia** (lembrar da presença de ondas de J Osbourne no ECG, que é um alargamento do QRS às custas do aparecimento de um entalhe final), **fraqueza**, **hipoventilação**, **bradicardia**, **hiponatremia** e **hipoglicemia**. A avaliação laboratorial pode auxiliar no diagnóstico.

Sinais clínicos em coma mixedematoso	
Temperatura	Hipotermia está usualmente presente A febre pode não ser documentada em casos de infecção
Pulsos	Frequência e amplitude reduzidos
Pressão arterial	Sistólica normal e diastólica elevada
Cabelos	Grossos ou finos e ralos
Fácies	Grotesco com edema facial ou periorbitário, macroglossia
Tireoide	Volume aumentado ou não palpável Pode haver presença de cicatriz por cirurgia anterior
Pulmões	Frequência respiratória baixa, sinais de congestão pulmonar, derrame pleural, consolidação no parênquima pulmonar
Abdome	Distensão secundária ao íleo paralítico e/ou ascite, diminuição ou ausência de ruídos intestinais
Coração	Bradicardia, diminuição do impulso apical, bulhas cardíacas abafadas, aumento da área cardíaca e derrame pericárdio
Extremidades	Frias, com edema não depressível em mãos e pés



Pele/unhas	Espessada, seca, amarelada (por hiper胡萝卜素emia), unhas quebradiças
Neuromuscular	Confusão, torpor, obnubilação, fala lenta, convulsões, coma

DICA DE PROVA:

Suspeita-se de coma mixedematoso quando há alteração do estado mental, hipotermia ou ausência de febre na possibilidade de infecção, associados à presença de um fator precipitante.

Exames laboratoriais e resultados esperados	
TSH	Geralmente elevado, indicando uma doença tireoidiana primária Em caso de concentrações normais ou baixas, considera-se um hipotireoidismo secundário, exceto uma doença grave e/ou drogas tais como dopamina ou glicocorticoides
T4 livre	Baixo ou indetectável
Eletrólitos	Hiponatremia
Osmolaridade sérica	Baixa
Creatinina	Em geral, elevada (devido à diminuição da perfusão renal)
Glicemia	Hipoglicemia é comum e também pode sugerir insuficiência adrenal
CK	Usualmente elevada
Hematócrito	<30%
GSA	Aumento da PCO ₂ e diminuição da PO ₂
Cortisol	Deve ser determinado antes de corticoterapia
Eletrocardiograma	Bradycardia sinusal, complexos QRS de baixa amplitude, QT prolongado, ondas T achatadas ou invertidas
RX de tórax	Cardiomegalia, derrame pleural

Na suspeita de coma mixedematoso, os pacientes deverão ser admitidos em unidade de terapia intensiva para cuidados respiratórios e cardiovasculares; e o tratamento iniciado, mesmo antes da confirmação laboratorial.



As prioridades iniciais englobam: (1) **Suporte ventilatório**, inclusive ventilação mecânica, se houver hipercapnia ou hipóxia importantes. (2) **Reposição hormonal imediata**, enquanto se aguardam resultados confirmatórios. A maioria dos pesquisadores recomenda o tratamento com **levotiroxina** (L-T4), ao invés da triiodotironina (T3), por via endovenosa. (3) **Aquecimento** com cobertores comuns e uma sala quente. O aquecimento rápido, ativo, é contraindicado, pois pode provocar vasodilatação periférica e induzir o choque circulatório. (4) Administração de **corticoides**, após a coleta de sangue para cortisol plasmático. Adota-se hidrocortisona 50 a 100mg, de 8/8h até a recuperação. (5) **Tratamento de infecção** associada. (6) **Correção de hiponatremia grave** (Na <120mEq/L), bem como de outros distúrbios hidroeletrólíticos.

Outras intervenções incluem correção de hipoglicemia com glicose, via endovenosa; tratamento de hipotensão grave, com administração cuidadosa de solução glicosada a 5-10%, e solução fisiológica a 0,9% ou salina hipertônica, se existir hiponatremia; reajuste de dose de qualquer medicação para compensar a diminuição da perfusão renal; digital ou diuréticos deverão ser administrados com cautela para os pacientes com ICC.

Vale ressaltar que, considerando que a motilidade intestinal está usualmente diminuída, a ingestão alimentar não deve ser permitida até que o paciente esteja alerta e com ruídos hidroaéreos ativos, quando, então, alimentação pastosa deverá ser gradualmente instituída.

São considerados fatores de mau prognóstico: temperatura corporal <34°C; hipotermia persistente, não responsiva até 72h de terapia; idade avançada; bradicardia com frequência cardíaca <44bpm; septicemia; infarto do miocárdio e hipotensão arterial.



AUTORREGULAÇÃO PELO IODO

O **efeito de Wolff-Chaikoff** é uma redução dos níveis de hormônios tireoidianos (**hipotireoidismo**) induzida pela ingestão de grandes quantidades de iodo, por feedback negativo.

O **fenômeno de Jod-Basedow** se refere ao **hipertireoidismo** induzido, após a administração de iodo ou iodeto, seja por meio de suplementos dietéticos ou de contraste iodado.

DOENÇA DO ENFERMO EUTIROIDEO

Nos últimos anos, vem aumentando o diagnóstico dessa condição com aumento das unidades de terapia intensiva pelo mundo, estando associado aos pacientes com condições infecciosas ou inflamatórias.

Em pacientes internados em UTI, pode-se verificar um quadro de **eutireoidismo doente** (com aumento do rT3, bem como redução do T3 e TSH), como mecanismo de compensação de um estado inflamatório, hipermetabólico e consumptivo.

As citocinas inflamatórias são responsáveis por inibir a conversão periférica de T4 em T3, resultando em níveis de T3 total e livre reduzidos, com níveis de T4 e TSH normais num primeiro estágio. Contudo, em pacientes muito graves pode ocorrer uma queda dramática nos níveis de T4 e T3 (síndrome T4 baixo), explicados por estímulo acelerado no metabolismo de T4 e T3. O TSH, na fase crítica, pode se mostrar reduzido ($<0,1\text{mIU/l}$), especialmente se em uso de glicocorticoides ou dopamina, e aumento na fase de recuperação da doença do enfermo eutiroideo.

As variações dos hormônios tireoidianos podem ser diversificadas de acordo com cada doença, para facilitar, podemos lembrar desse modo: T3 total e livre



reduzido; T4 total reduzido; e, TSH reduzido na fase crítica e aumentado na recuperação.

Nesses casos, deve-se esperar 1 a 2 meses para avaliação da função tireoidiana.

DIABETES MELITUS (DM)

VISÃO GERAL

Consiste nos distúrbios do metabolismo relacionado ao **hipoinsulinismo**, levando a um **quadro catabólico** (“jejum exacerbado”); observa-se processos de glicogenólise, proteólise e lipólise, bem como gliconeogênese) e **hiperglicemia**.

CLASSIFICAÇÃO

- 1. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1):** A destruição das células-beta pancreáticas causa deficiência absoluta de insulina e tendência a cetose, podendo ter causas auto-imune (tipo 1A) ou idiopática (tipo 1B). O DM tipo 1A, caracterizado pela presença de auto-anticorpos contra antígenos pancreáticos, predomina nos caucasianos. Ocorre em 10% dos diabéticos, preferencialmente crianças e adolescentes entre 5 e 14 anos de idade. Caracteriza-se por poliúria, polidipsia, polifagia e perda ponderal. A melhor forma de diagnóstico laboratorial é dosagem de peptídeo C (indetectável); e, pode se pesquisar presença de anti-ICA/GAD (anticorpos que indicam o caráter auto-imune da doença).



O tipo 1B tem causa desconhecida e predomina em negros e asiáticos. Há hiperglicemia, deficiência temporária da secreção de insulina e ausência de auto-anticorpo.

2. **Diabete mellitus tipo 2 (DM2):** É uma desordem heterogênea, de etiologia complexa, resultante de influências genéticas e ambientais. Decorre principalmente de uma tríade de anormalidades que incluir aumento da produção hepática de glicose e alteração na secreção de insulina e na sua ação (resistência à insulina), reduzindo a utilização e armazenagem de glicose pelo organismo. Enquanto no paciente magro a deficiência da secreção insulínica é o fator prevalente, no obeso predomina a resistência a ação do hormônio. Obesidade, dietas hipercalóricas e sedentarismo são frequentes e agravam a resistência à insulina, geneticamente determinada. O componente genético no diabetes tipo 2 é muito atuante, o risco familiar chega a 40%, quando os dois pais são diabéticos.

3. **Diabete mellitus gestacional (DMG):** Compreende qualquer intolerância a glicose, de magnitude variável, cm início ou diagnóstico na gestação. As alterações hormonais e metabólicas da gravidez induzem resistência à insulina, podendo causar diabetes ou intolerância a glicose em 1-14% das gravidezes, geralmente reversíveis no pós-parto.

