



SMMR

Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Coordenadores da Série

José Otávio Costa Auler Junior

Luis Yu

Endocrinologia e Metabologia

Editores do Volume

Ana Claudia Latronico

Berenice Bilharinho de Mendonça



EEP
Escola de
Educação
Permanente



SÉRIE MANUAL DO MÉDICO-RESIDENTE

ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA



SÉRIE MANUAL DO MÉDICO-RESIDENTE

Coordenadores da Série

José Otávio Costa Auler Junior

Luis Yu

- » *Acupuntura e Medicina Tradicional Chinesa*
- » *Alergia e Imunologia*
- » *Cardiologia*
- » *Cirurgia*
- » *Cirurgia de Cabeça e Pescoço*
- » *Cirurgia do Aparelho Digestivo*
- » *Cirurgia Geral*
- » *Cirurgia Pediátrica*
- » *Cirurgia Plástica*
- » *Cirurgia Torácica*
- » *Cuidados Paliativos – Falências Orgânicas*
- » *Dermatologia*
- » *Endocrinologia e Metabologia*
- » *Endoscopia*
- » *Gastroenterologia e Hepatologia*
- » *Genética Médica*
- » *Geriatria*
- » *Ginecologia e Obstetrícia*
- » *Mastologia*
- » *Medicina de Família e Comunidade*
- » *Medicina Legal e Perícia Médica*
- » *Neurocirurgia*
- » *Neurologia*
- » *Neurologia Infantil*
- » *Nutrologia*
- » *Ortopedia*
- » *Otorrinolaringologia*
- » *Patologia*
- » *Pediatria*
- » *Pneumologia*
- » *Radiologia e Diagnóstico por Imagem*
- » *Radioterapia*
- » *Reumatologia*
- » *Transplante*
- » *Urologia*



www.atheneu.com.br



(11) 9116-6716 [Facebook.com/estoratheneu](https://www.facebook.com/estoratheneu) [Twitter.com/estoratheneu](https://twitter.com/estoratheneu) [YouTube.com/atheneuad](https://www.youtube.com/atheneuad)



Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas
da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Coordenadores da Série
JOSÉ OTÁVIO COSTA AULER JUNIOR
LUIS YU

VOLUME
ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA

Editoras do Volume
ANA CLAUDIA LATRONICO
BERENICE BILHARINHO DE MENDONÇA



EEP
Escola de
Educação
Permanente



EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 - 8º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu

PRODUÇÃO EDITORIAL: MKX Editorial

**CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ**

E46

Endocrinologia e metabologia / coordenadores da série José Otávio Costa Auler Junior, Luis Yu ; editoras do volume Ana Claudia Latronico Xavier, Berenice Bilharinho de Mendonça ; [[colaboração Alexander Augusto de Lima Jorge ... [et al.]]. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2022.

720 p. ; 18 cm. (Manual do médico-residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-65-5586-298-0

1. Endocrinologia. 2. Metabologia. I. Auler Junior, José Otávio Costa. II. Yu, Luis. III. Xavier, Ana Claudia Latronico. IV. Mendonça, Berenice Bilharinho de. V. Jorge, Alexander Augusto de Lima. VI. Série.

21-73712

CDD: 616.4

CDU: 616.4

Leandra Felix da Cruz Candido - Bibliotecária - CRB-7/6135

06/10/2021

07/10/2021

LATRONICO A.C.; MENDONÇA B.B.

Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – Volume Endocrinologia e Metabologia.

Coordenadores da Série

José Otávio Costa Auler Junior

Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Diretor da FMUSP (2014-2018).

Luis Yu

Professor-Associado de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Ex-Coordenador-Geral da Comissão de Residência Médica (COREME) da FMUSP.

Editoras do Volume

Ana Claudia Latronico

Professora Titular do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Berenice Bilharinho de Mendonça

Professora Titular do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Colaboradores

Alexander Augusto de Lima Jorge

Professor-Associado da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Responsável pela Unidade de Endocrinologia Genética (LIM-25) e Pesquisador da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento (LIM-42). Médico da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento (LIM-24) do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Amanda Meneses Ferreira

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná (UFPR).

Residência Médica em Clínica Médica pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutora em Ciências pelo Programa de Endocrinologia da USP.

Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff

Doutora em Endocrinologia pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). *Ex-Assistant Professor of Medicine* na University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. Chefe da Endocrinologia no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Andrea Glezer

Médica-Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Pós-Doutora em Ciências pela FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP. Médica Pesquisadora da Unidade de Endocrinologia Genética (LIM-25) da FMUSP.

Bruno Ferraz de Souza

Médico-Assistente e Líder de Grupo de Pesquisa na Divisão de Endocrinologia e Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Caio Célio Santiago Moisés

Médico Preceptor do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Carolina de Castro Rocha Betônico

Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Doutora em Ciências da Saúde pela Universidade de São Paulo (USP).

Cintia Cercato

Médica do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Coordenadora do Ambulatório de Obesidade. Doutora em Ciências na Área de Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP.

Daniel Fiordelisio de Carvalho

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutorado em Endocrinologia pela FMUSP. Residência em Endocrinologia pelo Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Daniela Rodrigues de Moraes

Médica Endocrinologista. Pós-Graduada da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Débora Lucia Seguro Danilovic

Doutora e Pós-Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica do Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) da FMUSP. Médica-Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Delmar Muniz Lourenço Júnior

Doutor e Pós-Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico-Assistente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP) e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Médico Pesquisador da Unidade de Endocrinologia Genética (UEG) e do Laboratório de Investigação Médica 25 (LIM-25) da FMUSP.

Edna Regina Nakandakare

Médica-Chefe do Grupo de Lípides do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da Divisão de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Responsável pelo Laboratório de Lípides (LIM-10) do HCFMUSP. Doutora em Endocrinologia pela FMUSP. Pós-Doutor pela University College of London.

Elaine Maria Frade Costa

Professora Livre-Docente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Médica-Chefe da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP), Pesquisadora do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) do HCFMUSP.

Fernanda Cavalieri Costa

Doutoranda da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Flávia Siqueira Cunha

Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Gabriela de Andrade Vasques

Médica Pesquisadora da Unidade de Endocrinologia Genética (LIM-25) e Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento (LIM-24) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Helena Pantaliou Lima Valassi

Doutora em Ciências – Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Farmacêutica Bioquímica responsável pelo Núcleo Multiusuário de Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP).

Ivo Jorge Prado Arnhold

Médico-Assistente da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Professor Livre-Docente da Disciplina de Endocrinologia da FMUSP.

Larissa Garcia Gomes

Doutora em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Assistente-Doutora da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Leila Suemi Harima Letaif

Médica da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Residência de Endocrinologia e Metabologia e de Clínica Médica pelo HCFMUSP. Graduada pela FMUSP.

Luciana Pinto Brito

Doutorado em Ciências – Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Médica-Assistente do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Madson Queiroz de Almeida

Professor Livre-Docente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Marcello Delano Bronstein

Professor Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Chefe da Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP). Editor-Chefe do *Archives of Endocrinology and Metabolism*.