4. **Diabete mellitus específico:** Destaca-se a diabetes autoimune latente do adulto (**LADA**), de evolução lenta e tardia, caracterizada por deficiência de insulina por destruição progressiva das ilhas pancreáticas. E a diabetes tipo **MODY** (Maturity-Onset Diabetes of the Young), caracterizado por manifestação precoce (em geral <25 anos) e com transmissão autossômica dominante; corresponde a um defeito primário na secreção da insulina, associada a disfunção na célula β pancreática.



DIAGNÓSTICO

A confirmação da DM é realizada quando há

- Sintomas clássicos de diabetes + glicemia aleatória igual ou superior a 200mg/dL
- Em pacientes sem sintomas clássicos, se houver alteração de algum dos critérios diagnósticos (glicemia de jejum, TOTG, HbA1C) o critério alterado deverá ser repetido para confirmação diagnóstica. Se dois critérios diferentes se mostrarem alterados (ex: glicose = 132 e HbA1C = 6.7%), não se faz necessário repetição dos exames. Se dois critérios se encontram discordantes (ex: glicose = 130 totg = 135) o critério que indica diagnóstico de DM 2 deve ser repetido.

Critérios Diagnósticos			
	Normal	Pré-diabete	Diabetes
Glicemia de Jejum	<100	100-125	<u>≥126</u>
Glicemia 2h após TOTG com 75g de glicose	<140	140-199	<u>≥200</u>
Hemoglobina Glicada (HbA1C)	<5,7%	5,7-6,4%	<u>≥6,5%</u>

OBS: O jejum é definido como a falta calórica por no mínimo 8 horas. A glicemia plasmática casual é aquela realizada a qualquer hora do dia, sem se observar o intervalo desde a última refeição. Uma das vantagens da dosagem da HbA1C no diagnóstico do DM é sua boa correlação com risco de complicações microvasculares (microangiopatia).



RASTREAMENTO

Válido especialmente para DM 2. Deve ser feito a **cada 3 anos**, incluindo idade **≥ 45 anos ou IMC > 25** , somado a um **fator de risco**, como história familiar do 1º grau, doença cardiovascular, HAS, dislipidemia, SOP, sedentarismo, acantose nigra e diabetes mellitus gestacional.

TRATAMENTO

O **alvo terapêutico** é, em geral, **HbA1C $< 7\%$** (reflete a glicemia média dos últimos 3 meses).

Para controle da variação diária, é importante realizar a **glicemia capilar (automonitorização)**, especialmente em DM1 e nos pacientes com DM 2 dependente de insulina: mantendo entre 80-130 no período pré-prandial (antes do café, almoço e janta) e < 180 , pós-prandial (2h após refeição).

Além disso, é essencial recomendar terapia não farmacológica, tais como dieta e atividade física e perda de peso.

Quanto ao uso de medicamentos:

Para **pré-diabete**, pode considerar o uso da metformina em pacientes pré-diabéticos com idade < 60 anos, IMC > 35 ou história de DM gestacional.

Para **DM1**, se inicia o tratamento com insulina em doses de 0,2-0,4 U/Kg/Dia posteriormente a maioria desses pacientes necessitarão de 0,6 a 0,7 U/Kg/dia. O esquema envolve:



- a) **Insulina basal**, corresponde a aproximadamente 50% da dose total diária de insulina, de ação lenta e prolongada, como NPH 2x/dia ou análogo (degludeca, detemir, glargina) 1x/dia;
- b) **Insulina prandial**, de efeito rápido e imediato, administrada previamente as refeições, para metabolização dos nutrientes ingeridos e para correção de hiperglicemias, tais como **regular** (aplicado 3min antes da refeição) ou análogo **lispro** (na hora da refeição).

Os análogos de insulina, de maior custo, reduzem a incidência de hipoglicemia por apresentarem maior estabilidade de ação. Além disso, isso pode ser adotado com **esquema intensivo** (realizado em múltiplas aplicações diárias, sendo a dose total é fracionada em insulina basal e prandial) ou em **infusão contínua** (é padrão-ouro; através da bomba de insulina)

OBS: A **hiperglicemia matinal**, muitas vezes, observadas em insulino terapia, pode ser explicada por: (1) **Fenômeno do Alvorecer** (“manhã desprotegida”): É a insensibilidade à ação da insulina pela manhã, levando à hiperglicemia. Resulta da **liberação fisiológica dos** hormônios contrarreguladores (adrenalina, glucagon, cortisol e GH (hormônio do crescimento)). A conduta é prescrever a **insulina basal para horário mais tarde**. Ou, (2) **Efeito Somogyi** (hipoglicemia da madrugada): Trata-se de uma hiperglicemia de rebote, causada, por exemplo, por dose alta de insulina, normalmente a noite, o que causa hipoglicemia de madrugada e conseqüente hiperglicemia de rebote pela manhã. Para diagnóstico, idealmente indica-se glicemia capilar às 3h da madrugada. O manejo se baseia em **reduzir a dose da insulina basal** ou **recomendar a introdução da ceia**.

Por fim, para **DM2**, a primeira droga de escolha é **metformina**, devendo ser combinado a outra classe se não melhora do controle glicêmico (aumento da HbA1C), em 3-6 meses.



Ao se associar uma segunda droga é importante levar em consideração as comorbidades dos pacientes, pois algumas drogas podem auxiliar no controle das mesmas;

- Na presença de doença cardiovascular → prefere-se associação de análogos de GLP-1 ou inibidor de SGLT2 (estudos mostraram redução de evento cardiovascular com uso dessas drogas)
- Na presença de Insuficiência renal moderada ou Insuficiência cardíaca → prefere-se associação de inibidor de SGLT2 (estudos mostraram melhora da filtração glomerular e diminuição das internações por ICC)
- Na presença de obesidade → prefere-se utilização de Análogo de GLP-1, devido ao efeito adicional de perda de peso dessas medicações.

Em casos de não melhora com terapia combinada após 3-6 meses, deve-se adicionar **insulina** (inicialmente, NPH noturna 10U; e, com progressivo aumento da dose: NPH 2x/dia e Regular 3 x/dia), bem como suspender sulfonilureia ou pioglitazona (risco de hipoglicemia).

Vale ressaltar que a insulinoterapia tem indicação imediata em casos de: hiperglicemia franca (HbA1C >10%, glicemia \geq 300 e sintomáticos), gravidez, disfunção renal ou hepática, e situações de estresse (cirurgia e infecções).

CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DOS HIPOGLICEMIANTES ORAIS

A escolha do melhor esquema terapêutico baseado nas características do paciente: **idade** (considerar risco de hipoglicemia em idosos); **duração do diabetes** (considerar reserva pancreática de insulina; quanto maior a duração menor a chance de responder a secretagogos de insulina); **peso** (predomínio de resistência à insulina em obesos e déficit de secreção de insulina em magros); presença de **comorbidades** (considerar contraindicação de determinadas drogas



em doença renal, hepática, gastrointestinal, hipotensão postural, risco de desidratação, por exemplo); presença de **sintomas** (considerar necessidade de correção mais rápida da glicemia em paciente sintomático e/ou catabólico); e, **expectativa de adesão à prescrição** (motivação, cognição, suporte social e econômico).

As drogas devem ser iniciadas na menor dose, especialmente aquelas com maior potencial em causar hipoglicemia (sulfoniluréias e insulina) ou com efeitos adversos indesejáveis (efeitos gastrointestinais da metformina). Deve-se acompanhar a progressão da dose considerando as metas terapêuticas estabelecidas e/ou o desenvolvimento de eventos adversos.

Fármacos Anti-diabéticos			
		Mecanismo de ação	Efeitos
Sensibilizadores da insulina	Biguanida (Metformina)	Reduzir a resistência à insulina Metabolismo hepático	Perda de peso, efeitos gastrointestinais (diarreia e cólica), redução da vitamina B12 e acidose láctica (rara; evitar em insuficiências cardíacas, hepáticas e renais). Redução dos efeitos cardiovasculares.
	Tiazolidinedionas (Pioglitazona)	Reduzir a resistência à insulina Ação periférica (especialmente muscular)	Aumento do peso, retenção hídrica , piora da IC e osteopenia. Durabilidade (efeito sustentado) e benefício do perfil lipídico.
Secretagogos de insulina	Sulfonilureia (Glibenclamida, Glimepirida, Gliclazida)	Aumenta insulina basal	Rápida correção a glicemia. Ganho ponderal e hipoglicemia. Falência secundária (perda de efeito com o tempo) e contraindicado na IRC.
	Glinida (Repaglinida, Nateglinida)	Aumenta insulina prandial	
Inibidor de absorção de carboidratos (Acarbose)		Inibe alfa-glicosidase, com ação pós-prandial	Flatulência importante. Sem efeito sistêmico. Contraindicada na IRC.
Incretina e miméticos	Análogos do GLP-1 (Liraglutida, Delaglutida)	Aumenta da incretina (GIP e GLP1), com aumento da insulina dependente e redução do glucagon; age no receptor	Redução do peso e benefício cardiovascular. Pancreatite e CA de tireoide.



	Inibidor da DDP-IV (Sitagliptina, Vidagliptina)	Inibe a enzima degradador das incretinas	Urticária e angioedema. Sem efeito de hipoglicemia e sem perda/ganho ponderal
Secretores de glicose (Empagliflozin, Dapagliflozin, Canagliflozin)		Inibidores da SGLT2 (cotransportador Na-Gli-2), atua na redução da reabsorção tubular de glicose, no rim	Perda de peso, redução da PA, benefício cardiovascular e renal. Poliúria, ITU de repetição e amputações.

COMPLICAÇÕES CRÔNICAS

As complicações crônicas, podem ser: (1) **Macrovascular:** Incluem **IAM** e **AVE**, e apresentam relação com HAS e dislipidemia. Representam maior causa de óbito. Ou, (2) **Microvascular:** Acomete principalmente **retina, rim e sistema neurológico.**

São doenças debilitantes com maior relação à hiperglicemia. O rastreamento é anual, inicia-se após 5 anos do início da doença em DM1 e no momento do diagnóstico em caso de DM2.

O controle glicêmico é uma das ferramentas mais importantes para reduzir as complicações crônicas da diabetes. Um grande estudo chamado de The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) revelou que o controle glicêmico reduziu as taxas de retinopatia proliferativa e não proliferativa em 47%, a microalbuminúria em 39%, a nefropatia clínica em 39% e a neuropatia em 60%.

RETINOPATIA DIABÉTICA

A retinopatia diabética pode ser rastreada por meio da **fundoscopia.**

Na **fase não-proliferativa**, observa-se **microaneurisma, exsudato duro, hemorragia em chama-de-vela, mancha algodoadosa e veias em rosário;** o tratamento consiste em controle da glicemia, atento a gestantes.



Na **proliferativa**, por sua vez, nota-se a **neovascularização**; o tratamento se baseia em anti-VEGF ou fotocoagulação.



NEFROPATIA DIABÉTICA

A nefropatia diabética é pesquisada por meio da **albuminúria + creatinina sérica**, e representa uma das principais causas de insuficiência renal crônica (IRC) no mundo.

A sua evolução é dividida em seguintes fases:

(1) Hiperfiltração glomerular: Trata-se de fase pré-nefropatia, reversível através do controle glicêmico. À microscopia, observa-se espessamento da membrana basal glomerular, hipertrofia glomerular e tubular, bem como **rins aumentados**.

(2) Microalbuminúria: Define-se por perda de **proteína 30-300mg/dia na urina** de 24h, ou **razão albumina/creatinina >30mg/g em amostra aleatória**; e, no exame histopatológico. É marcador de nefropatia diabética incipiente e se associa com lesão microvascular sistêmico e **doença cardiovascular** (com maior risco de 5x).

(3) Proteinúria: Caracteriza-se por **albumina >300mg/dia**. É a lesão renal diabética declarada, associando às complicações, como HAS, edema e retinopatia, ou agravamento. Na biópsia, além da expansão acelular da matriz



mesangial, há **colapso e esclerose**; pode ser focal (glomeruloesclerose nodular ou de **Kimmelsitel-Wilson**) ou difusa (**glomeruloesclerose difusa**; mais frequente).

O tratamento envolve controle rigoroso da glicemia ($HbA1c \leq 7\%$), adotando inibidor da SGLT2, se TFG $< 30\text{ml/min}$; uso de IECA ou BRA (se microalbuminúria ou HAS); controle rigoroso da pressão arterial; além de terapia lipídica (LDL $< 100\text{mg/dl}$). A restrição proteica é só considerada em fase progressiva; não é adotada na rotina.

NEUROPATIA DIABÉTICA

É a principal causa de neuropatia em pacientes não etilistas.

Pode ser:

(a) Polineuropatia simétrica distal: Mais comum, é caracterizada por **maior acometimento sensitivo, distribuição “em luva e bota” e pé diabético**. O rastreamento é realizado por exame neurológico, através do monofilamento. O tratamento consiste em controle glicêmico, bem como uso medicamento anticonvulsivante e antidepressivo (o objetivo é redução da parestesia e formigamento, bem como controle da dor neuropática).

(b) Mononeuropatia: Pode acometer nervos cranianos ou periféricos. O acometimento do III par craniano é o mais comum, sendo caracterizado pelo doente com queixa de diplopia, com o exame físico e mostrando ptose associado a oftalmoplegia com reflexo fotomotor normal. Da mononeuropatia de nervo periférico, destaca-se acometimento do nervo mediano.

(c) Disautonomia: Pode ser dividida em seguintes sistemas:



Cardiovascular	Taquicardia em repouso com hipotensão postural
Gastrointestinal	Gastroparesia diabética, tais como náuseas, vômitos, plenitude pós-prandial, refluxo ou disfagia, constipação ou diarreia (ou ambos), além de incontinência fecal
Genitourinário	Mulher: Incontinência urinária Homem: Disfunção erétil
Periférica	Hiperhidrose

COMPLICAÇÕES AGUDAS

INTRODUÇÃO

Cetoacidose diabética (CAD) e **estado hiperosmolar hiperglicêmico (EHH)** são duas complicações graves, associadas ao diabetes melito (DM), que **diferem** entre si de acordo com a **presença de cetoácidos** e com o **grau de hiperglicemia**. Consistem em **emergências hiperglicêmicas**.

A **cetoacidose diabética** é definida pela presença de **hiperglicemia (glicemia >250mg/dL)**, **acidose metabólica (pH arterial $\leq 7,3$)** com **ânion gap aumentado** e **cetonemia** (isto é, aumento da concentração de corpos cetônicos, com possível cetonúria fortemente positiva).

E, o **estado hiperosmolar hiperglicêmico**, também denominado de síndrome hiperglicêmica hiperosmolar não cetótico ou coma hiperosmolar, é definido pela presença de **hiperglicemia** mais acentuado (**glicemia >600mg/dL**), **hiperosmolaridade (osmolaridade sérica efetiva estimada >320mOsm/kg)**, **desidratação**, e **ausência de cetoacidose significativa (pH arterial >7,3)**.



Critérios diagnósticos da CAD e EHH				
Parâmetros	CAD			EHH
	Leve	Moderada	Grave	
Glicemia (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
pH arterial	7,25 – 7,30	7,00 -7,24	<7,00	>7,30
Bicarbonato sérico (mEq/l)	15 – 18	10 – 14,9	<10	>15
Cetonúria	Positiva	Positiva	Positiva	Fraco positiva
Cetonemia	Positiva	Positiva	Positiva	Fraco positiva
Osmolaridade efetiva (mOsm/kg)*	Variável	Variável	Variável	>320
Ânion gap**	>10	>12	>12	Variável
Nível de consciência	Alerta	Alerta ou sonolento	Estupor ou coma	Estupor ou coma

* Osmolaridade efetiva é calculada por $2 \times (\text{Na}^+ \text{ medido}) + \text{glicemia (mg/dl)} / 18$.

** Ânion gap é determinado por $(\text{Na}^+ \text{ medido}) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$.

EPIDEMIOLOGIA

Em pacientes com DM tipo I, a cetoacidose é o sintoma de apresentação em 20-34% das crianças e adolescentes e cerca de 15-20% dos adultos. Por outro lado, em pacientes com EHH, a faixa etária costuma ser acima dos 50 anos.

A mortalidade da CAD é muito pequena (1-5%) e fundamentalmente depende da causa precipitante; já a de EHH é maior (5-20%), e se deve principalmente à idade avançada e à alta frequência de mortalidade. Em ambos, o risco de morte é maior: nos extremos de idades, na presença de coma, nos pacientes com hipotensão ou choque e de acordo com a gravidade do fator precipitante, bem como na multiplicidade de episódios.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Em ambas ocorre uma **redução da secreção de insulina** como mecanismo central e, conseqüentemente, ocorre um **aumento dos hormônios contrarreguladores**



(**glucagon**, cortisol, catecolaminas e GH), alterando o equilíbrio de vários órgãos e sistemas. A **hiperglicemia** é **resultante do estímulo de gliconeogênese, glicogenólise e resistência insulínica**.

Na **CAD**, há produção de ácidos graxos (**lipólise**) no fígado e produção de corpos cetônicos (ácido acetoacético e beta-hidroxibutirato), levando a cetonemia e acidose metabólica. Ao posto que, no **EHH**, há **produção mínima de insulina** suficiente para suprir a produção de glucagon e inibir a produção de corpos cetônicos; entretanto, pode ocorrer cetonúria leve.

FATORES PRECIPITANTES

Incluem: (1) **Infecções** (pneumonia, infecção urinária e sepse são mais frequentes, seguidos de pé diabético, celulite, sinusite, meningite e diarreia; e é o principal fator no EHH); (2) **Tratamento irregular**; (3) **Primodescompensação**; (4) **Doenças abdominais** (pancreatite, colecistite, apendicite, vômitos intensos, diarreia, isquemia mesentérica); (5) **Doenças vasculares** (IAM e AVC); (6) **Medicação e drogas** (corticosteroides, fenitopina, antirretrovirais, cocaína, catecolaminas); (7) **Gestação**; e (8) **Cirurgia e trauma**.