Márcia Nery

Médica-Assistente da Unidade de Diabetes da Divisão de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Mestrado e Doutorado em Endocrinologia pela FMUSP.

Márcia Silva Queiroz

Médica-Assistente da Unidade de Diabetes da Divisão de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Mestre em Endocrinologia pela FMUSP. Doutora em Ciências pela FMUSP.

Marcio C. Mancini

Chefe do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Ciências na Área de Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Membro da Câmara Técnica de Endocrinologia e Metabologia do Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (CREMESP). Diretor Nacional da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Márcio Carlos Machado

Médico-Assistente-Doutor do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médico Titular do Serviço de Endocrinologia do AC Camargo Cancer Center.

Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima

Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico-Assistente do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Maria Adelaide Albergaria Pereira

Graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Doutorada em Endocrinologia pela USP. Médica-Assistente do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Maria Candida Barisson Villares Fragoso

Professora Livre-Docente pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutora em Endocrinologia e Metabologia pelo HCFMUSP. Chefe da Unidade de Suprarrenal do HCFMUSP. Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia do HCFMUSP. Médica Endocrinologista do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP). Médica Pesquisadora do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) do HCFMUSP. Médica responsável pelo Ambulatório e Sala de Testes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Maria Edna de Melo

Médica do Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Coordenadora da Liga de Obesidade Infantil. Doutora em Ciências na Área de Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP.

Maria Elizabeth Rossi da Silva

Assistente-Doutora do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Professora Colaboradora da FMUSP. Responsável pelo Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaios (LIM-18) da FMUSP.

Maria Gabriela Figueiredo

Médica Endocrinologista pelo Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (IEDE/RJ). Formada em Medicina pela Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM).

Maria Lucia Cardillo Côrrea Gianella

Professora-Associada da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Mario Kehdi Carra

Médico-Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Presidente da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade (ABESO). Diretor do Departamento de Obesidade da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM).

Marisa Passareli

Bióloga. Responsável substituta pelo Laboratório de Lípidos (LIM-10) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutora em Fisiologia e Biofísica pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Pós-Doutora na Divisão de Metabolismo, Endocrinologia e Nutrição da Universidade de Washington, Seattle (EUA).

Meyer Knobel

Professor Livre-Docente de Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutor em Endocrinologia pela FMUSP. Médico-Assistente da Unidade de Tireoide, Serviço de Endocrinologia e Metabologia, Divisão de Clínica Médica I do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Milena Gurgel Teles Bezerra

Médica Endocrinologista pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE/SP). Especialista em Endocrinologia e Metabologia pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Título de Especialista em Medicina Laboratorial pela Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC). Doutorado (período sanduíche na Harvard Medical School) e Pós-Doutorado. Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Médica-Assistente e Pesquisadora do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP.

Nina Rosa de Castro Musolino

Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Supervisora da Divisão de Neurocirurgia Funcional do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP (IPq-HCFMUSP).

Patrícia Helena Zanoni

Graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (USP). Residência em Clínica Médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP). Residência em Endocrinologia e Metabologia no Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Raquel Soares Jallad

Médica-Assistente da Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Doutora em Endocrinologia e Metabologia pela FMUSP. Pesquisadora Científica do Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) da FMUSP.

Regina Matsunaga Martin

Médica Endocrinologista. Chefe da Unidade de Doenças Osteometabólicas da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Ricardo Vessoni Perez

Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico Preceptor do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE/SP).

Rosalinda Yossie Asato de Camargo

Doutorado em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica-Assistente do Serviço de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP). Professora Colaboradora da FMUSP. Médica Voluntária do Serviço de Endocrinologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP).

Sharon Nina Admoni

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Residência em Clínica Médica e em Endocrinologia no Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP). Doutora em Endocrinologia pelo HCFMUSP. Colaboradora do Grupo de Diabetes do HCFMUSP. Endocrinologista do Grupo de Pé Diabetes do Instituto de Ortopedia do HCFMUSP (IOT-HCFMUSP).

Simão Augusto Lottenberg

Doutor em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico-Assistente da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP). Coordenador da Liga de Diabetes da FMUSP. Endocrinologista do Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE).

Sorahia Domenice

Doutora em Endocrinologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médica-Assistente da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP).

Suemi Marui

Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Doutora e Pós-Doutora pela Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da FMUSP (HCFMUSP). Chefe da Unidade de Tireoide – Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP. Responsável pelo Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) do HCFMUSP.

Tânia Sanchez Bachega

Professora-Associada da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Vânia Balderrama Brondani

Médica Endocrinologista. Pós-Graduada da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia/Unidade de Suprarrenal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

Vinicius Nahime Brito

Mestre e Doutor em Endocrinologia pela Universidade de São Paulo (USP). Assistente-Doutor e Médico Pesquisador da Unidade de Endocrinologia do Desenvolvimento e do Laboratório de Hormônios e Genética Molecular (LIM-42) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HCFMUSP).

Apresentação da Série

A *Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP)*, em parceria com a conceituada editora médica Atheneu, foi criada como uma das celebrações ao centenário da Faculdade de Medicina. Trata-se de uma justa homenagem à instituição e ao hospital onde a residência médica foi criada, em 1944. Desde então, a residência médica do HCFMUSP vem se ampliando e se aprimorando, tornando-se um dos maiores e melhores programas de residência médica do país. Atualmente, os programas de residência médica dessa instituição abrangem quase todas as especialidades e áreas de atuação, totalizando cerca de 1.600 médicos-residentes em treinamento.

A despeito da grandeza dos programas de residência médica, há uma preocupação permanente da instituição com a qualidade do ensino, da pesquisa e da assistência prestada por nossos residentes. O HCFMUSP, o maior complexo hospitalar da América Latina, oferece um centro médico-hospitalar amplo, bem estruturado e moderno, com todos os recursos diagnósticos e terapêuticos para o treinamento adequado dos residentes. Além disso, os residentes contam permanentemente com médicos preceptores exclusivos, médicos-assistentes e docentes altamente capacitados para o ensino da prática médica.

Esta Série visa à difusão dos conhecimentos gerados na prática médica cotidiana e na assistência médica qualificada praticada pelos professores e assistentes nas diversas áreas do HCFMUSP.

Este volume – *Endocrinologia e Metabologia* –, editado pelas Professoras Titulares de Endocrinologia, Ana Cláudia Latronico e Berenice Bilharinho de Mendonça, se constitui em um Manual que honra uma das clínicas mais tradicionais do HCFMUSP e um dos primeiros programas de residência médica nessa especialidade. O Manual aborda as principais glândulas hormonais e os seus distúrbios, assim como contempla os distúrbios da reprodução, os distúrbios do metabolismo do cálcio e ósseo e descreve os distúrbios metabólicos, como o diabetes e a obesidade, de maneira prática e atualizada. Aborda, ainda, as urgências endocrinológicas e a investigação complementar, como as dosagens hormonais e a investigação genética. Os capítulos demonstram

a excelência do programa, bem como atestam a experiência prática dos médicos assistentes que os escreveram. Certamente, será muito útil aos residentes de Endocrinologia e a todos os médicos interessados nessa especialidade.