Vale destacar que no EHH, quase sempre o paciente tem dificuldade de acesso a líquidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Decorrem da hipoinsulinemia e hiperglicemia.

Cabe ressaltar que a dor abdominal é um achado muito característico da CAD, e provavelmente tem correlação com alteração de prostaglandinas na parede muscular intestinal. Caso a dor não melhore com o tratamento, ou se torne localizada, deve-se investigar as causas secundárias da dor (a exemplo, doenças



abdominais). A febre não é comum e não se descarta o fator precipitante infeccioso.

Achados clínicos da CAD e do EHH		
Variáveis	CAD	EHH
Faixa etária	Muito mais frequência em criança e adultos jovens	Normalmente >40 anos
Instalação	Rápida, muitas vezes, em horas	Progressiva, durante vários dias
Sintomas	Poliúria, polidipsia e perda de peso Normalmente alerta (pode haver rebaixamento do nível de consciência, sendo importante investigar doença associada do SNC)	Poliúria, polidipsia e perda de peso Rebaixamento de nível de consciência é a regra
Sinais	Hálito cetônico, taquipneia, respiração de Kussmaul	Profunda desidratação
Peculiaridades	Náuseas, vômitos e dor abdominal	Dificuldade de acesso à água

EXAMES COMPLEMENTARES

Devem ser solicitados em pacientes com descompensação diabética grave ou suspeita de crise hiperglicêmicas. Destacam: (1) **Hemograma**, que pode haver leucocitose com desvio à esquerda sem que signifique infecção. Valores acima de 25000 céls/mm³ sugerem infecção. (2) **Glicemia**. (3) **Dosagem de eletrólitos**, tais como sódio, potássio, cloro, magnésio e fósforo. (4) **Ureia e creatinina**, para avaliação da função renal. (5) **Gasometria arterial** ou venosa, para avaliar possível acidose metabólica. (6) **Cálculo de ânion GAP**. (7) **Osmolaridade plasmática**. (8) **Cetonemia ou cetonúria**. (9) **EAS**. (10) **ECG**, a fim de buscar achados de hipercalemia e isquemia (mais útil no EHH) e possíveis fatores precipitantes. (11) **Radiografia de tórax**. (12) Outros exames podem ser necessários, de acordo com a suspeita clínica: **Hemoculturas e uroculturas**, TC de crânio, punção líquórica, teste de gravidez, enzimas hepáticas, amilase e lipase.



DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Envolve a busca de fatores precipitantes e a diferenciação de outras causas de acidose, dor abdominal e rebaixamento do nível de consciência.

Em relação a CAD, destacam cetoacidose alcoólica e cetoacidose de inanição (jejum prolongado); nestes casos, a glicemia está normal ou baixa. Os diagnósticos diferenciais de acidose com ânion GAP elevado ou alargado compreendem acidose láctica, insuficiência renal, intoxicação exógena por metanol, etileno glicol, salicilatos e paraldeído; nestes, a glicemia também está normal. Dor abdominal e alteração do nível de consciência (como AVC, meningite e trauma) podem ser diferenciados por exames de imagem, laboratoriais e/ou líquido.

TRATAMENTO

O objetivo é **procurar e tratar os fatores precipitantes; corrigir o déficit hídrico ou desidratação (com reposição volêmica); corrigir a hiperglicemia (insulinoterapia); corrigir os déficits eletrolíticos (ter cuidado com potássio); e repor bicarbonato (raramente necessário e apenas na cetoacidose, quando estiver indicado). Soma-se monitorização frequente.**

A **hidratação** visa expansão extracelular, restauração do volume intravascular, melhora da perfusão tecidual com consequente diminuição dos níveis de hormônios contrarreguladores e da glicemia. Faz-se **reposição volêmica venosa com cristalóide**. A preferência é por líquidos isotônicos no início do tratamento com **10 a 20ml/kg de solução fisiológica na primeira hora**. O uso de soluções hipertônicas e isotônicas no início do tratamento é associado a complicação e não existem benefícios com uso de colóides.



Exceto em casos de hipocalcemia, a **insulinoterapia** é realizada concomitantemente à hidratação. Desse modo, deve-se prescrever insulina apenas se potássio sérico $>3,3\text{mEq/l}$. Realiza-se **insulina regular** (de ação rápida) **0,1UI/kg endovenosa em bolus** (dose de ataque) + **0,1U/kg/h por bomba de infusão contínua** (dose de manutenção). Frequentemente, administra-se a insulina via subcutânea e intramuscular; e, na CAD leve, pode se usar de forma intermitente e por via IM.

Em relação à manutenção, a glicemia capilar deve ser monitorizada a cada 1h, sendo a taxa ideal de **queda 75 a 100mg/dl/h**; caso contrário, a infusão de insulina deve ser aumentada (bolus é de 0,15U/kg EV para redução menor que 10%). Quando a glicemia chegar a cerca de 200-250 e 300mg/dl, respectivamente para CAD e EHH, a infusão de insulina é baixada para 0,05UI/kg/h, associada a **hidratação com soro glicosado de 5%**, com objetivo de manter glicemia nesse nível e **evitar hipoglicemia**.

A **transição para insulina subcutânea** ocorre quando **glicemia $<200-250\text{mg/dl}$** , controle da acidose metabólica (**pH $>7,3$ e $\text{HCO}_3^- >15-18\text{mEq/L}$**) e **ânion GAP <12** . Na EHH, a osmolaridade e o nível de consciência devem se normalizar. Deve haver uma sobreposição de 1-2h entre insulina regular SC e IV; e a dosagem pode ser a mesma usada previamente, desde que houvesse controle adequado, ou 0,5-0,8UI/kg/dia em múltiplas doses. A dieta via oral pode ser liberada.

OBS: Vale ressaltar que a **negativação da cetonúria não é critério para resolução da cetoacidose**, visto que o paciente pode continuar a ter cetonúria por muitas horas após o controle de CAD. O **critério de resolução é cetonemia**. Ácido beta-hidroxibutírico não é detectado pela reação do nitroprussiato no teste urinário, diferentemente do acetoacetato.

Quanto à **reposição de potássio**, habitualmente, o K^+ sérico inicial é normal ou aumentado (devido ao desvio do potássio ao meio extracelular diante da



acidose). Entretanto, o déficit corporal de potássio é grande. Com hidratação, reposição de insulina, correção da acidose e da hipovolemia, haverá diminuição drástica do potássio sérico. Deve-se **prorrogar prescrição de insulina se $K^+ < 3,3 \text{ mEq/L}$** , e prescrever 25 mEq/L de potássio IV; **se $K^+ < 5,0$, iniciar reposição de potássio** ($20\text{-}30 \text{ mEq}$ a cada litro de soro infundido). Não é necessário repor se potássio for maior que 5 mEq . O **potássio sérico é mantido entre $4\text{-}5 \text{ mEq/l}$** . A dosagem de potássio é feita com frequência a cada 2-4h. Um terço de potássio pode se reposto como fosfato.

A reposição de **bicarbonato de sódio** é apenas considerada situações extremas, quando **pH $< 6,9$** .

Geralmente não é necessária a reposição de outros eletrólitos. É indicada apenas quando a concentração estiver muito baixa. A **reposição de fosfato** é feita para **dosagem sérica menor que 1 mg/dL** ; e, recomendada para evitar fraqueza muscular, disfunção cardíaca, arritmia cardíaca, depressão respiratória, hemólise ou rabdomiólise.

COMPLICAÇÕES

Compreendem: (1) **Hipoglicemia** (principal complicação do tratamento; apresenta mortalidade imediata). (2) **Hipocalemia** (pode aparecer após a instituição do tratamento com insulina). (3) **Acidose metabólica hiperclorêmica** (diante da hidratação agressiva). (4) **Edema cerebral**: Raro; e decorrente principalmente da reposição volêmica excessiva e da mudança rápida da osmolaridade. A prevenção é pela redução gradativa da osmolalidade e da glicemia até a recuperação do nível de consciência. (5) Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). (6) **Embolia pulmonar** (frequente em EHH). (7) Congestão pulmonar por sobrecarga hídrica. (8) **Dilatação gástrica aguda** (consequência de uma neuropatia autonômica, sendo grave). (9) **Mucormicose**



(infecção fúngica que atinge principalmente seios da face e ocorre pela alteração do metabolismo de ferro). (10) Alcalose metabólica paradoxal.

HIPOGLICEMIA DIABÉTICA

A hipoglicemia é grande fator limitante para o controle glicêmico estrito no DM tipo 1 e 2. O controle glicêmico pode parar ou reduzir a progressão das lesões micro e macrovascular; entretanto, o excesso de insulina e/ou ausência de resposta dos hormônios contrarreguladores levam a hipoglicemia.

Vale ressaltar que a glicose é a fonte de energia para cérebro, que necessita de aporte contínuo, uma vez que não tem capacidade de síntese ou armazenamento.