Este volume – *Endocrinologia e Metabologia* – certamente se constituirá em um grande êxito editorial, complementando os lançamentos desta bem-sucedida *Série Manual do Médico-Residente do HCFMUSP*.

José Otávio Costa Auler Jr.

Luis Yu

Coordenadores da Série

Apresentação do Volume

A residência médica representa uma etapa fundamental na formação completa do médico especialista, que detém a capacidade de realizar com segurança o diagnóstico inicial, o diagnóstico diferencial, o tratamento e seguimento corretos das mais diversas doenças, simples ou complexas, de sua especialidade. A tradicional Residência Médica em Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), criada na década de 1970, é considerada uma das melhores residências do país pela sua abrangência, qualidade de tutores, organização e estrutura hospitalar. Este manual é mais um fruto da qualidade e dedicação dos médicos assistentes da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do HCFMUSP, que participam diretamente da formação dos médicos residentes nas distintas subáreas da especialidade. O manual traz, de forma concisa e didática, temas relevantes da especialidade e reflete a enorme experiência e qualidade assistencial e científica de um serviço de saúde (nível terciário) de grande prestígio nacional, mantido por verbas públicas (Sistema Único de Saúde – SUS), que se destaca principalmente pela formação de seus profissionais, incluindo líderes nacionais e internacionais.

Nossos agradecimentos sinceros a todos os autores que contribuíram com este manual que, certamente, será um importante instrumento acadêmico na formação de endocrinologistas em todo o país.

Ana Claudia Latronico
Berenice Bilharinho Mendonça
Editoras do Volume

Prefácio

Coube-me a honrosa oportunidade de apresentar o volume *Endocrinologia e Metabologia* da *Série Manual do Médico-Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, que tem como editoras as professoras Ana Claudia Latronico e Berenice Bilharinho de Mendonça e, como autores de capítulos, docentes e médicos-assistentes da Divisão de Endocrinologia e Metabologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

As palavras-chave deste livro poderiam ser tradição e modernidade.

A Divisão de Endocrinologia e Metabologia tem origens que remontam aos meados dos anos 1940, com a criação do Serviço de Moléstias da Nutrição e Dietética do Hospital das Clínicas pelos Professores Antonio Barros de Ulhoa Cintra, Helio Lourenço de Oliveira e Emílio Mattar. Esses pioneiros haviam retornado de estágios em universidades norte-americanas, onde aprenderam a importância da investigação científica para o esclarecimento de problemas clínicos. Ressalte-se que, nessa época, vivia-se um clima de grande confiança na Ciência, como transformadora e promotora da qualidade de vida. Assim, o Serviço de Moléstias da Nutrição e Dietética do HCFMUSP foi um serviço ímpar nos país. O seu laboratório tinha modernos métodos bioquímicos e metabólicos que ampliavam a compreensão da fisiopatologia e do diagnóstico. Mais importante que a metodologia moderna foi o ambiente instigante e criativo que oferecia para a formação de médicos. O Serviço ganhou prestígio nacional e passou a atrair estudantes e médicos com a disposição para investigação.

Coincidentemente, na década de 1940 surgiam no Brasil os primeiros programas de Residência Médica no recém-inaugurado Hospital das Clínicas da FMUSP. Desse modo, a Residência em Endocrinologia e Metabologia encontrou no seu nascedouro o ambiente acadêmico propício para amalgamar o treinamento clínico com o espírito científico. O processo de aprendizado envolvia atividades práticas nos ambulatórios e enfermarias, passava pelos laboratórios e pelo contato com a produção científica da Divisão de Endocrinologia e Metabologia, sob a supervisão dos docentes da FMUSP e dos médicos-assistentes do HCFMUSP.

O valor do aprendizado da Medicina e da Endocrinologia, permeado pela Ciência, foi transmitido para gerações de alunos, residentes e pós-graduandos ao longo de sete décadas, sem perder a essência dessa convicção.

Muitos deles são hoje cientistas independentes ou médicos renomados e estão espalhados por diferentes faculdades e hospitais do país.

Nessa perspectiva histórica, coloco-me como um observador privilegiado da excelência da Divisão de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP. Como aluno de Medicina, convivi com parte desses docentes e médicos-assistentes, oriundos do Serviço de Moléstias da Nutrição e Dietética que, liderados pelo professor Helio Lourenço, trouxeram o mesmo espírito, ao fundarem o Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Posteriormente, já como docente da USP, fui um observador próximo e testemunhei a manutenção da qualidade médica e do elevado espírito universitário dos docentes e médicos-assistentes das gerações subsequentes da Divisão de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP.

O fio condutor desse compromisso histórico da Divisão de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP com a Educação, lastreada pela Ciência com a modulação da prática clínica, fica evidente em todos os 43 capítulos deste livro. Observa-se um *continuum*, que vai da Anatomia à Fisiologia das diferentes glândulas endócrinas, passando pela Fisiopatologia, características clínicas e investigação laboratorial, culminando com o tratamento. Além disso, o livro atualiza o conhecimento das doenças e síndromes endócrinas conhecidas de longa data, boa parte no tempo dos nossos mestres. Por outro lado, contém capítulos sobre novas situações, como a disforia de gênero, a moderna investigação genética e novas técnicas de dosagens hormonais.

Os capítulos representam uma reflexão crítica do conhecimento embasado na prática dos autores e não sendo, simplesmente, uma revisão bibliográfica. A combinação da atividade do investigador e professor com a experiência do médico prático está refletida no texto e facilitará a utilização deste livro pelos residentes, aos quais este livro foi dirigido. Acredito que o livro também poderá ser útil aos alunos de graduação e de pós-graduação, além de profissionais de saúde em geral. A leitura do livro possibilitará aos leitores uma percepção do Ensino da prática médica, embasada na Ciência, exibindo, dessa maneira, os valores mais genuínos da Divisão de Endocrinologia e Metabologia da FMUSP. A publicação deste livro comprova que a atual geração de docentes e médicos-assistentes continua cultuando a integração da tradição com a modernidade.

Prof. Dr. Ayrton Custódio Moreira

Professor Titular do Departamento de Clínica Médica

Divisão de Endocrinologia e Metabologia

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

Sumário

» Parte 1: Tireoide

1. Introdução, 3

Débora Lucia Seguro Danilovic
Rosalinda Yossie Asato de Camargo
Suemi Marui

2. Tireotoxicose, 19

Suemi Marui

3. Tireoidite, 49

Meyer Knobel

4. Câncer de tireoide, 61

Débora Lucia Seguro Danilovic
Rosalinda Yossie Asato de Camargo
Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff

» Parte 2: Hipófise

5. Tumores hipofisários, 73

Andrea Glezer
Marcello Delano Bronstein

6. Somatotropinomas, 87

Raquel Soares Jallad

7. Corticotropinomas, 101

Márcio Carlos Machado
Maria Candida Barisson Villares Fragoso

8. Tratamento dos tumores hipofisários, 133

Marcello Delano Bronstein

Nina Rosa de Castro Musolino

9. *Diabetes insipidus*, 143

Caio Célio Santiago Moisés

Madson Queiroz de Almeida

» Parte 3: Suprarrenal

10. Introdução, 159

Maria Candida Barisson Villares Fragoso

11. Hiperaldosteronismo primário, 167

Madson Queiroz de Almeida

12. Síndrome de Cushing ACTH-independente, 181

Maria Candida Barisson Villares Fragoso

Vânia Balderrama Brondani

13. Insuficiência primária da suprarrenal, 195

Maria Candida Barisson Villares Fragoso

Madson Queiroz de Almeida

14. Incidentaloma da glândula suprarrenal, 205

Maria Candida Barisson Villares Fragoso

Amanda Meneses Ferreira

15. Feocromocitomas e paragangliomas, 213

Madson Queiroz de Almeida

Maria Adelaide Albergaria Pereira

» **Parte 4: Reprodução**

16. Síndromes hiperandrogênicas, 225

Fernanda Cavalieri Costa

Tânia Sanchez Bachega

Berenice Bilharinho de Mendonça

Larissa Garcia Gomes

17. Amenorreias, 241

Daniela Rodrigues de Moraes

Sorahia Domenice

Berenice Bilharinho de Mendonça

18. Hipogonadismo, 259

Elaine Maria Frade Costa

Ana Claudia Latronico

19. Ginecomastia, 271

Vinicius Nahime Brito

Larissa Garcia Gomes

Ana Claudia Latronico

20. Disforia de gênero, 283

Flávia Siqueira Cunha

Sorahia Domenice

Elaine Maria Frade Costa

» **Parte 5: Endocrinologia pediátrica**

21. Crescimento, 299

Gabriela de Andrade Vasques

Alexander Augusto de Lima Jorge

Ivo Jorge Prado Arnhold

22. Diferenças do desenvolvimento sexual, 315

Sorahia Domenice

Elaine Maria Frade Costa

Tânia Sanchez Bachega

Berenice Bilharinho de Mendonça

23. Puberdade, 331

Vinicius Nahime Brito

Ana Claudia Latronico

» **Parte 6: Metabolismo do cálcio e ósseo**

24. Hipercalcemia e hiperparatireoidismo primário, 355

Regina Matsunaga Martin

25. Hipocalcemia e hipoparatireoidismo, 369

Regina Matsunaga Martin

26. Defeitos da mineralização óssea: raquitismo e osteomalácia, 381

Regina Matsunaga Martin

27. Osteoporose, 393

Bruno Ferraz de Souza

28. Doença de Paget, 403

Bruno Ferraz de Souza

29. Osteogênese imperfeita, 411

Bruno Ferraz de Souza

» **Parte 7: Distúrbios metabólicos**

30. *Diabetes mellitus*, 421

Márcia Nery

Márcia Silva Queiroz

- 31.** *Diabetes mellitus* tipo 1, 437
Márcia Silva Queiroz
Maria Elizabeth Rossi Silva
Maria Lucia Cardillo Côrrea Gianella
Márcia Nery
- 32.** Tratamento do *diabetes mellitus* tipo 2, 451
Maria Elizabete Rossi da Silva
Mario Kehdi Carra
Simão Augusto Lottenberg
- 33.** O paciente com diabetes em situações que demandam internação, 475
Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Márcia Nery
- 34.** *Diabetes mellitus* gestacional e monogênico, 489
Maria Gabriela Figueiredo
Milena Gurgel Teles Bezerra
- 35.** Complicações crônicas do *diabetes mellitus*, 507
Carolina de Castro Rocha Betônico
Marcos Tadashi Kakitani Toyoshima
Ricardo Vessoni Perez
Sharon Nina Admoni
Márcia Silva Queiroz
Márcia Nery
Maria Lucia Cardillo Côrrea Gianella
- 36.** Obesidade – abordagem clínica, 531
Marcio C. Mancini
Maria Edna de Melo
Cintia Cercato
- 37.** Dislipidemias, 543
Edna Regina Nakandakare
Marisa Passareli

» **Parte 8: Síndromes endócrinas**

38. Síndromes endócrinas neoplásicas e paraneoplásicas, 571

Delmar Muniz Lourenço Júnior

Ana Amélia Fialho de Oliveira Hoff

Madson Queiroz de Almeida

» **Parte 9: Urgências em endocrinologia**

39. Urgências em endocrinologia, 593

Tatiana Silva Goldbaum

Sharon Nina Admoni

Patrícia Helena Zanoni

Leila Suemi Harima Letaif

Daniel Fiordelísio de Carvalho

Berenice Bilharinho Mendonça

» **Parte 10: Investigação complementar**

40. Dosagens hormonais, 619

Luciana Pinto Brito

Helena Panteliou Lima Valassi

Vinicius Nahime Brito

41. Investigação genética, 633

Alexander Augusto de Lima Jorge

Bruno Ferraz de Souza

Berenice Bilharinho Mendonça

42. Imagens, 645

Suemi Marui

Madson Queiroz de Almeida

Andrea Glezer

43. Displasia fibrosa, 667

Regina Matsunaga Martin

Índice remissivo, 675

Parte 1



Tireoide

Capítulo 1



Introdução

Débora Lucia Seguro Danilovic
Rosalinda Yossie Asato Camargo
Suemi Marui

Anatomia

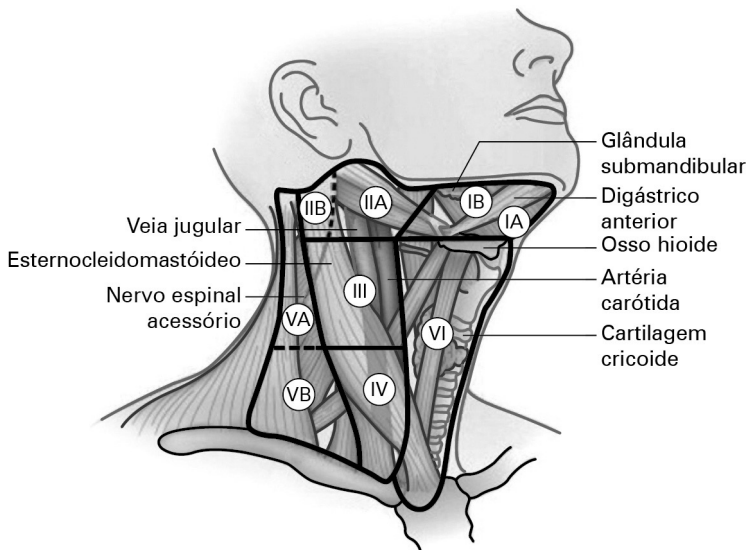
A tireoide está localizada na região cervical anterior abaixo da laringe, anterior à traqueia, com peso estimado de 10 a 20 g no adulto. A glândula é vascularizada bilateralmente pelas artérias tireoidianas superior e inferior, ramos das artérias carótida externa e tronco braquiocefálico. A drenagem venosa é feita a partir das veias tireoidianas superior, média e inferior para veia jugular interna e veia inonimada. O nervo laríngeo recorrente localiza-se bilateralmente anterior ou posterior à artéria tireoidiana inferior e deve ser identificado para evitar lesão quando a tireoidectomia é realizada.