As manifestações clínicas são: sinais e sintomas de liberação adrenérgica (por exemplo, taquicardia, taquipneia e sudorese fria) e quadro clínico de neuroglicopenia (tais como confusão mental, alterações comportamentais, crise convulsiva, coma, dano neurológico permanente e morte).

O diagnóstico é realizado por **tríade de Whipple**: manifestações clínicas + documentação de hipoglicemia + melhora após a normalização da glicemia.

O tratamento engloba ingestão de glicose e/ou carboidratos, quando paciente acordado; em caso contrário, realiza-se glicose venosa ou glucagon parenteral.



OUTRAS COMPLICAÇÕES

INFECÇÕES ASSOCIADAS

Indivíduos com diabetes mellitus tem um aumento na frequência e na severidade das infecções. Isso se deve a anormalidades em imunidade celular e função fagocítica, além da vascularização prejudicada.

Algumas infecções muito raras são muito associadas a DM. São elas: mucormicose rinocerebral, infecções enfisematosas da bexiga e do trato urinário e otite externa maligna. Outros patógenos relacionados são: *M. tuberculosis*, *Pseudomonas* e *S. aureus*. A hiperglicemia facilita também a colonização de uma variedade de organismos, como a *Cândida*.

HIPOGLICEMIA

As principais causas de hipoglicemia por drogas são sulfonilureias, fluoroquinolonas, betabloqueadores e etanóis.

Os sintomas de hipoglicemia são provenientes da descarga autonômica, apresentando sudorese, palpitação, ansiedade e tremor. Os sintomas, em geral, se iniciam com níveis abaixo de 60mg/dl e a perda da função neurológica ocorre quando os níveis ficam abaixo de 50mg/dl.

O tratamento deve ser prontamente realizado com reposição de glicose oral ou intravenosa. Os pacientes sem alteração do nível de consciência podem ser tratados com 10-40g de glicose VO, e se não houver reposta em 15min ou se diminuir o nível de consciência, deve-se realizar a reposição via IV.



OBESIDADE

VISÃO GERAL

O problema do excesso de peso e da obesidade tem alcançado proporções epidêmicas no mundo todo e corresponde a um dos maiores desafios de saúde pública atual.

É bem estabelecida a relação da obesidade com as complicações para a saúde. A lista é longa e destaca-se: o diabetes meliitus tipo 2 (DM2), as dislipidemias, a apneia do sono, as doenças cardiovascular e o aumento de algumas neoplasias. Quanto maior o excesso de peso, maior é a gravidade da doença. Além disso, inúmeros estudos também já demonstraram que a obesidade abdominal está mais relacionada ao risco de doenças graves e também à maior mortalidade do que a obesidade glúteo-femoral, independentemente da gordura corporal total.

DIAGNÓSTICO

O **índice de Massa Corporal (IMC)** é o indicador epidemiológico para o diagnóstico do sobrepeso e da obesidade.

Classificação de Peso pelo IMCE		
Classificação	IMC (kg/m ²)	Risco de comorbidades
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Peso normal	18,5 – 24,9	Médio
Sobrepeso ou pré-obeso	≥ 25 – 29,9	Aumentado
Obeso I	30 – 34,9	Moderado
Obeso II	35 – 39,9	Grave
Obeso III	≥ 40	Muito grave



A classificação adaptada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), apresentada acima, baseia-se em padrões internacionais desenvolvidos para pessoas adultas descendentes de europeus. Não existem estudos de coorte nacional para definir os limites para a população brasileira.

A aferição da **circunferência abdominal**, realizada no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca, é o método antropométrico que reflete de forma indireta o conteúdo de gordura visceral. Entretanto, vale ressaltar que os valores de cintura abdominal que determinam o risco cardiometabólico variam, dependendo da população estudada. As primeiras recomendações norte-americanas estabeleceram os valores de 102cm para homens e 88cm para mulheres, como pontos de corte. Em outras populações, níveis menores – 94cm para homens e 80cm para mulheres – têm sido considerados mais apropriados. (A). Na população brasileira, alguns estudos indicam que estes níveis são bons preditores de risco para doenças metabólicas, principalmente hipertensão arterial.

A combinação da medida da circunferência abdominal com o IMC oferece uma boa alternativa para a determinação de riscos e ajuda a diminuir as limitações de cada uma das avaliações isoladas.

Combinação das medidas de circunferência abdominal e IMC para avaliar obesidade e risco para diabetes mellitus tipo II e doença cardiovascular					
		Circunferência abdominal			
		Homem	94 – 102cm	> 102cm	
IMC (kg/m ²)		Mulher	80 -88cm	> 80cm	
Baixo peso	< 18,5		-		Risco de complicações metabólicas
Peso saudável	18,5 – 24,9		-	Aumentado	
Sobrepeso	25 – 29,9		Aumentado	Alto	
Obesidade	≥ 30		Alto	Muito alto	



ETIOLOGIA

A etiologia da obesidade é complexa e **multifatorial**, resultando da **interação de genes, ambiente, estilos de vida e fatores emocionais**.

O ambiente moderno é um potente estímulo para a obesidade. A diminuição dos níveis de atividade física e o aumento da ingestão calórica são fatores determinantes ambientais mais fortes. Além disso, sabe-se que a maior taxa de aumento da obesidade ocorre em populações com maior grau de pobreza e menor nível educacional.

Em geral, a obesidade comum apresenta herança poligênica. Clinicamente, é possível identificar alguns fatores indicadores de influências genéticas na obesidade, como o início precoce e marcante da obesidade na infância ou adolescência. O risco de desenvolvimento de obesidade é maior na presença de história familiar de obesidade mórbida, com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$, ou com níveis mais moderados de obesidade, IMC $< 40\text{kg/m}^2$.

No que diz respeito ao efeito do estresse no apetite, sintomas de ansiedade, depressão, nervosismo e o hábito de se alimentar quando problemas emocionais estão presentes são comuns em pacientes com sobrepeso ou obesidade. Isso sugere relação entre estresse, compulsão por comida palatável, transtorno de compulsão alimentar e obesidade.

Além disso, para crianças e adultos, o número de horas de sono por noite está inversamente relacionado ao IMC e obesidade em estudos transversais e obesidade incidente em estudos longitudinais.

Por fim, muitos medicamentos utilizados para tratamento de condições outras além da obesidade podem contribuir para aumento de peso ou para exacerbação do ganho de peso em indivíduos suscetíveis – iatrogenia farmacêutica.



TRATAMENTO CLÍNICO

O tratamento da obesidade é multidisciplinar. Em linhas gerais, o tratamento farmacológico é adjuvante das terapias dirigidas com foco na **modificação dos hábitos de vida**, relacionados com **orientações nutricionais** para diminuir o consumo de calorias na alimentação e **exercícios físicos** para aumentar o gasto calórico. Tudo deve ser individualizado, sob supervisão médica contínua e mantido quando seguro e efetivo. A escolha do tratamento deve basear-se na gravidade do problema e na presença de complicações associadas.

Como toda doença crônica o tratamento farmacológico inicia-se na prevenção secundária para impedir a progressão da doença para um estágio mais grave e prevenir complicações e deterioração posterior, e deve ser mantido para evitar a recuperação do peso. Não existe nenhum tratamento farmacológico em longo prazo que não envolva mudanças de estilo de vida e cognitivo-comportamentais.

O tratamento medicamentoso é indicado quando: (1) IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$; ou, (2) IMC ≥ 25 ou 27 g/m^2 na presença de comorbidades ou fatores de risco, tais como hipertensão arterial, diabetes tipo 2, hiperlipidemia, apneia do sono, osteoartrose e gota (dependendo do medicamento); além de (3) falha em perder peso com o tratamento não farmacológico. A história prévia de falência com tentativa com dieta com restrição calórica é suficiente.

As estratégias dos medicamentos antiobesidades consistem em: redução da ingestão energética, bloqueio da absorção de nutrientes, aumento da termogênese, modulação do metabolismo/armazenamento de gordura e modulação da regulação central da massa corporal.

Existem, atualmente, três medicamentos aprovados para tratamento da obesidade no Brasil: **sibutramina**, **orlistate** e **liraglutida 3,0 mg**.



A **sibutramina** é um inibidor da recaptação da serotonina (5-HT) e da noreadrenalina nas terminações nervosas do SNC, mais especificamente, nos pontos hipotalâmicos que regulam a ingestão alimentar. Essa ação tem efeitos anorexígenos e sacietógenos, levando à redução da ingestão alimentar e perda de peso (ou massa corporal) dose-dependente, estando associada possivelmente através do aumento da termogênese. Além disso, relata-se que produz redução da medida da cintura (gordura visceral), diminuição dos triglicerídeos plasmáticos e das LDL, mas aumento das HDL. Há efeitos benéficos na hiperinsulinemia e no metabolismo da glicose. Sendo assim, a sibutramina é eficaz no tratamento da obesidade, do sobrepeso e dos componentes da síndrome metabólica, em conjunto com aconselhamento nutricional e incentivo à prática de atividade física.