A drenagem linfática é bilateral, feita para os compartimentos cervicais central (nível VI) e laterais (níveis II a V) (Figura 1.1).

Na microscopia, a tireoide é composta de folículos circundados por tecido conjuntivo vascularizado. Cada folículo, responsável por síntese, armazenamento e secreção de hormônios tireoidianos, é formado por uma camada única de tireócitos, que delimitam espaço interno

preenchido por material coloidal rico em tireoglobulina. As células parafoliculares ou células C ficam dispersas entre os folículos e são responsáveis por produção e secreção de calcitonina.

Figura 1.1. Anatomia cervical.¹



Fisiologia

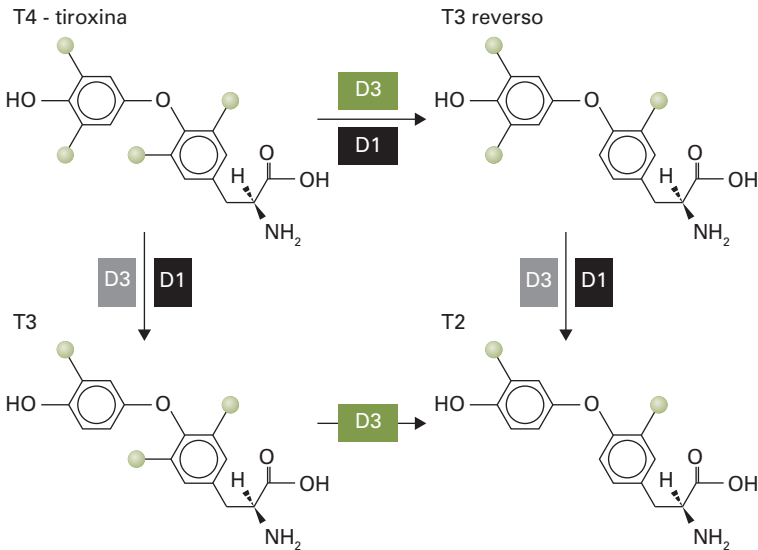
O iodo obtido a partir da dieta é utilizado na síntese dos hormônios tireoidianos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) orienta ingestão diária de 150 mcg em adultos, aumentando para 200-250 mcg na gravidez e lactação. Uma ingestão adequada de iodo de uma população pode ser avaliada através da iodúria, sendo considerada adequada quando a mediana está entre 100 e 150 mcg/L.

A captação de iodeto pelo tireócito é feita por transporte ativo pelo cotransportador sódio-iodeto (NIS) localizado na membrana basolateral. O iodeto é, então, transportado para o lúmen do folículo por transportadores apicais, pendrina e anoctamina-1, onde está o colóide. No colóide, ocorre a oxidação do iodeto e incorporação de iodo a resíduos de tirosina presentes na molécula da tireoglobulina (Tg). Esse

processo, conhecido por organificação, é catalisado pela enzima expressa na membrana apical, a tireoperoxidase (TPO), cuja ação depende da presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2), gerado pela oxidase tireoidiana (DUOX).

A incorporação de uma molécula de iodo à tirosina na molécula de Tg gera 3-monoiodotirosina (MIT) ou duas moléculas de iodo, 3,5-di-iodotirosina (DIT), que conjugadas pela TPO, originam T3 (tri-iodotironina – MIT e DIT) e T4 (tiroxina ou tetraiodotironina – duas DIT) (Figura 1.2).

Figura 1.2. Estrutura dos hormônios tireoidianos, seus metabólitos e as desidases (D1, D2 e D3). As esferas em verde representam a molécula de iodo.²



A secreção dos hormônios tireoidianos ocorre a partir da endocitose de coloide, hidrolisado em lisossomos contendo principalmente T3, T4 e Tg. O transporte na membrana basolateral para a circulação ocorre por transportadores específicos, como o transportador de monocarboxilato 8 (MCT8).

A tireoide secreta 100% do T4 circulante e cerca de 20% de T3, que deriva principalmente da desidodação periférica de T4 em T3 (Figura 1.2).

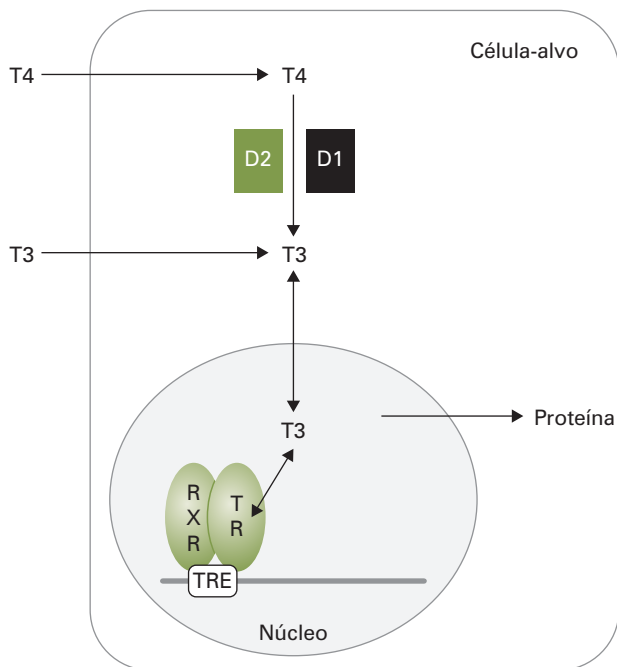
A regulação da produção e secreção dos hormônios tireoidianos ocorre por ação do hormônio tireotrófico (TSH) e pela conversão periférica extratireoidiana de T4 a T3. O TSH secretado pela hipófise, por sua vez, é regulado pelo hormônio regulador de tireotrofina (TRH) hipotalâmico. O controle da secreção hormonal é feito por mecanismo de retro-regulação positiva (diminuição de T4/T3 estimula TSH/TRH) ou negativa (aumento T4/T3 inibe TSH/TRH). A ação de TSH ocorre a partir de sua ligação com receptor (TSHR), acoplado a proteína Gs e Gq, na membrana basolateral das células foliculares. As selenoproteínas desidodases (5' desidodases tipo 1 – D1 e tipo 2 – D2) transformam T4 em T3, por retirar uma molécula de iodo. Atividade de D1 predomina em fígado, rins e tireoide, enquanto a atividade de D2 predomina em células musculares, cérebro, hipófise, pele e placenta. A inativação de T4 em T3 reverso (T3R) e T3 em T2 é feita pela desidodase 3 (D3), na placenta regulando a transferência de hormônios tireoidianos para o feto e, também, no sistema nervoso central (Figura 1.2).

O excesso de iodo leva a uma expressão menor de NIS na membrana basolateral e, conseqüentemente, diminui a entrada de iodo para formação dos hormônios tireoidianos, mecanismo conhecido como efeito Wolff-Chaikoff, prevenindo a produção excessiva de hormônios. Com a diminuição da produção após alguns dias, a menor concentração estimula a secreção de TSH e, conseqüentemente, retornando à produção normal do indivíduo.