O **orlistate** tem ação intestinal, age inibindo reversivelmente lipases gástricas e pancreáticas (por meio da reação com resíduos de serina nos locais ativos das lipases), impedindo a degradação da gordura da dieta a ácidos graxos e glicerol (reduzindo em 30% a absorção), que são eliminadas com a excreção fecal. O orlistate reduz circunferência abdominal, IMC, pressões arteriais sistólica e diastólica, glicemia de jejum, hemoglobina glicada, colesterol total e colesterol LDL em pacientes com diabetes tipo 2. Relatou-se, também, que ele reduz os níveis de leptina e da pressão arterial, protege contra as alterações da secreção biliar induzidas pela perda de peso, retarda o esvaziamento gástrico e a secreção gástrica e melhora vários parâmetros metabólicos importantes sem interferir na liberação ou ação dos hormônios da tireoide ou outros hormônios importantes. Não induz alteração no gasto de energia.

O **liraglutida** é um análogo dos peptídeos semelhantes ao glucagon (GLP-1). Usada para tratar diabetes tipo 2, seus mecanismos mediadores na redução de peso são provavelmente relacionados a uma combinação de efeitos no trato gastrointestinal e no cérebro. O GLP-1 ativo inibe o apetite e o aporte energético



tanto em indivíduos normais quanto em obesos, assim como em pacientes diabéticos, além de retardar o esvaziamento gástrico.

O sucesso no tratamento da obesidade depende da magnitude da perda de peso e da redução dos fatores de risco presentes no início do tratamento. Uma intervenção terapêutica para perda de peso é eficaz quando há redução maior ou igual a 1% do peso corporal por mês, atingindo pelo menos 5% em 3 a 6 meses. Perdas de 10-15% já mostram diminuição de mortalidade em estudos clínicos.

TRATAMENTO CIRÚRGICO

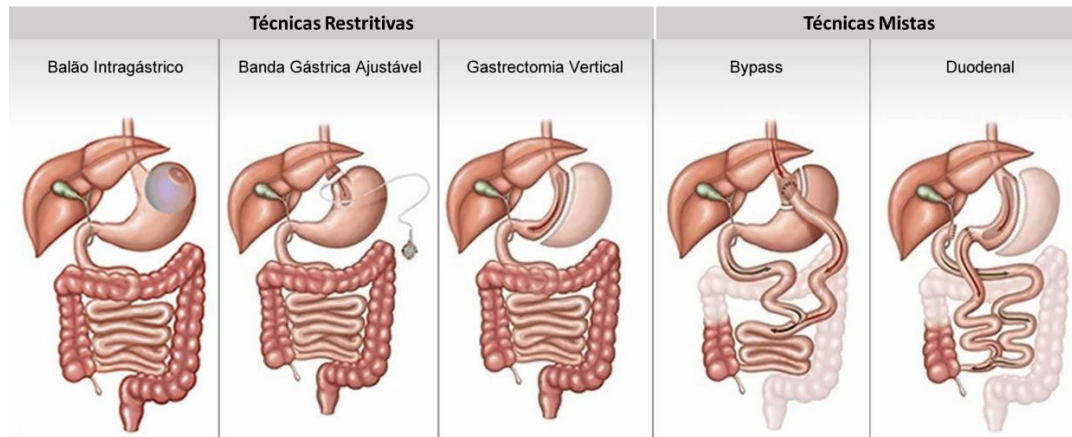
Cerca de 90% dos submetidos ao tratamento clínico para a obesidade apresentam recidiva em até 5 anos. A cirurgia bariátrica é, atualmente, o tratamento com resultados mais expressivos e duradouros para a obesidade mórbida, com melhora objetiva das comorbidades, como hipertensão arterial, diabetes mellitus, úlceras nos membros inferiores, perfil lipídico alterado, insuficiência respiratória, pseudotumor cerebral, etc., e traz incremento na qualidade de vida, na autoestima, no humor e na afetividade pessoal.

O Ministério da Saúde reconhece a gastroplastia como um dos procedimentos cobertos pelo SUS. Os critérios de indicação são: portadores de obesidade de grandes proporções, com duração >2 anos, **com IMC >40kg/m² e resistente aos tratamentos conservadores** (dietas, medicamentos, exercícios e psicoterapia) e **obesos com IMC >35kg/m² portadores de doenças associadas** (diabetes, hipertensão, artropatias, apneia do sono e hérnia de disco) que tenham situação clínica agravada pela obesidade.

As cirurgias podem ser divididas em **disabsortivas, restritivas ou mistas**. Entre as técnicas, listamos: gastroplastia vertical com bandagem, balão intragástrico,



banda gástrica, gastrectomia vertical, derivação gastrojejunal (Fobi-Capella), derivação biliopancreática e duodenal switch.



Sobre as complicações pós-cirúrgicas, podem acometer aqueles com >65 anos, IMC >55kg/mm² e múltiplas comorbidades, ao passo que complicações tardias podem ser nutricionais, psiquiátricas ou abdominais e geralmente têm sua incidência subestimada. As complicações nutricionais são maiores nas operações mistas do que nas exclusivamente restritivas, sobressaindo a anemia ferropriva, e a deficiência de microelementos, como cálcio, zinco e vitaminas do complexo B.

DISLIPIDEMIA

DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A dislipidemia refere-se à **anormalidade nos níveis de lipídeos plasmáticos** e podem ser classificadas em hiperlipidemias (níveis elevados de lipoproteínas) e hipolipidemias (níveis plasmáticos de lipoproteínas baixos).



De acordo com a classificação laboratorial, divide-se a fração lipídica alterada em:

Hipercolesterolemia isolada	Aumento isolado do LDL (≥ 160 mg/dL)
Hipertrigliceridemia isolada	Aumento isolado das triglicérides (TG ≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum)
Hiperlipidemia mista	Aumento do LDL (≥ 160 mg/dL) e dos TG (≥ 150 mg/dL ou ≥ 175 mg/dL, se a amostra for obtida sem jejum)
HDL-c baixo	Redução do HDL (homens < 40 mg/dl e mulheres < 50 mg/dL) isolada ou em associação ao aumento de LDL-c ou de TG

ETIOLOGIA

Tanto as hiper quanto as hipolipidemias podem ter causas primárias ou secundárias. As causas primárias são aquelas nas quais o distúrbio lipídico é de origem genética. Em relação às causas secundárias, a dislipidemia é decorrente de estilo de vida inadequado, de certas condições mórbidas, ou de medicamentos.

TRATAMENTO

A **estratégia primária** consiste na **modificação no estilo de vida**. Entre as medidas, podemos citar: terapia nutricional, controle de peso corporal, redução de bebida alcoólica, aumento da atividade física e cessação do tabagismo.

OBS: O tabagismo constitui um importante fator de risco para doença coronariana, estando associado a uma redução dos níveis de HDL, comprometimento da redução do colesterol, efeitos citotóxicos no endotélio, oxidação aumentada das lipoproteínas e estimulação da trombogênese.



O início da **terapia medicamentosa** das dislipidemias **depende do risco para doença cardiovascular aterosclerótica estimado em 10 anos** (ASCVD risk).

Em pacientes de muito alto ou alto risco cardiovascular, o tratamento da dislipidemia deve incluir medicamentos já em associação com as modificações do estilo de vida a serem propostas. Para os pacientes de risco moderado ou baixo, o tratamento será iniciado apenas com as medidas do estilo de vida, com a associação, em uma segunda etapa, de medicamentos, se necessário, para obtenção das metas definidas do LDL. O tempo de reavaliação após a implantação das medidas de modificações do estilo de vida pode ser de 3 a 6 meses.

	Alvo	Terapia
Triglicerídeos	<150mg% (sem jejum, <175mg/dL)	Dieta e atividade física Se valor \geq 500mg/dL, uso de fibrato e ômega3
Colesterol HDL	>40mg/dl	Realizar exercício físico Ácido nicotínico (sem recomendação)
Colesterol LDL	Depende do risco cardiovascular	Estatinas (sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina) Ezetimiba ou inibidor de PCSK9
	<u>Risco alto:</u> LDL >190mg/dl ou DCV (doença aterosclerótica) ou score de risco >20%	<u>Terapia de alta intensidade:</u> Redução LDL em 50% Rosuvastatina (20-40mg) ou Atorvastatina (40-80mg) Alvo LDL <50-70mg/dl
	<u>Risco moderado:</u> LDL 70-189mg/dl + DM ou risco cardiovascular elevado	<u>Terapia de moderada intensidade:</u> Redução LDL em 30-49% Rosuvastatina (5mg) ou Atorvastatina (10-20mg) ou Sinvastatina (20-40mg) Alvo LDL <70mg/dl



Ademais, a decisão quanto ao uso de terapia farmacológica para a hiperlipidemia baseia-se no defeito metabólico específico e no seu potencial de causar aterosclerose ou pancreatite.

Os medicamentos hipolipemiantes costumam ser divididos nos que agem predominantemente nas taxas séricas de colesterol (colesterolemia) e naqueles que agem predominantemente nas taxas de triglicerídeos (TG).