Os hormônios tireoidianos são transportados na corrente sanguínea, principalmente pela globulina ligadora de tiroxina (TBG) e também pela transtirretina ou pré-albumina (TTR), albumina e lipoproteínas. Os hormônios tireoidianos entram na célula alvo através de proteínas transportadores, como MCT8 e MCT10 (Figura 1.3). As ações genômicas, transcricionais ou nucleares decorrem da ligação de T3 a receptores nucleares que se heterodimerizam com RXR (Figura 1.3). As ações não genômicas, extranucleares ou pós-transcricionais, ocorrem por ação de T3, mas também T4, T3R e T2.

Existem dois tipos de receptores nucleares de hormônios tireoidianos: alfa ($TR\alpha$) e beta ($TR\beta$). O $TR\alpha$ é mais expresso em cérebro, coração, musculatura esquelética e gordura marrom, enquanto o $TR\beta$ é mais expresso em cérebro, fígado, rins, hipófise e hipotálamo.

Figura. 1.3. Ação do hormônio tireoidiano no núcleo da célula-alvo. O T3 se liga ao receptor nuclear de hormônio tireoidiano dimerizando com RXR situado no elemento responsivo ao hormônio tireoidiano (TRE), desencadeando a síntese proteica.³



Os hormônios tireoidianos possuem as ações fisiológicas sobre o crescimento, desenvolvimento e metabolismo. No Quadro 1.1, estão as principais ações nos respectivos sistemas.

Dosagens hormonais

A avaliação tireoidiana pode ser feita através de TSH, T4 (total e livre) e T3 (total e livre). Raramente são necessárias as dosagens da proteína transportadora de tiroxina (TBG) e T3 reverso (T3R). A dosagem de Tg é específica da tireoide, sendo considerada marcador tumoral. Atualmente, os laboratórios utilizam ensaios imunométricos automatizados, com excelente sensibilidade e especificidade.

Quadro 1.1. Ações fisiológicas dos hormônios tireoidianos.¹

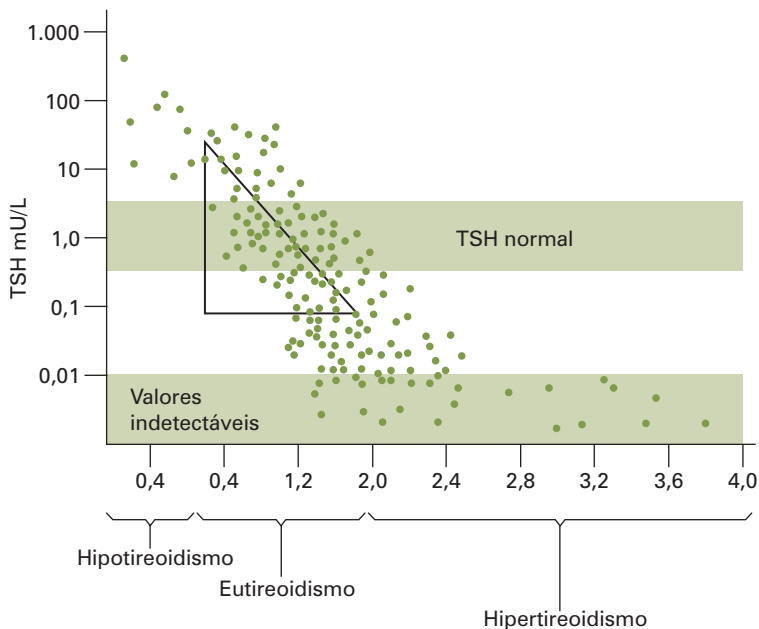
Geral	Catabolismo, produção de calor
Aparelho cardiovascular	Contratilidade muscular, frequência cardíaca, hipertrofia cardíaca
Aparelho respiratório	Frequência respiratória
Trato gastrointestinal	Peristaltismo
Ossos	Crescimento, maturação e remodelação óssea
Sistema neurológico	Desenvolvimento do sistema nervoso central e controle nível de alerta
Sistema muscular	Catabolismo e contração muscular
Sistema endócrino	Metabolismo de carboidratos, metabolismo de LDL

TSH

Os ensaios quimioluminescentes de terceira geração são amplamente usados, e apresentam limites de detecção de aproximadamente 0,01 mU/L, diagnosticando facilmente os pacientes com hipertireoidismo e diferenciando-os dos indivíduos eutireoidianos. A concentração de TSH está inversamente relacionada a concentração de T4 em uma relação logarítmica, ou seja, mínimas variações nas concentrações de T4 estão relacionadas a grandes variações de TSH (Figura 1.4).

Valores abaixo do menor valor de detecção indicam TSH suprimido e, quando estão inversamente proporcionais à concentração de T4, indicam hipertireoidismo e o inverso hipotireoidismo. As variações normais de TSH dependem da idade, etnia, horário da coleta, ensaio usado, suficiência de iodo, IMC e gestação. A distribuição de TSH não é normal em uma população, pois cerca de 95% apresentam TSH que variam em torno de 1 a 2, 5 mIU/L. A distribuição de TSH se desvia para direita quanto maior a idade e IMC da população estudada. Valores acima 10 mIU/L determinam o diagnóstico de hipotireoidismo primário. Entretanto, valores acima do limite superior do valor de referência do ensaio precisam ser avaliados com cautela, pois podem refletir hipotireoidismo primário ou variações normais. O uso de biotina causa supressão dos valores de TSH *in vitro* nos imunoenaios com

Figura 1.4. Relação log/linear entre as concentrações de tirotropina (TSH) (eixo vertical) e de tiroxina livre (FT4) e as concentrações típicas de T4 livre em pacientes com hipotireoidismo, eutireoidismo e hipertireoidismo.



Modificada de Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, e outros. Aplicações de um novo ensaio quimiluminométrico de tirotropina para medição subnormal. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 453460.

estreptavidina. A presença de anticorpos heterofílicos, geralmente, eleva a concentração de TSH de maneira importante, sendo incompatível com a concentração de T4L e com a apresentação clínica. Quando dosado em outro método, geralmente o TSH está dentro do valor de referência normal.

T4

A tiroxina sérica total (T4), geralmente, é medida rotineiramente por imunoenaios e reflete o T4 sérico ligado a TBG, transtirretina,

albumina e a porção não ligada, o T4 livre (T4L). O hormônio ligado representa uma fonte de armazenamento circulante que não está imediatamente disponível para absorção pelas células. Os intervalos normais variam entre os laboratórios e situações que aumentam as concentrações das proteínas ligadoras, como gestação e uso de estrogênio, elevam a concentração de T4 total, assim como situações com menor concentração de albumina, como insuficiência hepática ou renal grave podem diminuir a concentração, mas a fração livre está normal.

T3

Tri-iodotironina sérica (T3) também é medida rotineiramente por imunoenaios e o T3 tem menor afinidade de ligação à TBG e pré-albumina, mas está mais fortemente ligado à albumina do que T4. Na prática ambulatorial, a dosagem de T3 total pode auxiliar no hipertireoidismo subclínico, diagnosticando T3 toxicose, uso exógeno de T3 ou recidiva do hipertireoidismo. Por outro lado, no hipotireoidismo não há necessidade de dosagem de T3, porque a diminuição da concentração só ocorrerá no hipotireoidismo muito grave. As interferências nas dosagens de T3 são as mesmas da dosagem de T4.

T4 livre

A fração livre do hormônio ou o hormônio não ligado às proteínas carreadoras é aquele que está disponível para absorção pelas células. A dosagem de T4L sofre menos alterações que a dosagem de T4 total, sendo, portanto, mais indicada na avaliação do estado tireoidiano. Nas situações em que as proteínas carreadoras estão alteradas, a dosagem de T4L é mandatória.

A determinação do T4L pode ser feita diretamente, através de diálise de equilíbrio ou ultrafiltração, ou através de métodos indiretos de imunoenaios. A medição de T4L por diálise de equilíbrio está disponível apenas em alguns laboratórios de referência, que usa uma membrana de diálise que separa a fração livre de T4 da ligada às proteínas carreadoras. O método é caro e trabalhoso, não sendo usado rotineiramente. Assim, a maioria dos laboratórios mede o T4L usando métodos indiretos, que são automatizados e apresenta uma excelente correlação com o método direto. Somente nas situações de hiperTBGnemia ou hipotTBGnemia, a concentração de T4L pelo método indireto fica falsamente baixa ou alta,

respectivamente. Com uso de heparina e furosemida, há deslocamento do T4 das lipoproteínas carreadoras, elevando *in vitro* as concentrações de T4L pelo método indireto, sem causar hipertireoidismo clínico. O uso de biotina também causa elevação de T4L *in vitro* nos imunoenaios com estreptavidina.

T3 livre

A dosagem de T3L é feita por método indireto, semelhante a dosagem de T4L. As indicações de dosagem de T3L são iguais às de T3 total, não havendo vantagens de metodologias e o custo ainda é alto.

T3 reverso

A dosagem de T3 reverso (T3R) não tem indicação para avaliar hipotireoidismo de qualquer etiologia ou como parâmetro de tratamento com levotiroxina ou indicativo de tratamento com liotironina. A determinação de T3R pode auxiliar no prognóstico de paciente com a síndrome do eutireoídiano doente, mas sem indicar benefícios para se estabelecer o tratamento com hormônio tireoídiano.

Tireoglobulina

A tireoglobulina (Tg) é sintetizada pelas células foliculares e secretada no lúmen do folículo tireoídiano, onde é armazenada como coloide. A sua concentração sérica está diretamente relacionada ao volume da tireoide e é específica da célula tireoídiana. Portanto, a Tg sérica é um excelente marcador de carcinoma diferenciado da tireoide, pois valores indetectáveis ou baixos indicam ausência de resposta do tecido tireoídiano normal e tumoral. A interpretação de Tg sérica deve ser feita sempre na ausência de anticorpo antitireoglobulina. A Tg também pode ser feita a partir de lavado de linfonodos após a punção por agulha fina. Valores elevados indicam metástase de carcinoma da tireoide, auxiliando o diagnóstico em punção indeterminada.

A dosagem de Tg sérica também auxilia no diagnóstico diferencial de tireoídite subaguda dolorosa, quando está muito elevada, enquanto na tireotoxicose factícia, a Tg está indosável.

Não há indicação de mensurar Tg em pacientes com nódulo(s) da tireoide, bócio ou para avaliar função tireoídiana.

Autoanticorpos tireoidianos

A medição de rotina de anticorpos antitireoidianos não é necessária para a avaliação da função tireoidiana. Os anticorpos que marcam o processo autoimune contra a tireoide são anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) e anticorpo antitireoglobulina (anti-TG). O TRAb, anticorpo contra o receptor de TSH, é encontrado principalmente na doença de Graves e possui ação no receptor de TSH da célula folicular, podendo estimular ou inibir, ocupando a ação do TSH.

Anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO)

A presença de anti-TPO é indicativo de tireoidite de Hashimoto e pode ser útil para prever a probabilidade de progressão para o hipotireoidismo permanente em pacientes com hipotireoidismo subclínico. A positividade de anti-TPO no período pós-parto também está associado a maior probabilidade de desenvolvimento de tireoidite pós-parto em futuras gestações. Pacientes com outras doenças autoimunes apresentam anti-TPO positivo, auxiliando no diagnóstico precoce de hipotireoidismo. Diversos trabalhos mostram associação entre anti-TPO com depressão e urticária idiopática, sem benefícios com tratamento com levotiroxina. A presença de anti-TPO também está associada a infertilidade, aborto e eventos obstétricos, como descolamento prematuro de placenta e parto prematuro. O tratamento com levotiroxina é controverso na literatura, assim como o uso de selênio. Mulheres em idade fértil e grávidas com anti-TPO positivo devem ser sempre avaliadas juntamente com o TSH para decisão de tratamento com levotiroxina.

Anticorpo antitireoglobulina (anti-TG)

O anti-TG também está presente em cerca de 20% da população normal, sem doença tireoidiana. Nos pacientes com tireoidite de Hashimoto, comumente encontramos a presença de anti-TG. Devido à maior especificidade para tireoidite de Hashimoto, o diagnóstico deve ser feito pela presença de anti-TPO, tornando dispensável a dosagem de anti-TG. A dosagem de anti-TG é mandatória na monitorização de pacientes com câncer de tireoide, pois sua presença interfere na dosagem de Tg sérica, prejudicando a sua avaliação (ver Capítulo 4 – Câncer de Tireoide). Nos pacientes com câncer diferenciado de tireoide

e anti-TG, a monitorização pode ser feita pela queda das concentrações de anti-TG ao longo dos meses.

Anticorpo contra o receptor de TSH (TRAb)

O TRAb é uma imunoglobulina envolvida na patogênese da doença de Graves, sendo sensível e específica para o diagnóstico (ver Capítulo 2 – Tireotoxicose). TRAb deve ser solicitado quando há dúvida no diagnóstico de tireotoxicose, pois raramente está presente na tireoidite subaguda linfocítica ou pós-parto. Pode ser útil para avaliar a resposta ao tratamento medicamentoso da doença de Graves e em oftalmopatia atípica. Em mulheres grávidas com história atual ou pregressa de doença de Graves, a dosagem de TRAb ajuda no seguimento de risco fetal para hipo ou hipertireoidismo neonatal.

Ultrassonografia da tireoide

A tireoide normal apresenta textura homogênea, com ecogenicidade elevada, superior à musculatura adjacente, pois o folículo tireoidiano normal reflete, de maneira intensa, o som emitido pelo transdutor.