De modo geral, na **hipercolesterolemia isolada**, os medicamentos recomendados são as **estatinas**, que podem ser administradas em associação à **ezetimiba**, à **colestiramina** e, eventualmente, aos fibratos ou ao ácido nicotínico.

As **estatinas** atuam na inibição competitiva da enzima HMG-CoA redutase, etapa limitante da biossíntese de colesterol e são fármacos mais efetivos na redução dos níveis de LDL (fundamentalmente relacionada à dose inicial), além de serem indicados para hipercolesterolemia e dislipidemia mista. São elas: lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, sinvastatina, rosuvastatina e pitavastatina.

A **ezetimiba** é um inibidor da absorção de colesterol na borda em escova (membrana apical) do intestino delgado, atuando seletivamente nos receptores NPC1-L1 e inibindo o transporte intestinal de colesterol (e fitoesteróis). A inibição da absorção de colesterol (em grande parte do colesterol biliar) leva à diminuição dos níveis de colesterol hepático (cerca de 50%) e ao estímulo à síntese de receptor LDL, com consequente redução do nível plasmático de LDL, redução modesta de TG e aumento discreto de HDL. Ademais, a ezetimiba mostra-se efetiva até mesmo na ausência de colesterol dietético, visto que ela inibe a reabsorção do colesterol excretado na bile.

As **resinas catiônicas** (colestiramina, colestipol e colesevelam), ou sequestradores dos ácidos biliares (com carga negativa), por sua vez, atuam



reduzindo/impedindo a reabsorção enteral de ácidos biliares (no terço distal do íleo), por meio da ligação não covalente no lúmen intestinal. Como resultado, há excreção fecal do composto resina + ácido biliar, e redução aumentada de colesterol e ácidos biliares (sintetizados a partir do colesterol) no fígado por 7α -hidroxilação, que costuma ser controlada pelos ácidos biliares por feedback negativo. Mostram-se úteis apenas em casos de elevações isoladas da LDL (dose-dependente).

No tratamento da **hipertrigliceridemia isolada** são prioritariamente indicados os **fibratos** e, em segundo lugar, o **ácido nicotínico** ou a associação de ambos. Pode-se ainda utilizar, nesta dislipidemia, os **ácidos graxos ômega 3**, isoladamente ou em associação com outros fármacos. Importante destacar que triglicérido $>500\text{mg}\%$ está associado ao maior risco de pancreatite e já está indicado o início do tratamento com fibratos.

Os **fibratos** tem como mecanismo de ação estimular os receptores nucleares denominados “Receptores Alfa Ativados da Proliferação dos Peroxissomas” (PPAR- α). Este estímulo leva, como consequência, aumento do HDL plasmático, aumento do LPL no leito vascular muscular, aumento da oxidação de ácido graxo nas células musculares e redução do TG plasmático.

A **niacina** ou ácido nicotínico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B (B3) e componente de NAD e NADP, participando como cofator no metabolismo intermediário. Os seus efeitos farmacológicos incluem redução dos TG (até 45%) e LDL (até 20%), bem como aumento do HDL (até 30%).

Os **ácidos graxos ômega 3**, em altas doses (4 a 10g ao dia), reduzem os TG e aumentam discretamente o HDL, podendo, entretanto, aumentar o LDL. Seus efeitos no perfil lipídico são dose-dependentes e resultam de uma variedade de mecanismos, entre os quais a diminuição da produção de VLDL e o aumento de seu catabolismo.



Por fim, na **hiperlipidemia mista**, a taxa sérica de triglicérideo deve orientar como o tratamento farmacológico será iniciado.

Vale ressaltar que a dieta deve ser mantida para a obtenção de todo potencial do esquema farmacológico. Esses fármacos devem ser evitados em mulheres grávidas, possíveis de engravidar e durante o aleitamento. Todos os fármacos que alteram as concentrações plasmáticas de lipoproteína podem exigir um ajuste das doses dos anticoagulantes varfarina e indandiona.

OSTEOPOROSE

VISÃO GERAL

A **osteoporose** é definida como uma doença sistêmica, ósteo-metabólica e progressiva, caracterizada pelo comprometimento da resistência e da qualidade óssea. Ocorre uma diminuição absoluta da massa óssea e deterioração da microarquitetura, levando à fragilidade do osso e aumentando o risco de fraturas.

OBS: A definição de osteoporose está também relacionada à alteração dos valores da **densitometria óssea** devido à perda de massa óssea. Assim, temos os seguintes termos:

→ **osteopenia**, quando a perda é de 1 a 2,5 desvios padrões identificados pelo exame

→ **osteoporose**, quando a perda é maior do que 2,5 desvios padrões.

A densidade mineral óssea reflete a quantidade de mineral quantificada numa área do esqueleto, representando a densidade mineral óssea, expressa em



gramas pela área ou volume medido. A osteoporose pode ser considerada grave quando, além do critério acima referido, já existe uma fratura.

OBS: Importante diferenciar da **osteomalácia**, que é o acúmulo de tecido osteoide não mineralizado no osso trabecular resultante de limitação da deposição do mineral no tecido.

EPIDEMIOLOGIA

A osteoporose é uma condição comum. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), um terço das mulheres brancas acima de 65 anos são portadores de osteoporose. Ademais, estima-se que cerca de 50% das mulheres com mais de 75 anos venham a sofrer alguma fratura osteoporótica.

Apesar da osteoporose ser menos comum no homem em comparação com as mulheres. Estima-se que entre um quinto a um terço das fraturas do quadril ocorram em homens e que um homem branco de 60 anos tem 25% de chance de ter uma fratura osteoporótica.

FISIOPATOLOGIA

Fisiologicamente, o osso é continuamente depositado por osteoblastos e absorvido nos locais onde os osteoclastos estão ativos, havendo um equilíbrio entre deposição e absorção óssea. Na osteoporose existe **desproporção entre atividade osteoblástica e osteoclástica**, com predomínio da última.

O esqueleto acumula osso até a faixa dos 30 anos, sendo a massa óssea maior no homem do que na mulher. A partir disso, perde-se 0,3% ao ano. Na mulher, a perda é maior nos 10 primeiros anos pós-menopausa, podendo chegar a 3% ao ano, e é maior na mulher sedentária.



FATORES DE RISCO

Os riscos que influenciam a manifestação da osteoporose podem ser individuais (relativos à pessoa) ou ambientais.

Os fatores de risco individuais incluem: história familiar positiva de osteoporose, mulher branca, presença de escoliose, indivíduos magros, tipo constitucional pequeno e aparecimento prematuro de cabelos brancos.

São considerados fatores ambientais o álcool e o cigarro (inibidores da multiplicação dos osteoblastos); cafeína (aumenta a excreção de cálcio); inatividade, má nutrição, dieta rica em fibrina, proteínas e sódio (diminuem a absorção de cálcio); nuliparidade; amenorreia por exercícios; menopausa precoce e endocrinopatias.

CLASSIFICAÇÃO

A osteoporose pode ser primária (idiopática) ou secundária, sendo a forma primária subdividida em tipo I e tipo II.

No **tipo I**, também conhecido por tipo pós-menopausa, existe rápida perda óssea e ocorrem na mulher recentemente menopausada. Predominantemente atinge o osso trabecular e é associada a fraturas as vértebras e do rádio distal.

A **tipo II**, ou senil, é associada ao envelhecimento e aparece por deficiência crônica de cálcio, aumento da atividade do paratormônio e diminuição da formação óssea.

A osteoporose **secundária**, por sua vez, é decorrente de processos inflamatórios, como a artrite reumatoide; alterações endócrinas, como hipertireoidismo e desordens adrenais; neoplasias; mieloma múltiplo; por desuso; por uso de



drogas, como heparina, álcool, vitamina A e corticoides. Estes inibem a absorção intestinal do cálcio e aumentam sua eliminação urinária, diminuem a formação osteoblástica e aumentam a reabsorção osteoclástica.

DIAGNÓSTICO

De modo geral, a doença é insidiosa e pouco sintomática; muitas vezes, sendo manifestada por uma fratura.

Na **anamnese**, deve ser questionada a idade da menopausa, a presença de história familiar, hábitos alimentares, atividade física, uso de café, cigarro ou álcool.

Ao **exame físico**, pode-se verificar deformidade da coluna, devendo incluir dados de peso e altura para acompanhamento. É importante avaliar altura do paciente também (história de diminuição da estatura pode indicar fratura vertebral assintomática).

Os **exames laboratoriais** frequentemente são normais na osteoporose primária. Rotineiramente solicitamos hemograma, VHS, eletroforese de proteínas, provas de função renal, dosagem de cálcio e fósforo, fosfatase alcalina e calciúria de 24h. O nível de cálcio endógeno excretada é diretamente relacionado ao aparecimento da osteoporose.

Sempre que necessário, solicita-se os marcadores de formação e de reabsorção óssea.

Representam os marcadores de formação a fosfatase alcalina óssea, a osteocalcina (permite avaliação da atividade osteoblástica) e o pró-colágeno tipo I C-terminal peptídeo (é a forma mais comum do colágeno presente nos ossos).



Os marcadores de reabsorção óssea incluem hidroxiprolina (é o produto da degradação do colágeno; entretanto, é influenciada pela dieta alimentar), piridinolina, desoxipiridinolina (presentes nas ligações do colágeno, são dosadas na urina) e o Ntx (é resíduo de telopeptídeos originados da ruptura do colágeno tipo I).

Existem, ainda, exames especiais como a dosagem da 25-OH vitamina D e da 1,25 di-OH vitamina D.

O **exame radiográfico** deve ser realizado nos pacientes em investigação para osteoporose, pelo fato que a maioria das fraturas vertebrais são assintomáticas, logo o exame radiológico da região (coluna torácica e lombar em perfil) seria a melhor forma de realizar o diagnóstico. Nos raios X, podemos encontrar perda do trabeculado ósseo, colapso vertebral ou acunhamento, compressão bicôncava dos discos, nódulos de Schmorl e afinamento das corticais.

A **densitometria óssea** é o padrão ouro para o diagnóstico, monitorização e investigação clínica do paciente com osteoporose. As indicações para avaliação de densidade óssea estão na tabela abaixo;

Indicações para avaliação de densidade óssea
<ul style="list-style-type: none">• Mulheres com 65 anos ou mais• Homens com 70 anos ou mais• Mulheres na pós-menopausa com menos de 65 anos e homens (50-70) com fatores de risco• Adultos com fratura por fragilidade• Adultos com doença ou condição associada a perda de massa óssea• Adultos em uso de medicações associadas a baixa massa óssea ou a perda óssea• Paciente em tratamento, para fins de monitorização e eficácia terapêutica



Os equipamentos centrais avaliam a massa óssea do quadril, coluna e corpo todo; ao posto que os periféricos avaliam a massa óssea nos dedos, punhos, patela, tíbia e calcâneo.

TRATAMENTO

A principal forma de tratamento da osteoporose é a **prevenção**. Os elementos críticos são o **pico de massa óssea** (é dependente do aporte calórico, da ingestão do cálcio e vitamina D, da função menstrual e da atividade física; e que ocorre entre os 20 e 30 anos de idade) e a **prevenção da reabsorção pós-menopausa**.

A **terapia medicamentosa** utilizada consiste de duas classes principais de drogas: **agentes anti-reabsorção** do tecido ósseo (maioria) e **agentes estimuladores da formação óssea**. Os agentes anti-reabsorção são drogas que inibem a atividade osteoclástica, sendo especialmente úteis para pacientes em fases de rápida remodelação óssea da doença; são exemplos desosumab , calcitonina e bisfosfonatos. Os estimuladores da formação óssea, representados pela Teriparatida, são drogas capazes de estimular a atividade osteoblástica, causando aumento importante da massa óssea.

CÁLCIO

O consumo de cálcio aumenta com a atividade física e também é maior na gravidez e lactação. A necessidades diárias variam de acordo com a faixa etária. A principal fonte de cálcio na dieta é o leite e seus derivados, mas também existe em vegetais como espinafre, agrião, brócolis e couve-manteiga. A quantia necessária é difícil de ser obtida apenas da dieta alimentar; nesses casos, pode estar indicada a suplementação.



Os suplementos mais comuns utilizados são de carbonato de cálcio. Este contém 40% de cálcio elementar e precisam de meio ácido para ser solubilizado, portanto, devem ser ingeridos às refeições. A presença do magnésio associado não influencia a absorção, mas melhora a tendência a constipação. Os suplementos com citrato de cálcio são indicados para indivíduos com acloridria e reduzem os riscos de cálculos renais.

VITAMINA D

A vitamina D é sintetizada na pele pela ação dos raios solares ultravioleta e sofre transformações no fígado e nos rins para tornar-se ativa; favorece a formação óssea e facilita a absorção intestinal do cálcio.

Nos indivíduos deficientes dessa vitamina, a suplementação aumenta a massa óssea e diminui o risco de fraturas; nesses casos, recomenda-se suplementação de 400 a 800UI/dia.

Os efeitos colaterais decorrentes da suplementação com vitamina D são hipercalcemia e hipercalcúria.

REPOSIÇÃO HORMONAL

Sabe-se que a perda óssea é acelerada após a menopausa. Por um mecanismo não bem compreendido, os **estrógenos** inibem a reabsorção óssea, e possivelmente atuam na formação também.

A administração de estrógenos bloqueia a perda acelerada de osso medular que se verifica nos primeiros anos após a menopausa; podem diminuir a incidência de fraturas da coluna em até 50% e do quadril, em menor escala. Entre outros benefícios, citamos melhora do perfil lipídico, proteção dos dentes e cérebro, diminuição do risco de Alzheimer.



Os estrógenos podem ser administrados por via oral, sublingual, transdérmica, percutânea, subcutânea ou intravaginal. A dose deve ser ajustada à paciente. Quando combinada com progesterona, diminui a incidência de câncer endometrial relacionado à hormônio; entretanto, não diminui à relacionada ao câncer de mama.

A reposição hormonal está indicada no início da menopausa e depois, quando a mulher está próxima aos 70 anos. A contraindicação é quando existe grande tendência familiar de câncer de amam ou história pessoal de tromboflebite ou acidente vascular cerebral.

OBS: Os **moduladores seletivos dos receptores de estrógeno (SERMs)** produzem agonismo estrogênico em alvos desejados, como ossos e fígado, e antagonismo (ou agonismo mínimo) nas mamas e útero. As drogas mais utilizadas são o tamoxifeno e o raloxifeno. O primeiro apresenta cerca de 70% da ação do estrógeno em termos do aumento da massa óssea; e, quanto ao segundo, estudo multicêntrico mostrou que pode reduzir a incidência de fraturas da coluna, mas não reduz a incidência de fratura de quadril.

CALCITONINA

A calcitonina é um hormônio produzido pelas células C (parafoliculares) da tireoide. Apresenta a capacidade de modular os níveis séricos de cálcio e fósforo; tem como principal ação inibir a reabsorção osteoclástica. Estudo prospectivo sugere que seu uso pode diminuir a incidência de fraturas da coluna vertebral em 37%, mas não tende a alterar as taxas de fraturas do quadril.



BISFOSFONATOS

Apresentam quimiotactismo pela superfície do osso, diminuem a reabsorção e podem aumentar a formação óssea. Atualmente, os mais frequentemente utilizados no tratamento da osteoporose são alendronatos.

DENOSUMABE

Droga relativamente nova. Trata-se de anticorpo monoclonal que tem como alvo o RANKL. Através dessa ligação ele impede a formação de osteoclastos e conseqüentemente diminui a reabsorção óssea. Utiliza-se a medicação via subcutânea em aplicação a cada 6 meses.

IPRIFLAVONA

Inibe a reabsorção óssea e possivelmente atua na formação.

FLUORETO DE SÓDIO

Aumenta a mineralização do osso trabecular. A vitamina D potencializa sua ação nos osteoblastos.

ATIVIDADE FÍSICA

A massa óssea é relacionada à ação da musculatura sobre o osso, portanto, exercícios gravitacionais são mais efetivos. Recomenda-se um programa ideal de atividade física aquele que contém: **exercícios aeróbios de baixo impacto**, como caminhadas, uma vez que estimulam a formação osteoblástica e previnem a reabsorção; **exercício de fortalecimento muscular**; e, **exercício para melhora da propriocepção**, incluindo o padrão da marcha, o equilíbrio e os reflexos, a fim de diminuir a incidência de quedas.



O benefício primário da atividade física pode ser evitar perda óssea que ocorre com a inatividade, o que de certa maneira pode reduzir o risco de fratura. Entretanto, não pode ser recomendada como substituta do tratamento medicamentoso apropriado.

FRATURAS OSTEOPORÓTICAS

As fraturas e suas complicações são relevantes sequelas clínicas da osteoporose. O risco de fraturas osteoporóticas depende do sexo, da raça e da idade do indivíduo. Quase todas as fraturas em idosos são devidas, em parte, à baixa densidade óssea. Podem ocorrer em qualquer osso, porém mais frequentemente acometem os ossos do **quadril** (fêmur proximal), **coluna vertebral**, **punho** (extremidade distal dos ossos do antebraço) e costelas. Na presença de uma fratura é de suma importância investigar a sua causa.

De modo geral, as fraturas do quadril são as mais graves e ocorrem nas fases mais tardias da doença. Associam-se a maior risco de mortalidade e de necessidades de cuidados especiais por longo prazo. A frequência de fraturas de quadril é de 2 a 3 vezes maior nas mulheres do que nos homens.

A dor, limitação física e mudança no estilo de vida relacionadas às fraturas podem causar sintomas psicológicas, como depressão, ansiedade, medo ou até mesmo ira, que também atrapalham a recuperação.

Desse modo, como as fraturas, em geral, ocorrem por quedas, é fundamental adotar medidas de prevenção, tais como usar calçados com sola de borracha, procurar apoio de bengala, cuidado com pisos escorregadios, utilizar luzes de orientação para auxiliar a locomoção dentro de casa, à noite.