Nas doenças autoimunes, como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto, costumam apresentar redução da ecogenicidade do parênquima tireoidiano, que pode se tornar heterogêneo, apresentando áreas hipocóicas dispersas em toda a glândula. A hipocogenicidade da tireoide na doença de Graves é condicionada pelo aumento da celularidade, devido à hiperplasia das células foliculares, presença de infiltrado linfocitário e diminuição do conteúdo de coloide no interior dos folículos. Além disso, existe um aumento difuso da vascularização, que pode variar desde um aumento leve, moderado até acentuado (também descrito como inferno tireoidiano). Após tratamento com drogas antitireoidianas e remissão da doença, nota-se diminuição do volume glandular, desaparecimento da hipervascularização e restabelecimento da ecogenicidade normal da glândula. Na tireoidite de Hashimoto, a hipocogenicidade do parênquima é uma das características da doença, devido à intensa infiltração linfocítica, atrofia dos folículos e diminuição do conteúdo coloide. Um padrão heterogêneo, micro ou macronodular, pode estar presente na tireoidite de Hashimoto, devido à intensa infiltração linfocitária focal, e esses pseudonódulos devem

ser corretamente diferenciados dos nódulos verdadeiros, que requerem acompanhamento ou investigação.

Avaliação ultrassonográfica de nódulos tireoidianos

A maioria das lesões apresenta um padrão de reflexão diferente do órgão em que se situam, aparecendo mais brilhante (hiperecoicas), menos brilhante (hipoecoicas) ou com ecogenicidade semelhante (isoeicoicas) em relação ao mesmo. Lesões císticas praticamente não causam reflexão (anecoicas) e nódulos mistos apresentam áreas císticas anecoicas de permeio. Os nódulos que apresentam folículos menores (microfolículos) e predomínio de células em relação ao colóide, apresentam ecogenicidade diminuída (hipoecoicos), enquanto os nódulos com características semelhantes ao tecido tireoidiano normal, são isoeicoicos ou hiperecoicos (quando há maior quantidade de colóide no interior dos folículos).

Embora nenhuma característica ultrassonográfica isolada seja patognomônica de malignidade, a combinação de algumas características como presença de microcalcificações, hipoecogenicidade e contornos irregulares, aumenta o risco de malignidade de uma lesão.

Classificação ultrassonográfica dos nódulos

As seguintes características ultrassonográficas devem ser avaliadas: conteúdo (sólido, cístico ou misto), ecogenicidade (isoeicoico, hipoecoico ou hiperecoico), contornos (regulares ou irregulares), presença de calcificações e formato (p. ex., mais alto que largo) e presença de outras imagens (p. ex., extensão extra tireoidiana e presença de linfonodos atípicos). De acordo com essas características, os nódulos podem ser classificados ou agrupados de acordo com a probabilidade de malignidade da lesão. As classificações mais utilizadas são da American Thyroid Association e a American College of Radiology, muito semelhantes, indicando o prosseguimento da investigação através da punção aspirativa por agulha fina (PAAF) (Tabela 1.1).

Tabela 1.1. Classificação ultrassonográfica e o risco de malignidade em cada categoria (TI-RADS).

Classificação ultrassonográfica	Características ultrassonográficas	Diagnósticos prováveis	Risco de malignidade
Categoria I (TI-RADS 1) (benigno)	Imagem anecoica arredondada de conteúdo líquido e paredes lisas	Cisto simples de tireoide	< 1%
Categoria II (TI-RADS 2) (provável benigno)	Nódulo misto semelhante a uma esponja	Nódulo adenomatoso ou adenoma folicular	1 a 6%
Categoria IIIa (TI-RADS 3) (pouco suspeito)	Nódulo sólido, isoecóico, com ou sem área líquida central Cisto com tumoração sólida isoecóica em sua parede	Nódulo adenomatoso ou neoplasia folicular ou variante folicular do carcinoma papilífero	7 a 15%
Grau III b (TI-RADS 4) (suspeito intermediário)	Nódulo sólido, hipocóico, com ou sem área líquida central Cisto com tumoração sólida em sua parede apresentando pontos hiperecogênicos	Nódulo adenomatoso ou neoplasia folicular ou Carcinoma papilífero	15 a 40%
Categoria IV (TI-RADS 5) (muito suspeito)	Nódulo sólido hipocóico, com contornos irregulares, microcalcificações, altura maior que largura ou presença de linfonodos atípicos	Carcinoma papilífero	> 65%

Punção aspirativa por agulha fina de nódulos tireoidianos

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF), guiada por ultrassonografia, é uma das melhores técnicas utilizadas para o diagnóstico dos nódulos benignos e malignos da tireoide, pois apresenta alta sensibilidade e especificidade. Sua utilização diminuiu muito o número de tireoidectomias desnecessárias. Entretanto, existem algumas limitações, inerentes ao método, que acarreta um certo número de resultados inconclusivos, indeterminados, falso-negativos e falso-positivos. Além disso, mesmo utilizando a técnica adequada, 2% a 20% das biópsias resultarão em material insuficiente ou inadequado para análise. A quantidade mínima de células necessárias para análise citológica é de, pelo menos, 6 agrupamentos contendo 10 células cada um.

Classificação de Bethesda para citopatologia da tireoide

Atualmente a classificação citológica do sistema Bethesda é utilizada pelos principais serviços de patologia em todo o mundo. A classificação auxilia na determinação de benignidade e malignidade do nódulo tireoidiano, assim como a conduta terapêutica (observação ou cirurgia). A frequência das 6 categorias que compõem a classificação citológica de Bethesda e o risco de malignidade para cada categoria estão na Tabela 1.2.

É importante a avaliação em conjunto dos dados clínicos, com a combinação das características ultrassonográficas e os resultados citológicos, na decisão de conduta em relação a nódulos tireoidianos.

Nos casos de Bethesda I, a repunção está indicada, assim como em lesões foliculares de significado indeterminado (Bethesda III). Na presença de citologias Bethesda IV e V, a tireoidectomia diagnóstica geralmente é indicada. Na citologia Bethesda VI, a tireoidectomia é indicada (ver Capítulo 4 – Câncer de tireoide).

Tabela 1.2. Classificação citopatológica de Bethesda para nódulo tireoidiano e o risco de malignidade.

Classe Bethesda	Frequência	Risco de malignidade
Classe I Material insuficiente ou inadequado para diagnóstico	1,8% a 23,6%	5-10%
Classe II Benigno	39% a 73,8%	0-3%
Classe III Lesão folicular/atipia de significado indeterminado	3% a 27,2%	10-30%
Classe IV Suspeito para neoplasia folicular	1,2% a 25,3%	25-40%
Classe V Suspeito para malignidade	1,4% a 6,3%	50-75%
Classe VI Maligno	2% a 16,2%	97-99%

Referências bibliográficas

1. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid*. 2017;27(11):1341-6.
2. Faix JD. Principles and pitfalls of free hormone measurements. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;27(5):631-45.
3. Maenhaut C, Christophe D, Vassart G, et al. Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid. In: www.thyroidmanager.org, (2018). Published by Endocrine Education Inc, South Dartmouth, MA 02748.
4. Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, et al. Comparison of Performance Characteristics of American College of Radiology TI-RADS, Korean Society of Thyroid Radiology TIRADS, and American Thyroid Association Guidelines. *AJR Am J Roentgenol*. 2018; 210(5):1148-54.
5. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017; 14(5):587-95.